

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической  
иммунологии»

*На правах рукописи*

Аникеева Ольга Сергеевна

**Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после  
трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде:  
экспериментальное исследование**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., Е.В. Маркова

Новосибирск – 2020

## Оглавление

Глава 1. Введение.....	5
Глава 2. Обзор литературы.....	16
2.1. Нейроиммуноэндокринные регуляторные связи в поддержании динамического гомеостаза.....	16
2.1.1. Влияние центральной нервной системы на функциональные параметры иммунной и эндокринной систем.....	18
2.1.2. Влияние эндокринной системы на функциональные параметры центральной нервной и иммунной систем .....	27
2.1.3. Влияние иммунной системы на функциональные параметры центральной нервной и эндокринной систем.....	35
2.2. Формирование нейроиммуноэндокринных связей в онтогенезе.....	42
2.3. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия при использовании клеточных технологий.....	52
Глава 3. Материалы и методы исследования.....	60
Глава 4. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	68
4.1. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток, проведенной в ювенильный период, на показатели иммунного и нейроэндокринного статуса половозрелых сингенных реципиентов.....	68
4.1.1. Дизайн исследования.....	68
4.1.2. Характеристика трансплантируемых клеток.....	69
4.1.3. Показатели иммунитета половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения.....	72

4.1.3.1. Проллиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов.....	72
4.1.3.2. Уровень апоптоза лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов.....	74
4.1.3.3. Интенсивность гуморального иммунного ответа у мышей-реципиентов.....	77
4.1.3.4. Высота реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей-реципиентов.....	78
4.1.3.5. Продукция цитокинов спленocyтaми мышей-реципиентов.....	80
4.1.4. Нейроэндокринный статус мышей реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения.....	87
4.1.4.1. Параметры ориентировочно-исследовательского поведения мышей-реципиентов.....	87
4.1.4.2. Содержание цитокинов в головном мозге мышей-реципиентов.....	92
4.1.4.3. Содержание нейротрофического фактора BDNF в головном мозге мышей-реципиентов.....	96
4.1.4.4. Содержание нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови мышей-реципиентов реципиентов.....	98
4.1.4.5. Содержание нейроактивных стероидных гормонов в головном мозге мышей-реципиентов.....	100
4.1.5. Комплексный сравнительный анализ иммунного и нейроэндокринного фенотипов половозрелых сингенных реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток доноров с оппози́тными типами поведения.....	103

Глава 5. Обсуждение.....	113
Заключение.....	128
Выводы.....	133
Список сокращений.....	136
Список литературы.....	139

## **Глава 1. Введение.**

### **Актуальность проблемы**

С позиций современной науки изучение различных аспектов функционирования основных адаптационных систем организма иммунной и нейроэндокринной является одной из актуальных проблем экспериментальной медицины и биологии, что обусловлено важнейшей ролью указанных систем, функционирующих в постоянном взаимодействии, в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза. Указанные регуляторные системы имеют общее гуморальное поле – цитокины, нейромедиаторы, нейропептиды, простагландины и др., обеспечивающее реализацию и собственных функций, и межсистемное взаимодействие, используя при этом также свои клеточные элементы, которые имеют выраженное функциональное и фенотипическое сходство [Dantzer, 2018; Herkenham, 2017; Filiano, 2017; Kipnis, 2012; Staci D. Bilbo, 2012; Ader, 2007]. Изучение морфофункциональных основ общих регуляторных реакций, механизмов формирования связей между различными структурами, по сути, единой нейроиммуноэндокринной системы с целью поддержания динамического гомеостаза, относится к одной из фундаментальных задач современной медико-биологической науки и представляется весьма перспективным в исследовании физиологических основ жизнедеятельности и патогенетических механизмов различных форм дисрегуляторной патологии.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что на развитие и дальнейшее функционирование основных адаптационных систем организма влияют не только генетические факторы, но и окружающая среда (стресс, травматическое воздействие, экология и несбалансированное питание, инфекционные агенты, фармакологическое воздействие и др.). Одним из таких факторов может быть терапевтическое воздействие, в том числе и клеточные технологии, которые активно развиваются и применяются в последнее время, в том числе и в детском возрасте. Пластичность основных гомеостатических систем

позволяет организму сопротивляться действиям неблагоприятных факторов, но, тем не менее, последние могут вызывать патологические изменения или приводить к ограничению функции данных систем [Cameron, 2008; Schwartz, 2013; Nusslock, 2016; Захарова, 2017]. Наиболее подвержен неблагоприятным факторам организм в критические периоды своего развития, такие как эмбриональный, младенчество, детство, пубертатный возраст [Shulz, 2016; Stavrou, 2017]. К началу постнатального периода иммунная и нейроэндокринная системы ещё до конца не сформированы, хотя их функциональное взаимодействие начинается уже в период пренатального онтогенеза [Provinciali, 1991; Izvol'skaia, 2016], продолжая формироваться на ранних этапах постнатального развития организма [Sarah M. Clark, 2018] вплоть до достижения половозрелого возраста; что обуславливает принципиальную возможность влияния на этот процесс, равно как и на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа индивидуумов, действующих на организм в эти периоды различных факторов среды, включая терапевтические воздействия.

Достижения современной медицины обеспечили развитие клеточных технологий и их успешное использование в терапии многих нозологических форм иммунологических, онкологических и гематологических заболеваний, что позволило значительно повысить выживаемость и качество жизни пациентов, а также увеличить число выполняемых процедур за счет расширения возрастных рамок и возможности проведения данного лечения у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями [Burroughs, 2012; Мачнева, 2019]. При этом остаются малоизученными механизмы воздействия трансплантируемых клеток на организм в целом, особенно в детском возрасте, когда идет формирование регуляторных связей основных гомеостатических систем организма, и сложно прогнозировать отдаленный эффект терапии, поскольку, даже при направленном воздействии на одну из них, влияние оказывается на взаимосвязанное функционирование всех указанных систем.

Рядом авторов показано, что иммунокомпетентные клетки (ИКК) животных с оппозиционными типами ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) различаются по своим функциональным свойствам [Markova, 1999-2009; Маркова, 2000 -2014; Viveros, 2001; Poveshchenko, 2002; Brachman, 2015], более того, установлена возможность и определены основные механизмы направленного изменения паттернов поведения у половозрелых реципиентов путем трансплантации ИКК с определенными функциональными характеристиками [Markova, 2002- 2016; Маркова, 2006 -2013]. Способность лимфоцитов после адоптивного переноса модулировать поведение и когнитивные функции, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС, показана также и другими исследователями [Rattazzi, 2013; Radjavi, 2014; Song, 2016; Clark, 2016, Sarah M. Clark, 2018].

Вышеизложенное ставит вопрос о возможности влияния ИКК на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа, включая поведенческий паттерн реципиентов, при трансплантации клеток, проведенной в ранние периоды постнатального онтогенеза, когда ещё не завершён процесс формирования межсистемных регуляторных связей. Высокая функциональная пластичность, чувствительность ко многим регуляторным факторам иммунной, нервной и эндокринной систем и формирование специфических взаимодействий обеспечивает возможность влияния на процессы их развития и взаиморегуляции. Исследования в этой области позволят расширить представления о механизмах взаимодействия основных гомеостатических систем организма и понимание причин патологических состояний, связанных с нарушением нейроэндокрино-иммунных регуляторных связей, равно как и обосновать новые подходы к их оптимальной терапии.

## Цели и задачи исследования

**Целью** настоящей работы являлось изучение влияния трансплантированных в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения на формирование иммунного и нейроэндокринного фенотипов у половозрелых реципиентов.

### Задачи:

1. Охарактеризовать фенотипические и функциональные свойства иммунокомпетентных клеток в популяции спленоцитов у животных с активным и пассивным типом поведения.
2. Исследовать показатели иммунитета (гуморальный и клеточный иммунный ответ *in vivo*; пролиферативная активность спленоцитов, уровень апоптоза и продукция цитокинов *in vitro*) у половозрелых реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от сингенных доноров с активным типом поведения в сравнении с контрольной группой животных без адоптивного переноса клеток.
3. Оценить показатели иммунитета половозрелых реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от сингенных доноров с пассивным типом поведения в сравнении с контрольной группой животных без адоптивного переноса клеток.
4. Изучить показатели нейроэндокринного статуса (параметры ориентировочно-исследовательского поведения, интрацеребрального уровня цитокинов и нейротрофического фактора головного мозга, концентрации кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови и в головном мозге) у половозрелых реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от сингенных доноров с активным типом поведения в сравнении с контрольной группой животных без адоптивного переноса клеток.



5. Исследовать показатели нейроэндокринного статуса половозрелых реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от сингенных доноров с пассивным типом поведения в сравнении с контрольной группой животных без адоптивного переноса клеток.
6. На основе полученных экспериментальных данных установить общие закономерности влияния повторной трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток доноров с различными (активным и пассивным) типами поведения на формирование у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту иммунного и нейроэндокринного фенотипов.

### **Научная новизна**

Впервые охарактеризованы основные показатели и выявлены отличительные признаки нейроиммуноэндокринного статуса половозрелых реципиентов после проведенной в ювенильном периоде повторной трансплантации ИКК с различными функциональными характеристиками, соответствующими таковым у животных с активным и пассивным типами поведения.

Впервые выявлено, что повторная трансплантация сингенным реципиентам спленоцитов в ювенильном периоде влияет на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса в отдаленном периоде половозрелости.

Впервые показано, что нейроиммуноэндокринный статус всех сингенных половозрелых реципиентов после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов отличается от животных без адоптивного переноса клеток более низкими значениями относительного количества антителообразующих клеток в селезенке, митоген- индуцированной продукции спленоцитами ФНО $\alpha$  и ИЛ-10, более высоким уровнем интрацеребрального ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре мозга и кортикостерона в сыворотке крови. Установлено также, что определенные отличительные

особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов детерминированы различиями функционального фенотипа трансплантированных клеток.

Впервые показано, что половозрелые сингенные реципиенты после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от особей с активным поведением отличаются от животных контрольной группы без адоптивного переноса клеток показателями функциональной активности иммунной системы (повышенным уровнем реакции ГЗТ, увеличением спонтанной пролиферации и продукции ИФН $\gamma$  в культурах спленоцитов, при сниженных уровнях антителообразования в селезенке и митоген-стимулированной продукции спленоцитами ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-10), а также нейроэндокринным фенотипом, характеризующимся увеличением численности особей активного типа поведения с низкой эмоциональной реактивностью на фоне повышенного интрацеребрального уровня ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе и стриатуме, умеренно выраженными изменениями концентрации кортикостерона и тестостерона в структурах головного мозга и одновременным возрастанием кортикостерона в сыворотке крови.

Впервые показано, что у сингенных реципиентов после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от особей с пассивным поведением к отдаленному периоду половозрелости формируется нейроиммуноэндокринный фенотип, отличающийся от животных без адоптивного переноса клеток меньшими показателями ответа в реакции ГЗТ, антителообразования в селезенке, пролиферативной активности и продукции ряда цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-10) в культурах спленоцитов при повышенном уровне активационного апоптоза CD4 $^{+}$  Т-клеток, а также увеличением численности особей с пассивным типом поведения на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ) и сниженного уровня BDNF в головном мозге, выраженными разнонаправленными изменениями в содержании кортикостерона и тестостерона в структурах мозга и

сыворотке крови на фоне выраженного снижения уровня тестостерона в сыворотке.

Впервые установлено, что наибольший эффект повторной трансплантации в ювенильном периоде ИКК на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа к отдаленному периоду половозрелости отмечается при трансплантации спленоцитов от особей с пассивным поведением и проявляется по сравнению с оппозитной группой реципиентов, которым трансплантировали спленоциты доноров с активным типом поведения, снижением показателей иммунитета, доминированием пассивного типа поведения на фоне повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ) и пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом нейроактивных стероидных гормонов кортикостерона и тестостерона в головном мозге и в сыворотке крови с выраженным уменьшением в сыворотке уровня тестостерона.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о влиянии ИКК на формирование нейроиммуноэндокринных функциональных связей в процессе онтогенеза, обеспечивающих поддержание динамического гомеостаза, как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях. В результате данной работы выявлены общие закономерности влияния повторной трансплантации ИКК, проведенной в ювенильный период онтогенеза, на формирование у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту определенного уровня функциональной активности основных гомеостатических систем организма, проявляющиеся в особенностях нейроиммуноэндокринного статуса, как общих, характерных для всех реципиентов, так и отличительных, детерминированных различным

функциональным фенотипов введенных спленоцитов, с наиболее выраженным эффектом после трансплантации ИКК доноров с пассивным типом поведения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после проведенной в ювенильном периоде повторной трансплантации ИКК с функциональными характеристиками, свойственными особям с активным либо пассивным типами поведения, в популяции взрослых половозрелых сингенных реципиентов регистрируется преобладающее большинство особей с типом поведения, свойственным мышам-донорам трансплантируемых клеток, относительно животных аналогичного возраста, не подвергавшихся клеточной трансплантации; при этом сформированный тип поведения сохраняется у реципиентов на дальнейших этапах онтогенеза. Выявленные отличительные особенности количественного содержания регуляторных цитокинов и нейротрофического фактора в головном мозге и его структурах, связанных с реализацией поведенческих реакций, особенности содержания и соотношения нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в сыворотке крови и структурах головного мозга, равно как и продемонстрированные особенности функциональной активности иммунной системы и ее клеточных элементов, могут обуславливать характер сформированного типа поведения реципиентов.

При этом комплекс показателей нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов после трансплантации ИКК с функциональным фенотипом, характерным для особей с пассивным типом поведения, указывает на снижение в данной группе реципиентов адаптационных возможностей организма с повышенным риском возникновения соматической, неврологической и психической патологии с нейроиммунным компонентом в патогенезе. Выявленные отдаленные эффекты повторной трансплантации ИКК с различными функциональными характеристиками, проведенной в ранний постнатальный период онтогенеза на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа реципиентов к половозрелому возрасту, углубляют знания о механизмах влияния

ИКК на развивающийся организм и формирование межсистемных функциональных связей.

Принимая во внимание широкую распространенность иммунологических, гематологических, онкологических заболеваний, выявляемых в том числе и детском возрасте, а также внедрение клеточных технологий в их терапию, полученные результаты служат экспериментальным доказательством важности исследования функционального фенотипа трансплантируемых клеток, оказывающих влияние на формирование основных гомеостатических систем организма и их регуляторную взаимосвязь, позволяя прогнозировать, либо влиять на исход терапии с применением клеточных технологий и последующее качество жизни пациента, что и определяет существенную практическую значимость диссертационной работы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Повторная трансплантация сингенным реципиентам спленоцитов в ювенильном периоде влияет на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса в отдаленном периоде половозрелости.
2. Различия в функциональном фенотипе иммунокомпетентных клеток, трансплантированных в ювенильном периоде от животных с активным и пассивным типом поведения, детерминируют особенности формирования нейроиммуноэндокринного фенотипа у половозрелых реципиентов.
3. Наибольший эффект отмечается при трансплантации спленоцитов от особей с пассивным поведением и проявляется снижением показателей иммунитета, доминированием пассивного типа поведения на фоне повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ), пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в головном мозге и в сыворотке крови с выраженным уменьшением в сыворотке тестостерона.

### **Степень достоверности результатов**

Полученные результаты имеют высокий уровень статистической значимости. Научные положения и выводы обоснованы и получены с использованием современных методических приемов и высокоинформативных методов исследования, проведенных *in vivo* и *in vitro*, достаточной выборкой исследуемых экспериментальных животных в соответствии с основными принципами работы с лабораторными живыми объектами и большим объемом материала, который подвергнут адекватному статистическому анализу.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных мероприятиях: Отчетная конференция аспирантов и интернов ФГБНУ «НИИФКИ» (Новосибирск, 2012); III всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2013); седьмая всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2015); VIII международная научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли: медицинские науки, фармацевтические науки, ветеринарные науки, Биологические науки, Химические науки» (Москва, 2015); IX отчетная научная сессия НИИФКИ «Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии» (Новосибирск, 2016); VIII International academic conference «Medical, psychological, educational support for people in extreme climatic, ecological and social conditions» (Turkey, Kemer, 2017); IX International academic conference "Human safety in extreme climate environmental and social conditions "(Turkey, Kemer, 2018); IV российская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2018); X International academic

conference "Human security in extreme climate- ecological and social conditions " (Turkey, Kemer, 2019).

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 27 печатных работ; в том числе 12 статей, из них 7 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 публикации в журналах международных баз данных Web of Science, Scopus, 15 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р7.0.11-2011. Материал диссертации изложен на 189 страницах машинописного текста, иллюстрирован 5 рисунками и 16 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственных исследований, обсуждения, заключения и выводов. Библиографический указатель содержит 393 цитируемых источников (в том числе 141 работа отечественных авторов).

## **Глава 2. Обзор литературы**

### **2.1. Нейроиммуноэндокринные регуляторные связи в поддержании динамического гомеостаза**

В последние десятилетия одной из важных областей изучения современной науки стала нейроиммуноэндокринология – наука о механизмах, принципах, закономерностях и значении для целостного организма человека взаимодействий основных гомеостатических систем – нервной, иммунной и эндокринной [Besedovsky, 2019; Straub, 2018; Sarah M. Clark, 2018; Корнева, 2016; Бабичев, 2013; Гейн, 2008; Абрамов, 2001, 2004]. К настоящему времени накоплено значительное количество фактов, подтверждающих, что иммунная система совместно с нервной и эндокринной являются многокомпонентной регуляторной системой [Полетаев, 2002]. Представленные в современной литературе результаты исследований свидетельствуют о существовании обширной регуляторной сети между указанными системами. Эта сеть включает нервные пути, гормональные каскады, и клеточные взаимодействия, позволяющие ЦНС регулировать иммунную систему локально в местах воспаления, регионально в иммунных органах, и системно через гормональные пути, равно как и иммунной системе регулировать физиологические процессы в нервной системе [Sotelo, 2015; Walsh, 2014; Акмаев, 2008; Alford, 2007; Черешнев, 2003; Девойно, 1993]. К настоящему времени установлены основные каналы и механизмы межсистемной интеграции; роль конкретных мессенджеров, обеспечивающих нейроиммунное взаимодействие при различных состояниях [Elenkov, 2008]. Накопленные данные позволяют сформировать концепцию о взаимозависимых как физиологических, так и патологических процессах в иммунной, нервной и эндокринной системах



[Besedovsky, 2019; Корнева, 2016; Huftberger, 2015; Liesz, 2015; Ланин, 2013; Крыжановский, 2010].

Иммунная система рассматривается как диссеминированный мобильный «головной мозг», поскольку она, как и ЦНС имеет свою память и может запоминать, распознавать и извлекать Информацию с помощью специальных клеток иммунологической памяти [Самотруева, 2017; Пальцев, 2008; Судаков, 2003].

Нервная система участвует в регуляции функций иммунной системы и модуляции активности иммунокомпетентных клеток под влиянием воздействий, адресованных к определенным структурам ЦНС: обеспечивает изменение микроокружения лимфоидных клеток, количества циркулирующих антител, соотношения лимфоцитов в популяциях, синтеза и продукции цитокинов иммунными клетками, интенсивности иммунного ответа на антигены. При этом иммунная и нейроэндокринная системы имеют механизмы обратной связи, в которые вовлечены, главным образом, цитокины и другие медиаторы. [Herkenham, 2017; Schwartz, 2013; Маркова, 2012; Идова, 1999–2012; Крыжановский, 2010; Магаева, 2005 и др.].

Немалое значение в понимании механизмов взаимовлияния регуляторных систем имело открытие клеток-эффекторов и клеток-мишеней, которые есть в наличии как в иммунной, так и в нейроэндокринной системах. Так показано, что взаимодействие данных систем в различных органах происходит с помощью пептид/аминергических нейронов [Трофимов, 2011; Хавинсон, 2009], иммунокомпетентных клеток [Линькова, 2010] и апудоцитов [Кулиджанов, 2003].

Т.е. не вызывает сомнений тесная регуляторная взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем, поддерживающих динамический гомеостаз целостного организма. Нарушение указанной регуляторной взаимосвязи основных адаптационных систем лежит в основе патогенеза широкого ряда патологических состояний.

### **2.1.1. Влияние центральной нервной системы на функциональные параметры иммунной и эндокринной систем**

С точки зрения современных исследований наибольшее иммуномодулирующее влияние на организм оказывают некоторые структуры головного мозга – гипоталамус (переднее и заднее поле), гиппокамп, ретикулярная формация, ядра шва, миндалевидный комплекс [Магаева, 2005]. Так же в регуляции иммуногенеза участвуют лимбическая система, кора больших полушарий, базальные ядра, которые отвечают за когнитивную функцию мозга и реализацию поведенческих реакций [Ader, 2007; Kemeny, 2007; Александровский, 2005].

Так, в экспериментальных исследованиях показано, что животные, отличающиеся по уровню ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП), имеют структурно-функциональные особенности центральной нервной системы и определенные особенности функциональной активности иммунной системы и ее клеточных элементов. Установлено, что мыши (СВА х C57BL/6)F1 с активным типом поведения имеют большее количество нейронов в сенсомоторной коре головного мозга. При этом клетки головного мозга и селезенки животных с оппозитивными типами поведения различаются по продукции регуляторных цитокинов и экспрессии их генов, спленоциты и тимоциты различны по спонтанной и митогениндуцированной пролиферативной активности, характерны также сниженные хемотаксис и фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов [Маркова, 2011, 2012]. Так же показано, что мыши линий Balb/c, C57Bl/6, (СВА х C57BL/6)F1 и крысы Вистар и OXIS имеют взаимосвязь между активностью клеточного иммунного ответа, оцененного по интенсивности развития реакции гиперчувствительности замедленного типа, и уровнем исследовательского поведения. Так, у животных с пассивным типом ОИП регистрируется низкая высота реакции ГЗТ; при этом стимуляция клеточного

звена иммунного ответа вакциной БЦЖ приводит к дозозависимому повышению уровня ОИП [Маркова, 2000, 2004, 2005, 2012; Brachman, 2015; Viveros, 2001].

Имеются данные о том, что животные с генетически детерминированной высокой и низкой агрессивностью также различаются по иммунологической реактивности. Так при разделении мышей по уровню агрессии в условиях изоляции мыши линии NC 900 с высоким уровнем агрессивности демонстрируют более высокие значения митогениндуцированной пролиферативной активности Т-лимфоцитов, продукции ИФН $\gamma$  и ИЛ-2 и пониженную чувствительность к развитию раковой опухоли относительно мышей линии N100 с низким уровнем агрессивности [Petitto, 2001, 1994].

Показано также, что содержание Т-лимфоцитов у агрессивных и неагрессивных животных (две линии крыс, полученные в ФГБНУ «Институт цитологии и генетики» СО РАН (Новосибирск)) отличается, и имеют более высокие значения у агрессивных особей, в этой же группе ниже уровень ИЛ-1 $\alpha$  в крови, а содержание моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в крови у агрессивных животных, иммунизированных эритроцитами барана, было выше. При этом известно, что хемокины, включая MCP-1, представлены не только в иммунной системе, но и в мозге, где они могут играть роль нейромодуляторов [Suvisaari, 2013].

Так же есть исследования о том, что у экспериментальных животных, селекционированных на ручное и агрессивное поведение, имеются различия в проявлениях экспериментального аллергического энцефаломиелита. Так, более яркие клинические признаки, а также морфофункциональные изменения более выражены у неагрессивной линии крыс [Прасолова, 2010]. Авторы связывают это с разнонаправленным воздействием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на баланс клеточного и гуморального звена иммунного ответа у животных с оппозиционными типами поведения [Иванова, 2009; Сапин, 2004; Elenkov, 2004; Eskandari, 2003; Селятицкая, 2001].

Существенную роль как в процессах нейроиммунотендуляции, так и поддержании динамического нейроиммунного гомеостаза, играют также и нейромедиаторные системы мозга (серотонинергическая, ГАМК-ергическая и допаминергическая), взаимодействие которых обеспечивает формирование определенной «нейрохимической установки мозга» с выделением доминирующей системы, которая оказывает влияние на различные функции организма, в том числе и на иммунную [Ben-Shaanan, 2016; Baganz, 2013; Идова, 2012; Альперина, 2010; Девоино, 2005]. Так, рядом авторов установлено, что иммунные клетки на своих мембранах имеют рецепторы к серотонину, допамину, глутамату, ГАМК и др. [Корнева, 2016; Тюренов, 2011; Магаева, 2005; Болдырев, 2005; Полетаев, 2002]. Стимуляция дофамин- и ГАМК-ергической систем приводит к усилению иммунологической реактивности. Проявление различных форм агрессивного поведения, связанного с активацией дофаминергической системы, сопровождается усилением иммунной функции, изменением соотношения основных субпопуляций Т-клеток и продукции цитокинов: повышение ИЛ-2, ИФН гамма, ИЛ-4 и ИЛ-10, снижение ИЛ-1 бета/альфа, ФНО альфа [Идова, 2015; Idova, 2015, 2016]. В этот процесс включены нигростриатная (ядро А9 и хвостатое ядро), мезолимбическая (ядро А10 и прилежащее ядро – аккумбенс) системы. Эффект реализуется через гипоталамус – гипофиз – тимус.

Активация серотонинергической системы оказывает иммуносуппрессирующее влияние, которое реализуется при участии ядер шва среднего мозга и осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс. Депрессивноподобное поведение, выработанное в различных экспериментальных моделях (генетическая предрасположенность, воздействие хронического социального стресса) и обусловленные активацией 5-НТергической системы, характеризуются угнетением иммунного ответа, перераспределением Т-лимфоидных субпопуляций в иммунокомпетентных органах и периферической крови, а также изменением продукции цитокинов – увеличением ИЛ-6 и

снижением ИФН-гамма [Idova, 2016, 2018; Идова, Маркова, 2017; Baganz, 2013; Идова, 2012, 2010, 2009, 2005; Гейн, 2008; Bjarnadottir, 2007; Магаева, 2005].

При недостатке серотонина в вилочковой железе регистрируется уменьшение количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов и повышение в селезенке количества В-лимфоцитов, что в дальнейшем ведет к угнетению клеточного и повышению гуморального иммунного ответа у потомства [Мельникова, 2012б]. Указанные эффекты в основном связаны с нарушением микроокружения лимфоцитов, которое развиваются в тимусе. При этом угнетение выработки серотонина у взрослых особей ведет к кратковременным и обратимым процессам в иммунной системе [Baganz, 2013; Афанасьева, 2009].

Активность нейромедиаторных систем находится в тесной функциональной взаимосвязи с рядом нейротрофических факторов мозга. В настоящее время известно не менее восьми семейств нейротрофических факторов, принимающих участие в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания клеточных популяций, процессах их адаптации к внешним воздействиям [Гомазков, 2007; Weissmiller, 2012; Homberg, 2014; Попова, 2017]. Первый нейротрофический фактор, фактор роста нервов (NGF), был открыт в начале пятидесятих годов XX века. Показано, что NGF участвует в регуляции нейроиммунных взаимодействий. Клетки-мишени для указанного фактора – это клетки иммунной системы, гемопоэтические клетки и клетки нервной системы, которые участвуют в нейроэндокринных процессах. Так же выявлено, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях содержание NGF повышается, и ассоциировано с увеличением количества тучных клеток [Магаева, 2005]. Глиальный нейротрофический фактор (GDNF), принадлежащий к семейству трансформирующих ростовых факторов  $\beta$  (TGF $\beta$ ), оказывает выраженное защитное действие на нигростриарную и мезолимбическую дофаминовую систему мозга и считается дофаминергическим [Lin, 1993]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF), принадлежащий к семейству нейротрофинов, является наиболее экспрессирующимся и, по-видимому, с наиболее широким спектром

физиологического действия. Транскрипция BDNF в нейронах позитивно регулируется с помощью деполяризации мембраны, индуцируемой сенсорными стимулами, а также активацией NMDA-рецепторов глутамата. Накопленные данные свидетельствуют о тесных связях BDNF и серотонинергической системы мозга. Эндогенный BDNF критически важен для нормального развития и функционирования серотонинергической системы мозга [Попова, 2017]. Важно, что это именно взаимодействие, поскольку не только BDNF необходим для нормального развития и функционирования серотонинергической системы мозга, но и последняя, в свою очередь, влияет на BDNF. GDNF хотя и считается преимущественно регулятором дофаминергической системы, также взаимодействует с серотонинергической мозга. Как и BDNF, он стимулирует рост 5-НТ-нейронов мозга и влияет на экспрессию ключевых генов серотонинергической системы мозга – триптофангидроксилазы -2, 5-НТ1А- и 5-НТ2А-рецепторов, участвуя в регуляции разнообразных форм поведения – сна и бодрствования, агрессивного поведения, сексуальной мотивации и нейроэндокринной регуляции, в том числе регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [Ilchibaeva, 2015, 2016; Левчук, 2018; Popova, 2019] – основной системы реакции на стресс. Накоплен большой объем экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что хронический стресс приводит к снижению содержания BDNF в гиппокампе, уменьшению объема гиппокампа, угнетению гиппокампального нейрогенеза и ослаблению отрицательной обратной связи между гиппокампом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, опосредуемой серотониновой системой: серотонин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа и регулирует чувствительность этих клеток к глюкокортикоидам; с другой стороны, BDNF из гиппокампа (места синтеза) поступает путём ретроградного транспорта в ядра шва продолговатого мозга, где расположены тела серотонинергических нейронов и регулирует их функциональную активность [Anderson, 1995; Pham, 2003; Huang, 2005; Masi, 2011; Popova, 2019].

При этом активность нейромедиаторных систем подвержена гуморальному (цитокиновому) влиянию со стороны иммунной системы [Ader, 2007; Leonard, 2014]. Важными посредниками в эффектах цитокинов выступают ферменты, которые влияют на синтез и высвобождение моноаминов - 2,3-индоламин-диоксигеназа, транспортеры моноаминов (транспортер серотонина, транспортер норадреналина, транспортер дофамина и активные форм кислорода и азота). При этом их взаимные воздействия на физиологические процессы в ЦНС, в том числе и на поведенческие реакции, могут дополнять или усиливать друг друга, осуществлять эффекты сенсibilизации [Leonard, 2012; Coleman, 2020].

Имеются данные, свидетельствующие о существенной роли нейропептидов в механизмах регуляции дифференцировки иммунных и нервных клеток [Ясенявская, 2018; Корнева, 2016; Гейн, 2008; Смирнов, 2004]. Они секретируются в кровь клетками гипофиза, щитовидной железы, надпочечниками и проникают из периферической нервной системы в лимфоидные ткани. Иммунные клетки имеют рецепторы к нейропептидам и способны вырабатывать их сами, что подтверждает их важность в нейроиммунных взаимодействиях. Нейропептиды регулируют процессы в иммунной системе, вызванные стрессом, в том числе влияя на уровень цитокинов за счет контроля субпопуляций лимфоцитов и эозинофилов [Самотруева, 2009; Sitte, 2007; Магаева, 2005].

Доказано, что нейромедиаторные и нейропептидные системы имеют важное значение в патогенезе различных заболеваний, как аллергических, аутоиммунных, так и инфекционно-воспалительных, что подтверждает важность указанных систем в нейроиммунном взаимодействии [Ясенявская, 2018; Chéret, 2013; Караулов, 2012]. Авторами показано, что процессы в поврежденных тканях вызваны нейрональной дисфункцией, которая в свою очередь является результатом аллергического воспаления; нейромедиаторные и нейропептидные системы при этом влияют на тканевые репаративные процессы. Эти, а также другие данные, полученные в области клинической аллергологии, могут быть

использованы для разработки способов нейромедиаторной и нейропептидной терапии ряда заболеваний [Moyle, 2019; Raar, 2005].

Так же показано, что ЦНС может оказывать влияние на иммунокомпетентные органы с помощью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [Galoyan, 2000]. Симпатическая нервная система оказывает воздействие на иммунную систему с помощью адреналина, вырабатываемого мозговым слоем надпочечников, норадреналина, который секретируется в синапсах, а также синтезом указанных катехоламинов самими клетками иммунной системы [Schulze, 2014; Шилов, 2004].

Давно установлено, что важное место в вегетативной регуляции иммунной системы занимает гипоталамическая область головного мозга [Багирь, 2009; Ader, 2007; Groot, 1950]. Имеется точка зрения, что разные гипоталамические области имеют конкретную специализацию в нейроиммунных взаимодействиях. Установлено, что цитотоксичность естественных киллеров (NK-клетки) селезенки через симпатическую иннервацию угнетается медиальной преоптической областью гипоталамуса, при этом стимуляция электрическим током латеральной области гипоталамуса приводит к активации NK-клеток [Акмаев, 2003]. При изучении групп экспериментальных животных, которые были подвержены повреждению вентромедиальной области гипоталамуса, было выявлено, что данная область может воспринимать иммунные сигналы, но не является нейроиммунорегулирующим центром [Пальцев, 2008]. Существуют данные о том, что латеральные ядра гипоталамуса под действием электрического тока стимулируют иммунный ответ на Т-зависимый антиген (эритроциты барана и бычий сывороточный альбумин). Так же было выявлено, что при раздражении током области гипоталамуса происходит стимуляция антителообразования [Корнева, 2016].

По мнению некоторых исследователей нейросекреторная способность гипоталамуса совместно с периферическими отделами эндокринной системы в виде гипоталамо-гипофизарных и парагипофизарных связей определяет его



важную роль в функционировании всего организма, в том числе и иммунной системы [Акмаев, 2003]. И во время стресса для нормального функционирования иммунной системы необходим механизм, снижающий выработку гипоталамусом кортикотропных гормонов [Самотруева, 2009]. Функцию физиологической адаптации организма к стрессирующим факторам выполняет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Активация этой системы регулируется с помощью петли отрицательной обратной связи, в которой важную роль играет гиппокамп. Вовлеченность гиппокампа в данную обратную связь обусловлена содержанием в нём большого количества рецепторов глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Активация этих рецепторов приводит к угнетению базальной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и к завершению её ответа на стресс. Кроме того, есть данные, что стрессорная иммунорегуляция цитокинами, гормонами, нейротрансммиттерами зависит от длительности и интенсивности стрессовых факторов [Pruett, 2001; Ambrée, 2018].

Современные исследования доказывают, что в ЦНС имеется собственный иммунный механизм, который контролируется гуморальными и нервными воздействиями с периферии. Определенную роль здесь играет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). От проницаемости его эндотелия зависит прохождение лейкоцитов, а также выработка различных иммунных факторов в норме и при патологии [Крыжановский, 2010; Акмаев, 2008]. С помощью ГЭБ контролируется количество и тип лимфоцитов, которые с помощью специальных молекул адгезии на эндотелии проникают в ЦНС [Малахов, 2014; Пальцев, 2008; Couraud, 1992]. При этом антигенпрезентирующую функцию в ЦНС выполняют собственные иммунные клетки [Hart, 1995].

В нейроиммунных взаимодействиях немаловажное значение играет блуждающий нерв совместно с гуморальными факторами. Так цитокины, прошедшие ГЭБ, приводят к повторной волне выработки цитокинов уже непосредственно рядом клеточных элементов ЦНС. При этом они могут активировать локально специфические зоны головного мозга, либо диффузно

проникать в его паренхиму. Эта активация нейронов может быть опосредована простагландинами, КРФ [Dantzer, 2018, 2000]. Показано, что в ЦНС цитокины оказывают влияние на нейропептиды и нейротрансмиттеры; участвуют в реализации нормальных физиологических функций ЦНС; участвуют в нейропротекторных, репаративных и в нейродегенеративных процессах [Lotrich, 2015; Gensel, 2015; Oosterhof, 2015; Kappelmann, 2018].

Так, цитокины семейства ИЛ-1 продуцируются нейронами, клетками астроглии и микроглии, и участвует в контроле синтеза других цитокинов в ЦНС, регулируют продукцию нейротрансмиттеров, регулируя поведенческую деятельность и сон. ИЛ-2 вырабатывается астроцитами и присутствует в большом количестве в гипоталамусе, также влияя на продукцию нейротрансмиттеров, кортиколиберина, и поведенческую деятельность, и сон. В этих процессах участвуют также ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, которые синтезируются астроцитами и клетками аденогипофиза. ИЛ-6 также обладает анальгезирующим действием, контролирует пищевое поведение, стимулирует ГГАС и регулирует взаимодействия между гипоталамусом и гипофизом [Zhang, 2018; Саотруева, 2009; Billiau, 2006; Абрамов, 1988, 2001, 2004;]. ИЛ-18, который вырабатывается в интерпедункулярном ядре и эпендиме 2-го и 3-го желудочков мозга, принимает участие в реализации стрессовых реакций и в формировании памяти [Магаева, 2005]. ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$  синтезируются астроглией. ИФН $\alpha$  воздействует на биоэлектрическую активность некоторых структур головного мозга (гипоталамус, гиппокамп, сенсомоторная кора, таламус), влияя на процессы формирования памяти; на поведенческую активность и эмоциональную реактивность экспериментальных животных в «открытом поле» [Пальцев, 2008; Магаева, 2005; Suter, 2003]. Ряд авторов пришли к выводу, что исследование биологического смысла синтеза цитокинов в нервной ткани, регулирующего развитие иммунных реакций, помогает объяснить патогенез многих заболеваний ЦНС [Александровский, 2005].

Следовательно, регулирующий контроль ЦНС реализуется посредством ГГНС и других желез внутренней секреции через специфические рецепторы на иммунокомпетентных клетках; посредством симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), при этом нейромедиаторы также воздействуют на иммунокомпетентные клетки через специфические рецепторы и оказывают иммуномодулирующий эффект; посредством лимбико-диэнцефальной системы, где нейромедиаторный контроль иммунного ответа обеспечивается участием и взаимодействием отдельных типов серотониновых (5-НТ1А и 5-НТ2А), дофаминовых (D1 и D2), ГАМК и опиоидных (мю, каппа и дельта) рецепторов; передача регулирующих сигналов осуществляется также с помощью нисходящего аксоплазматического транспорта биологически активных веществ, мигрирующих в иннервируемые ткани.

### **2.1.2. Влияние эндокринной системы на функциональные параметры центральной нервной и иммунной систем**

Нейроэндокринная система считается важным регулятором иммунновоспалительных процессов. Так, пролактин и фактор роста контролируют дифференцировку, рост и функционирование иммуноцитов. Пролактин обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, что осуществляется с помощью рецепторов к указанному гормону практически на всех клетках иммунной системы [Pereira Suarez, 2015; Yu-Lee, 2002]. Как звено антигенной защиты иммунной системы, пролактин участвует в усилении фагоцитарной активности макрофагов, стимуляции клеточного и гуморального иммунных ответов [Pereira Suarez, 2015; Redelman, 2008]. Также пролактин воздействует на

пролиферативную активность иммунных клеток и продукцию цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , которые участвуют в адаптационных процессах организма [Kalliomaki, 2004]. Цитокины провоцируют воспалительные реакции, за счет чего изменяется секреторная активность гипофиза и нейротрансмиттерная активность нейронов головного мозга [Пальцев, 2008]. А стимуляция цитокинами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) ведет к иммуносупрессии, поскольку при этом нейропептиды ГГНС являются антагонистами пролактина и фактора роста [Costanza, 2015].

Известно, что лимфоидные клетки вырабатывают биогенные амины, посредством которых участвуют в гомеостазе на органном уровне, воздействуя на адренорецепторы других иммунокомпетентных клеток. Показано, что антигенная стимуляция приводит к повышению уровня катехоламинов в лимфоцитах с помощью протеинкиназы C, которая играет основную роль в активации Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов и естественных киллеров [Pinoli, 2017]. Кроме того, установлено, что катехоламины оказывают угнетающее действие на пролиферативную активность Т-лимфоцитов, что ускоряет дифференцировку Т-супрессоров, что, в свою очередь, может приводить к снижению антителообразования [Шилов, 2004].

В современной литературе имеются данные о том, что практически все популяции клеток, которые принимают участие в иммунных реакциях, имеют рецепторы как к нейромедиаторам, иммуномедиаторам, так и к гормонам [DeVito, 2011; Рагинов, 2006; Абрамов, 1988, 2001, 2004; Адо, 1993]. Так показано, что АКТГ влияет на функции Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, снижает количество антителообразующих клеток (АОК). Тиреотропный гормон (ТТГ), наоборот, оказывает стимулирующее действие на антителообразование [DeVito, 2011], также, как и мелатонин [Линькова, 2010; Пальцев, 2008; Полетаев, 2002].

Гормоны гипофиза играют важную роль в функционировании и развитии иммунной системы. Аргинин-вазопрессин (АВП) – один из гормонов, который

реализует свои функции с помощью иммунной и нейроэндокринной систем. Данный гормон вырабатывается нейронами супраоптического ядра гипоталамуса, проецирующими свои аксоны в нейрогипофиз. При нехватке АВП у крыс линии Brattleboro (отличительной чертой данных экспериментальных животных является дисбаланс гормонов в результате инактивации гена АВП) возникают морфофункциональные нарушения иммунной системы – ускоряется процесс инволюции вилочковой железы, снижается уровень лимфоцитов в крови [Хегай, 2003; Захарова, 2001]. Окситоцин и вазопрессин могут оказывать индуцирующее действие на рост и пролиферативную активность Т-лимфоцитов, препятствуют формированию иммунологической толерантности, и предотвращают апоптоз клеток. Так же обнаружен пептидный гормон тимуса – нейрофизин, который схож по своему биологическому действию с окситоцином [Александровский, 2005].

Немаловажное значение в функционировании иммунной системы играют тиреоидные гормоны [Багирь, 2009; DeVito, 2011]. Они оказывают регулирующее влияние на NK-клетки, активируют дифференцировку моноцитов крови, стимулируют гуморальное звено иммунитета, фагоцитарную активность лейкоцитов, [DeVito, 2011; Пальцев, 2008; Магаева, 2005;]. Гипотиреозидизм, сформированный пропилтиоурацилом – антитиреоидным препаратом, вызывает инволюцию лимфатических узлов и селезенки. Тиреоидные гормоны нужны для роста и дифференцировки В-лимфоцитов. Установлено, что у животных с гипотиреозидом (hyt/hyt), который обусловлен мутацией в гене hyt, и у животных с мутацией гена, кодирующего тиреоидный рецептор ( $TR\alpha$ ), угнетен В-лимфопоэз, который восстанавливается системным введением тироксина [Montecino-Rodriguez, 1997]. У экспериментальных животных с дефектом выработки гормона также ингибирован тимопоэз [Dorshkind, 2000]. Показано, что тироксин ( $T_4$ ) оказывает ингибирующее влияние на синтез IgG, а трийодтиронин ( $T_3$ ) регулирует синтез IgA и IgM [Багирь, 2009; Полетаев, 2002]. Парат-гормон паращитовидной железы так же воздействует на иммунную систему, снижая пролиферативную активность тимоцитов. Так же показано, что при антигенной

стимуляции на лимфоцитах появляются рецепторы к основному гормону поджелудочной железы, инсулину, что доказывает его участие в процессах иммунного ответа [Пальцев, 2008; Магаева, 2005].

Глюкокортикоиды регулируют большое разнообразие функций иммунных клеток и экспрессию иммунных молекул через молекулярные механизмы: модулируют экспрессию генов цитокинов, экспрессию молекул адгезии и трафик иммунных клеток, созревание и дифференцировку иммунных клеток, экспрессию хемоаттрактантов и миграцию клеток, продукцию воспалительных медиаторов и других воспалительных молекул [Cain, 2017]. В большинстве своём, они подавляют созревание, дифференцировку, и пролиферацию иммунных клеток, вовлеченных во все аспекты иммунитета, включая врожденную, Т-клеточную, В-клеточную функции и аллергические реакции.

Глюкокортикоиды вызывают изменение как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Они оказывают влияние на секрецию многих цитокинов, как правило, повышая уровень противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 и понижая уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ), таким образом, вызывая изменение как Th1, так и Th2 иммунитета [Ronchetti, 2018a; Cain, 2017; Franchimont, 1998, 2000]. Главным механизмом, с помощью которого глюкокортикоиды оказывают влияние на баланс Th1-Th2 считается изменение экспрессии ИЛ-12 или его рецепторов [Bereshchenko, 2018; Ronchetti, 2018b; Elenkov, 1999; 2008]. Установлено так же, что глюкокортикоидные гормоны преждевременно переключают Т-хелперы на Th2-фенотип; то есть при чрезмерном повышении глюкокортикоидных гормонов страдает, в первую очередь, клеточный иммунитет. Так же вызывать изменения в Th1-Th2, помимо глюкортикоидов могут симпатические нейропептиды, норадреналин, и адреналин [Ronchetti, 2018b; Bereshchenko, 2018; Elenkov, 1999; 2008]. Фармакологические или стресс-уровни глюкокортикоидов сокращают количество циркулирующих моноцитов, ингибируют секрецию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , и активатора тканевого плазминогена [O'Connor, 2000]. Немаловажное

значение имеет доказательство того, что физиологический уровень гормонов обладает иммуномодулирующим, а не иммуносупрессивным действием [Ланин, 2011; Пальцев, 2008; Магаева, 2005; Кветной, 2000].

Глюкокортикоиды влияют на функции нейтрофилов, такие как хемотаксис, адгезия, миграция, апоптоз, и фагоцитоз [Ronchetti, 2018a; O'Connor, 2000; Goulding, 1998]. С одной стороны, фармакологические дозы глюкокортикоидов являются ингибирующими и подавляют воспалительный ответ, вызванный нейтрофильной активацией и миграцией. С другой стороны, нейтрофилы требуются для ответа на бактериальные инфекции, как таковые, поскольку их циркулирующее число увеличивается фармакологическими дозами глюкокортикоидов посредством ингибции апоптоза [Ronchetti, 2018a; Goulding, 1998]. Так, глюкокортикоиды вызывают остановку G1 и апоптоз в лимфоидных клетках. По-видимому, существуют два механизма действия глюкокортикоидов на апоптоз тимоцитов, один для пролиферирующих тимоцитов другой - для непролиферирующих тимоцитов. Несмотря на отдельные механизмы, эти два пути имеют общие особенности, такие как активация GR и активация каспаз. Механизмы опосредованного глюкокортикоидами клеточного цикла и апоптоза до конца не поняты, но некоторые гены клеточного цикла, например, c-myc, cyclin D3 и Cdk4, регулируются ингибитором циклинзависимой киназы p57kip2, что важно в клеточном цикле, опосредованном глюкокортикоидами [Samuelsson, 1999]. Опосредованный глюкокортикоидами апоптоз также описан в моноцитах. Это происходит через рецепторы смерти, CD95, каскад для апоптоза, который не встречается в Т-клетках или тимоцитах в ответ на глюкокортикоиды. В моноцитах глюкокортикоиды увеличивают экспрессию CD95 и лиганда CD95L, а также усиливают их высвобождение. Это активирует каскад, включающий каспазы-8 и каспазы-3, к индуцированному апоптозу [Schmidt, 2001].

Известно, что реакция организма на стрессовые факторы реализуется посредством ряда нейронных путей, которые сходятся на паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса [Becker, 2017; Myers, 2014]. Нейроны этого ядра

регулируют продукцию гормонов гипофиза, включая АКТГ, который, в свою очередь, связывается с рецепторами меланокортина 2-го типа в коре надпочечников, индуцируя стероидогенез [Talaber, 2015; Dringenberg, 2013]. У млекопитающих основным глюкокортикоидом, выделяемым в пучковой зоне коры надпочечников в ответ на стресс, является кортизол/кортикостерон [Nguyen, 2008; Smith, 2006; O'Connor, 2000].

Существующая модель взаимодействий ГГНС с иммунной системой включает в себя глюкокортикоидное потенцирование компонентов врожденного иммунитета и подавление адаптивных иммунных реакций [Busillo, 2013]. Клетки иммунной системы экспрессируют глюкокортикоидный рецептор в определенном состоянии активации, что позволяет глюкокортикоидам оказывать непосредственное действие на процессы иммунного гомеостаза, такие как пролиферация Т-клеток памяти [Gutso, 2013], численность макрофагов [Zheng, 2013], экспрессию TLR [Todosenko, 2017; Jin, 2009].

Рецептор-опосредованное влияние глюкокортикоидов сопровождается изменением экспрессии ряда генов, путем связывания с определенными последовательностями ДНК (глюкокортикоид-реагирующими элементами) с участием факторов транскрипции NF $\kappa$ B, AP1, STAT3 и STAT5, что способствует угнетению активации провоспалительных транскрипционных факторов и сигнальных путей или усилению экспрессии/продукции противовоспалительных белков, приводя к снижению провоспалительного ответа [Sacta, 2016]. Например, глюкокортикоиды стимулируют TLR-сигнализацию, воздействуя на нижестоящие протеинкиназы; супрессоры сигналов цитокинов (SOCS) и др. [Sacta, 2016]. Кроме того, рецептор-опосредованное влияние глюкокортикоидов регулирует также активность NLRP3, NOD-подобного рецептора, стимулирующего продукцию IL-1 $\beta$  [Busillo, 2011]. В исследованиях *invitro* показано, что мононуклеарные клетки доноров, находящихся в различных стрессовых ситуациях и, соответственно, характеризующихся высокими уровнями кортизола, демонстрировали высокую продукцию IL-6, ФНО- $\alpha$  при более низкой продукции



IL-1 $\beta$ . Указанная категория доноров характеризовалась более медленным заживлением ран, увеличением уровней С-реактивного белка, снижением числа Т-лимфоцитов и увеличением пула стареющих CD57<sup>+</sup> Т-клеток памяти [Naapakoski, 2015; Copeland, 2014; Copertaro, 2014; Yi, 2014; Jaremka, 2013; Yirmiya, 2011].

Стероидные гормоны регулируют процессинг предшественника гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ), уровень которого достоверно больше в вилочковой железе, чем в гипоталамусе. Выявлено, что у экспериментальных животных, подвергшихся кастрации, уровень мРНК ГРГ остается неизменным, а концентрация ГРГ повышается, что говорит о посттрансляционном эффекте тестостерона, ингибирующего процессинг предшественника гормона [Taves, 2015; Azad, 1998].

Стероидные гормоны в костном мозге влияют также на лимфо- и миелопоэз, дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и остеокластов [Carreras, 2008; Kelley, 2007; Hong, 2006; Olsen, Kovacs, 2001]. Иммуностимулирующее действие стероидных гормонов на количество и функциональную активность лимфоцитов реализуются при наличии ГРГ [Jacobson, 2004]. ГРГ занимает значительную роль в ГГГС, являясь одной из основных сигнальных молекул во взаимодействии и нейроиммуноэндокринной системы. У разных видов обнаружено разнообразие форм ГРГ. Вырабатывается ГРГ помимо нейронов и в других органах: тимусе, селезенке, молочной железе, яичниках, семенниках, простате, во время беременности – в плаценте [Извольская, 2010]. Есть мнение, что ГРГ оказывает влияние на развитие аутоиммунных заболеваний, например, таких как системная красная волчанка [Jacobson, 2000]. Кроме того, ГРГ может оказывать непосредственное влияние на рецепторы на Т-лимфоцитах и регулировать их количество [Zakharova, Izvolskaia, 2012]. Контроль функциональной активности ГРГ в тимусе осуществляется белком прохибитином [Dixit, 2003].

Эстрогены, кроме важной роли в работе репродуктивной системы, участвуют в функционировании многих отделов центральной нервной системы. Было показано, присутствие рецепторов к эстрогенам в мозжечке, что говорит об их роли в регуляции локомоторной активности [Lee, 2004]. Эстрогены, влияя на различные нейромедиаторные системы головного мозга (серотонин, холин-, допамин-, норадреналинергические системы), влияют на его функции [Кубасов, 2014; Vaganz, 2013]. Эстрогены участвуют в осуществлении когнитивной функции, формировании памяти. Дисбаланс секреции эстрогенов является одним из патогенетических факторов в инициации психопатологических состояний [Khan, 2013], в частности, они влияют на выраженность депрессивных расстройств. Также эстрогены участвуют в ноцицептивном ответе [Mann, 2007]. Эстрогены имеют к тому же нейропротективный эффект. Защитное действие указанных гормонов достигается за счет того, что они блокируют рецепторы свободных радикалов, которые чрезмерно образуются при стрессе. Так же есть данные о том, что эстрогены во время стресса подавляют апоптоз клеток нервной ткани, что способствует поддержанию их уровня при массовой гибели под воздействием различных повреждающих факторов [Карева, 2012, 2013]. Кроме того, наличие этих гормонов обеспечивает постоянную регуляцию нейрогенеза на протяжении всей жизни, тормозя процессы старения головного мозга [Baker, 2012].

Гендерные половые гормоны имеют одинаковое воздействие на тимус, но при этом по-разному влияют на фенотипический состав лимфоцитов [Bereshchenko, 2018; Карева, 2016; Olsen, 1996; 2001]. Тестостерон оказывает защитное действие и на процессы инфекционного характера. Так у самцов, которые имеют устойчивость к бактериальному эндотоксину (*Salmonella enteritis*), выявлен повышенный уровень тестостерона. У животных, не имеющих данной устойчивости к указанной инфекции, уровень тестостерона достоверно падает через 2 недели [Zala, 2008]. Большое количество эстрогенов ведет к уменьшению массы вилочковой железы. При этом в тимусе происходит угнетение

дифференцировки регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение количества недифференцированных лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах происходит за счет миграции их из тимуса. Аутореактивные Т-лимфоциты образуются как результат того, что в вилочковой железе происходят нарушения их отрицательной селекции [Chapman, 2009]. За счет эстрогенов увеличивается количество аутореактивных Т-лимфоцитов и уровень аутоантител у самок с аутоиммунными заболеваниями [Захарова, 2014, 2017; Tanriverdi, 2003; Olsen, 1996]. Применение тестостерона положительно влияет также на продолжительность жизни самцов, страдающих аутоиммунным энцефаломиелитом [Broek, 2005].

### **2.1.3. Влияние иммунной системы на функциональные параметры центральной нервной и эндокринной систем**

Иммунная система не только подвергается воздействию гормонов и нейромедиаторов, как это было указано выше, но и сама оказывает регулирующее влияние на функционирование нейроэндокринной системы. В современной литературе имеется множество данных о неиммунных функциях иммунной системы. Известно, что клетками иммунной системы вырабатываются биологические вещества, которые ранее считали преимущественно продуктами нервной и эндокринной систем [Nutma, 2019; Blom, 2017; Yirmiya, 2011; Акмаев, 2008; Пальцев, 2008; Филиппова, 2007; Черешнев, 2003].

Показано, что катехоламины и серотонин обнаруживаются в периферических лимфоидных органах. Установлено, что в В-лимфоцитах

периферической крови присутствует L-ДОФА, а в Т-лимфоцитах L-ДОФА и норадреналин. При этом лимфоциты могут синтезировать норадреналин из предшественников (тирозина и L-ДОФА). Активацию выработки адреналина и норадреналина надпочечниками регулируют в том числе мононуклеары иммунной системы [Бабичев, 2013; Магаева, 2005]. Нейролейкин – ростовой фактор нейронов и глии продуцируется активированными Т- и В-лимфоцитами [Bjarnadottir, 2007].

Важную роль в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях имеют костный мозг и тимус. В тимусе сформирована своя нейроэндокринная система [Кветной, 2005]. В процессах селекции тимоцитов принимают участие гормоны, в первую очередь глюкокортикоиды [Savino, 2016; De Bruijn, 2002]. В тимусе гормоны и пептиды вырабатываются по большей части тимоцитами и эпителиальными клетками. Определенные нейротрансмиттеры и нейропептиды секретируются в тимусе в области терминальных волокон вегетативной нервной системы. Установлено, что клетками костного мозга и тимуса вырабатывается проопиомеланокортин с образованием  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -эндорфинов,  $\beta$ -липотропина [Бабичев, 2013; Takayasu, 2010]. У мутантных (nu/nu) мышей из-за отсутствия тимуса формируются значительные нарушения регуляции нейроиммуноэндокринных связей, которые заключаются в нарушении структур и функций эндокринных желез, гипоталамуса, гипофиза [Chapman, 2009; Goya, 2007].

Тимические пептиды (тимулин, тимозин фракции 5 и тимозин  $\beta$ 4) оказывают действие на ГГГС у самок крыс, стимулируя выделение в гипоталамусе ГРГ и в гипофизе гонадотропинов [Garcia, 2005]. Тимулин и ГРГ *in vitro* оказывают синергический эффект на секрецию гонадотропинов аденогипофизом у самок крыс. Действие указанных пептидов зависит от возраста крыс и более выражено у молодых животных [Brown, 1999]. Также тимулин и другие пептиды оказывают модулирующее влияние на сенсорные функции периферического отдела нервной системы. В низких концентрациях они

оказывают гипералгезический эффект, опосредованный провоспалительными цитокинами, простагландинами E2, факторами роста нервов, при высоких же концентрациях - анальгезирующий эффект [DeVito, 2011; Пальцев, 2008; Safieh-Garabedian, 1999].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) обнаруживается как в центральных, так и в периферических лимфоидных органах. Показано, что его содержание увеличивается под действием антигенной стимуляции или активации пролиферативной активности [Arranz, 2008].

Обобщая данные литературы о функциях клеток иммунной системы можно выделить следующий спектр продуцируемых биологически активных веществ: клетки костного мозга синтезируют мелатонин, серотонин, СТГ, пролактин, окситоцин, ВИП; тимоциты синтезируют серотонин, мелатонин, ацетилхолин, катехоламины, АКТГ, СТГ, ТТГ, лютеинизирующий гормон и др.; спленоциты - серотонин, гистамин, ацетилхолин; лимфоциты периферической крови - АКТГ, СТГ, мелатонин, пролактин; естественные киллеры - серотонин, мелатонин, эндорфины; эозинофильные лейкоциты - мелатонин, серотонин, ВИП; макрофаги - сосудистый натрийуретический пептид; тучные клетки - серотонин, мелатонин, гистамин, ВИП [Самотруева, 2017; Попова, 2016; Кветной, 2000].

Нервная система, как это было указано выше, постоянно участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и кооперации популяций иммунокомпетентных клеток и продукции ими цитокинов. В свою очередь, через аналогичную связь, иммунная система также регулирует функции ЦНС. Цитокины, произведенные на периферии, могут функционировать как гормоны и могут достигать ЦНС различными путями. Они могут проходить ГЭБ в неплотных местах, например в области *organum vasculosum lamina terminalis* (OVLT) или *median eminence*. Они могут активно транспортироваться вдоль ГЭБ в небольших количествах [Малахов, 2014; Banks, 1995]. В дополнении они могут стремительно передавать сигнал ЦНС через блуждающий нерв [Dantzer, 2018, 2000; Петров, 2017; Cole, 2015; Kenney, 2014; Хаитов, 2001; Караулов, 2000, 2004;

Goehler, 2000]. Цитокины также экспрессируются и продуцируются клетками головного мозга. Так, совокупность данных ряда исследователей свидетельствует, о том, что многие цитокины, входящие в состав семейств Тх-1 и Тх-2, равно как и их рецепторы на базовом уровне экспрессируются в клеточных элементах ЦНС (нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, в клетках глии) и функционально активны в отдельных регионах головного мозга, включая циркумвентрикулярные зоны, гипоталамус, сенсомоторную кору, регионы переднего мозга, гипофиз, гиппокамп, базальные ганглии и ядра ствола мозга [Dantzer, 2018, 2008; 2003, 2000,1999; Markova, 2002-2017; Siegel, 2009; Захаров, 2007, 2009; Ader, 2007; Hopkins, 2007; Quan, 2007]. Были получены данные о том, что Т-лимфоциты участвуют в процессах формирования памяти. Так, цыплят рефлексивно обучали не клевать гранулы определенного цвета. Затем птицам вводили моноклональные антитела к Тх-1-антигену Т-лимфоцитов. После чего у них формировалась дозозависимая амнезия и они начинали клевать гранулы всех цветов [Магаева, 2005].

Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) является одним из самых важных медиаторов нейроиммуноэндокринных взаимодействий. Он представляет собой один из основных регулирующих факторов функций организма, которые активируют каскад защитных реакций. Многочисленные исследования показали, что ИЛ-1 $\beta$  выделяется и имеет рецепторы как на иммунных клетках, так и на многих клетках головного мозга, в том числе и на нейронах. Данный медиатор стимулирует глюкокортикостероидную функцию ГГАС [Besedovsky, 2019, 1986; Liu, 2018; Matsuwaki, 2014; Turnbull, Rivier, 1999; Bristulf, 1995; Bartfai, 1993; Cunningham, 1993; Bateman, 1989]. В ЦНС ИЛ-1 осуществляет свою функцию в форме ИЛ-1 $\beta$ .

Экспериментальный стресс — это важная модель изучения роли ИЛ-1 $\beta$  в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях, поскольку при стрессе главным механизмом нарушений в функционировании иммунной системы является дисбаланс этих взаимодействий [Takaki, 2002; Buckingham, 2000; Корнева, 1988]. В процессе развития любой патологии есть стрессорная составляющая, поэтому

применение экспериментального стресса даёт возможность смоделировать универсальную форму патологического процесса. К тому же есть исследования, показывающие возможность как подавляющего, так и стимулирующего эффекта стрессорных реакций на гомеостатические функции организма [Brachman, 2015; Clark, 2014b; Glaser, 2005; Padgett, 1998; Фролов, 1993; Dunn, 1993; Ambree, 2018].

При изучении острого и хронического иммунного стресса, вызванного липополисахаридом *E. Coli* (ЛПС) были показаны изменения во всех элементах нейроиммуноэндокринной системы. Так при остром иммунном стрессе происходило усиление секреции кортиколиберина, который в свою очередь повышал в гипофизе секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ), что приводило к увеличению уровня кортикостероидов в надпочечниках. При введении ЛПС длительно (хронический иммунный стресс) были получены данные о снижении выработки рилизинг-гормона на фоне высоких показателей АКТГ и кортикостероидов. Так же установлено повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , который секретируется клеточными элементами ЦНС в различных отделах головного мозга, в том числе и клетками передней доли гипофиза [Clark, 2014a; Iwasa, 2011; Акмаев, 2003].

В настоящее время сложилось понятие о двунаправленном взаимодействии по типу обратной связи между ИЛ-1 $\beta$  и глюкокортикостероидными гормонами. ИЛ-1 $\beta$  легко проходит через ГЭБ; периферийное введение ИЛ-1 $\beta$  дозозависимо повышает концентрацию АКТГ и кортикостерона в плазме крови. Этот феномен объясняется усилением в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса продукции кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ). ИЛ-1 $\beta$  оказывает также стимулирующее влияние на выработку простагландина E<sub>2</sub>, которые способны активировать продукцию провоспалительных цитокинов в астроцитах, нейронах через EP<sub>4</sub>-рецепторы. Показано так же, что введение ИЛ-1 $\beta$  интравентрикулярно ведет к повышению уровня ИЛ-6 в плазме крови [Ader, 2007; Anisman, 2008].

Интерфероны вызывают большой интерес в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях. В частности, ИФН $\gamma$  стимулирует экспрессию МНС-II на

астроцитах и клетках микроглии за счет нейротрансмиттерных и нейропептидных реакций [Filiano, 2016; Магаева, 2005].

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) воздействует на реактивность нейронов гипоталамуса, секрецию гормонов, пролиферативную активность олигодендроцитов. Так же указанный цитокин участвует в нейроэндокринной регуляции памяти, сна, локомоции и др. Показано, что практически на всех клетках ЦНС имеются рецепторы к ИЛ-2. Установлено, что он проходит через ГЭБ и взаимодействует с нейронами и глией в норме [Тюренков, 2011; Пальцев, 2008; Bianchi, 2000].

Имеются данные о том, что ИЛ-6 оказывает регулирующее влияние на рост и дифференцировку олигодендроцитов. Дефицит данного цитокина приводит к снижению лейкопоэза в костном мозге, что проявляется угнетением воспаления в ЦНС, а также к развитию оксидантного стресса в ЦНС [Gruol, 2015; Beurel, 2013; Penkowa, 2000].

ИЛ-10 так же имеет немаловажное значение в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях. Так показано, что он секретируется в основном лимфоцитами, а также нейронами гипоталамуса и гипофиза. ИЛ-10 оказывает модулирующее действие на такие провоспалительные цитокины как ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ . Кроме того, данный цитокин в гипоталамусе и гипофизе увеличивает уровень АКТГ и КРГ [Крыжановский, 2010].

Показано, что эритропоэтин стимулирует нейротрофическую активность в ЦНС. Эритропоэтин продуцируется астроцитами, а его рецептор - астроцитами, нейронами и клетками микроглии. При этом в нейронах под действием таких цитокинов как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  количество эритропоэтина уменьшается, а рецептора к эритропоэтину под действием ФНО $\alpha$  – повышается (Nagai, 2001).

Рецепторы к фактору активации тромбоцитов (ФАТ) в ЦНС имеются на астроцитах. Учитывая широкое биологическое действие данного фактора, считается, что он имеет значение в формировании иммунных реакций при повреждениях головного мозга [Galinowski, 2006].



Последние годы ознаменовались пересмотром существующих парадигм относительно регенеративного потенциала ЦНС и роли иммунных клеток в восстановлении поврежденной нервной ткани. Выяснилось, что головной и спинной мозг обладает репаративной способностью [Lo, 2010], иммунологическая привилегированность ЦНС не является абсолютной [Lopes Pinheiro, 2016]. Установлено, что Т-супрессоры имеют важное значение в репаративной регуляции тканей, а фагоцитирующие мононуклеары регулируют секрецию локальных регуляторов роста [Черешнев, 2003]. Так, для восстановления поврежденной нервной ткани необходима активация макрофагов и клеток микроглии [Gensel, 2015], которые обеспечивают удаление клеточного детрита и осуществляют тонкую регуляцию нейрорегенеративных процессов [Kwon, 2013; Miron, 2013; David, 2011; Thored, 2009].

Макрофаги обладают высокой пластичностью и способны контролировать нейровоспалительную реакцию (инициацию, развитие и разрешение), а также функции стволовых клеток, участвующих в ремоделировании и образовании новых тканей [Wynn, 2016; Chazaud, 2014]. При этом активация макрофагов может вызывать как повреждение нервной ткани, так и процессы ее восстановления [Donnelly, 2008; Lucas, 2006]. Двойственную функцию связывают с гетерогенностью макрофагов, среди которых M1 провоспалительные макрофаги обладают нейродеструктивными свойствами, тогда как M2 противовоспалительные клетки обеспечивают нейропротекцию и стимулируют нейрогенез, рост и миелинизацию аксонов, синаптогенез и ангиогенез [Hu, 2012; Kigerl, 2009].

Так же выявлено, что иммунная система влияет на репарацию тканей путем цитокин-опосредуемого апоптоза. Так, ИЛ-1 $\beta$  вызывает апоптоз панкреатических  $\beta$ -клеток, и подавляет апоптоз гепатоцитов; ИФН $\gamma$  индуцирует данный процесс в гепатоцитах и костном мозге, ИЛ-3 подавляет апоптоз тучных и миелоидных клеток [Хананашвили, 2001].

Таким образом, представленные данные показывают, что взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем имеет многокомпонентные механизмы; при этом воздействие на одну из них может приводить к различным эффектам в регуляции гомеостаза целостного организма. В реализацию ответа со стороны каждой из регулирующих систем со дружественно вовлекаются две другие, что облегчается сходством в их организации. Важной составляющей нейроэндокринной активности являются механизмы иммунного ответа, а сам по себе иммунный ответ требует согласованного участия нервной и эндокринной систем. Так же не оставляет сомнений тот факт, что в патогенезе многих заболеваний указанные системы действуют сообща. С этой точки зрения легко понять и корни аутоиммунной патологии при заболеваниях, поражающих нервную и эндокринную системы. Поэтому в терапии необходимо учитывать эти механизмы, особенно если вопрос стоит о детском организме. Поскольку многочисленными данными так же доказано, что фундамент взаимодействий основных регуляторных систем закладывается в эмбриональном и раннем постнатальном периоде онтогенеза, вмешательства в эти процессы на данных этапах развития организма могут приводить к неоднозначным последствиям на последующих этапах онтогенеза.

## **2.2. Формирование нейроиммуноэндокринных связей в онтогенезе**

Взаиморегулирующее влияние основных гомеостатических систем начинается на ранних этапах развития организма. Важную роль в этих процессах имеют биологически активные вещества и гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем (ГГГС). На

момент рождения иммунная и нейроэндокринная системы ещё до конца не сформированы, хотя их взаимодействие начинается ещё в период пренатального онтогенеза [Izvol'skaia, 2016; Provinciali, 1991].

Так, показано, что важное значение имеют тимические пептиды, влияющие на развитие иммунной и нейроэндокринной систем плода и новорожденного. Эти вещества являются кофакторами в развитии клеток тимуса, а также влияют на секрецию цитокинов, нейропептидов, гормонов в гипоталамусе, гипофизе и тимусе [Goya, 2007; Кветной, 2005]. На 25-30 сутки после тимэктомии мышей в ранний период после рождения наблюдаются нарушения иммунной системы, такие как снижение численности регуляторных Т-лимфоцитов, развитие органоспецифических аутоиммунных заболеваний [Roper, 2002].

Так отсутствие у мутантных животных тимуса или удаление его на ранних этапах онтогенеза приводит к необратимым функциональным и структурным изменениям как в иммунной, так и в нейроэндокринной системах. Эндокринный дисбаланс развивается в зависимости от сроков удаления тимуса. После удаления тимуса как сразу после рождения, так и в 10-суточном возрасте, происходит уменьшение числа фолликулов и концентрации циркулирующих эстрогенов. Удаление тимуса у самцов крыс сразу после рождения приводит к уменьшению массы надпочечников. Если же тимэктомию провести на 3-и сутки, то происходит гипертрофия и гиперплазия надпочечников. Также этот эффект зависит от пола животного, у самцов увеличение массы надпочечников происходит через 1,5 месяца, а у самок – в 3 месяца. После неонатальной тимэктомии в 2-3 месяца снижается уровень лютеинизирующего гормона и пролактина, а в 4-5 месяцев проявляется атрофия тестикулов, лимфоидная инфильтрация в простате, гипофизе, щитовидной железе, гипертрофия  $\beta$ -клеток гипофиза [Farookhi, 1988]. Тимулин – тимический пептид – корригирует изменения, вызванные удалением тимуса в неонатальный период, и не оказывает влияния на секрецию гормонов у интактных мышей [Goya, 2004; Garcia, 2005]. Неонатальная терапия тимулином

нормализует изначально сниженное количество тимулина и гонадотропинов в крови у бестимусных мутантных мышей [Goya, 2007].

У многих видов животных становление ГГГС самок обусловлено уходом самки за детенышами в первую неделю постнатального онтогенеза. Достаточное или повышенное внимание самки к новорожденным в первые дни после рождения программирует функционирование ГГГС и оказывает благоприятное влияние на половое поведение и репродуктивную способность самок. Эти эффекты материнской заботы обусловлены эпигенетической модификацией промоторов рецепторов к эстрогенам ( $ER\alpha$ ) и их действием на экспрессию генов [Cameron, 2008].

Выявлено, что ГРГ синтезируется в вилочковой железе плодов крыс [Zakharova, 2005]. В период раннего онтогенеза ГРГ регулирует процесс роста и дифференцировки лимфоидной ткани в костном мозге и вилочковой железе, что воздействует на функции вторичных лимфоидных органов. Дефицит ГРГ у новорожденных крыс и плодов влечет за собой угнетение функций и роста вилочковой железы, а в более поздний постнатальный период – к ослаблению гуморального и клеточного иммунного ответа [Zakharova, 2005; Morale, 1991].

Воздействие андрогенов и эстрогенов происходит через специфические рецепторы, которые определяются в тимусе уже в период эмбрионального развития. К рождению их выработка увеличивается [Staples, 1999]. На клетках тимуса присутствует столько же рецепторов к андрогенам, сколько и на клетках-мишенях репродуктивной системы. Экспрессируются данные рецепторы, в большинстве своем, незрелой субпопуляцией тимоцитов. Строма центральных лимфоидных органов, таких как костный мозг и тимус, которая создает микросреду для созревания лимфоцитов, также экспрессирует рецепторы к стероидным гормонам [Rilett, 2015; Olsen, 2001].

В период раннего онтогенеза вместе с иммунной системой стероидные гормоны определяют развитие и функционирование ГГГС. Показано, что повышение содержания андрогенов у самцов мышей в период с 18 суток

эмбрионального развития по 14 сутки постнатального онтогенеза вызывает значительные изменения в становлении гипоталамо-гипофизарной системы. В препубертатном периоде у самцов регистрируется повышенное содержание ГРГ в гипоталамусе, понижение концентрации гонадотропинов в крови и гипофизе, и подавление в гипофизе экспрессии рецепторов к ГРГ и эстрогенам [Gonzalez, 2011]. Введение тестостерона в неонатальный период самкам приводит к возникновению бесплодия, которое можно предотвратить применением глюкокортикоидов [Chapman, 2001].

Дефицит нейротрофического фактора BDNF в постнатальном периоде приводит к снижению функциональной активности SERT и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в гиппокампе, а также выраженному дефициту 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов в префронтальной коре и дорзальных ядрах шва среднего мозга и, как следствие, нарушению связанной с ними нейротрансмиссии [Homberg, 2014; Klein, 2010; Rios, 2001, 2006]. В свою очередь, 5-HT-система влияет на экспрессию в структурах мозга генов, контролирующих BDNF, осуществляя, по принципу обратной связи, ауторегуляцию нейротрансмиттер - нейротрофического комплекса [Попова, 2017].

В 80-х годах 20 века в исследованиях по программированию ГРГ-системы во внутриутробном периоде были исследованы механизмы гендерной дифференцировки мозга у крыс [Gorski, 1986]. Исходно развитие головного мозга самцов идет по женскому типу. Под влиянием тестостерона, ароматизированного в эстрадиол, на некоторые области гипоталамуса в определенные периоды развития у разных видов животных происходит маскулинизация мозга и его последующее развитие по мужскому типу. Считается, что у самцов эстрадиол повышает число нейронов в ядрах преоптической области гипоталамуса, объем которой у них значительно выше, чем у самок. Критический период маскулинизации мозга начинается у разных видов в разное время. У мелких грызунов этот период захватывает конец пренатального и начало постнатального

периодов развития, у морских свинок – примерно середину беременности, у овец – 30-147е сутки внутриутробного развития. У человека и макак-резусов маскулинизация головного мозга прекращается ко второму триместру беременности. Влияя на маскулинизацию и дефиминизацию нейрональной сети, половые стероиды задают вектор полового поведения в препубертатный и пубертатный периоды. Так же наиболее чувствителен к повторному программированию полового поведения самцов половыми гормонами пубертатный период. У самок точный период перепрограммирования головного мозга половыми стероидами в постнатальном периоде не определен [Shultz, 2009].

На разных этапах развития большинство гормонов и нейромедиаторов нейроэндокринной системы оказывают различное влияние на иммунную систему. В постнатальный период жизни их задача заключается в сохранении гомеостаза иммунной системы в результате иммуносупрессии, вызванной стресс-реакцией, или изменения окружающей среды [Barnard, 2008; Dorshkind, 2000]. В период перинатального развития нейrogормоны оказывают модулирующее и морфогенетическое влияние на различные системы, в том числе и на иммунную. Преимущественно в регуляции развития иммунной системы задействованы такие молекулы ГГНС, как гормоны периферических эндокринных желез, гипофиза, гипоталамуса и моноамины.

Установлено, что в период раннего онтогенеза АВП принимает участие в регуляции развития мозга [Boer, 1994]. У крыс линии Brattleboro недостаток гипоталамического АВП приводит к задержке роста и развития плода. При этом если ввести АВП экзогенно новорожденным и плодам, то мозг развивается нормально. Отличительной чертой крыс Brattleboro является дисбаланс гормонов в результате инактивации гена АВП. Отсутствие АВП в крови у крыс Brattleboro в результате нарушения его синтеза в гипоталамусе проявляется в первую очередь в изменениях в водно-электролитном обмене [Хегай, 2003].

Онтогенез меланокортиновой системы у разных видов происходит в разное время. У грызунов этот процесс начинается на 11.5 – 12.5 сутки эмбрионального

развития и заканчивается через 21 день постэмбрионального развития [Cone, 2005]. Изменения в меланокортиновой системе ведут к гиперфагии и к ожирению [Farooqi, 2008]. Ожирение у потомства возникает, в том числе, по причине неправильного питания самки во время беременности. У плодов приматов, которые на поздних стадиях беременности получают обогащенную жирами пищу, в гипоталамусе наблюдается повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и их рецепторов, которые индуцируют локальное воспаление [Grayson, 2010]. Считается, что провоспалительные цитокины, например интерлейкин 1 $\beta$ , увеличивают экспрессию проопиомеланокортина у плодов, что приводит к ожирению у потомства. Дефицит пищи и воды в течение 2 суток у беременных самок крыс или новорожденных животных увеличивает на длительный срок у потомства уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) [Csaba, 2009]. В свою очередь, высокое содержание АКТГ приводит к нарушениям в иммунной системе и ГГНС – меняется реакция на стрессорные стимулы, увеличивается выработка глюкокортикоидов, угнетается развитие воспалительных реакций [Reyes, 1997].

Так, если новорожденных карликовых мышей содержать в виварии в нестандартных условиях, или при прекращении грудного вскармливания на 21 сутки после рождения, то к трехмесячному возрасту у них развивается гипоплазия тимуса, снижение содержания тимических пептидов и численности тимоцитов. Однако, при качественном уходе и прекращении грудного вскармливания на 30 суток нарушения тимопоэза не развиваются [Cross, 1992]. Показано, что низкий уровень тимоцитов, который вызван стресс-реакцией, можно скорректировать инсулиноподобным ростовым фактором 1 (ИФР-1) и/или гормоном роста. Эффект на иммунную систему ростового фактора опосредован ИФР-1, выработка которого, в свою очередь, индуцируется гормоном роста [Savino, 1995].

Выявлено, что гормоны роста в пренатальный период развития воздействуют на морфогенез плаценты, а также на секрецию гормонов, влияющих на рост плода. На содержание гормонов роста оказывают влияние ряд факторов:

вид особи, гестационный период, качество питания в период беременности [Sferruzzi-Perri, 2011].

Дифференцировка и рост тканей плода также зависят от тиреоидных гормонов, которые модулируют продукцию ИФР-1. Дефицит тиреоидных гормонов у плода ведёт к уменьшению мышечной массы, задержке развития, к изменениям в формировании многих важных систем организма [Fowden, 2004]. Тиреоидэктомия в неонатальный период приводит у экспериментальных животных к уменьшению массы вилочковой железы, нарушению ее структуры и угнетению тимусзависимых функций. При проведении тиреоидэктомии в ювенильном периоде у крыс по прошествии 45-60 суток от операции выявляется незначительное угнетение функций иммунной системы [Provinciali, 1991]. Применение тироксина приводит в норму изменения, вызванные тиреоидэктомией, и у половозрелых, и у новорожденных крыс [Fabris, 1995].

При взаимодействии иммунной системы и ГГНС конечными молекулами-эффекторами являются глюкокортикоиды, которые синтезируются надпочечниками. Изначально было сформировано мнение, что глюкокортикоиды имеют только противовоспалительное и иммуносупрессивное действие [Goya, 2003]. Однако, по современным взглядам глюкокортикоиды рассматриваются как иммуномодуляторы с преобладанием иммуносупрессивной активности. Их основная роль заключается в регуляции дифференциации тканей плода: глюкокортикоиды активируют функциональные и морфологические перестройки, и активизируют биохимические процессы [Fowden, 2004].

В перинатальном программировании глюкокортикоиды также играют существенную роль. Внутриутробный стресс, который индуцирует выработку глюкокортикоидов, либо воздействие дексаметазоном на плод крысы, программируют определенное развитие мозга: уменьшение массы мозга, нарушение формирования нейротрансмиттерных систем, и изменение индукции ядерных транскрипционных факторов, таких как c-fos и AP-1 [Slotkin, 1998]; также изменения касаются плотности рецепторов в амигдале и гиппокампе к



глюкокортикоидам. К тому же, происходит уменьшение массы тела плода [Сое, 2000].

Представленные данные свидетельствуют о том, что ГРГ может влиять на развитие и функционирование иммунной системы посредством ГГГС, и выполнять паракринную и аутокринную регуляцию данных процессов. В поздний период внутриутробного развития и гипоталамический, и тимусный ГРГ оказывает влияние на пролиферативную активность и дифференцировку стромальных клеток тимуса, которые создают микросреду для созревания Т-лимфоцитов. Также ГРГ может оказывать стимулирующее влияние на выработку пептидов, включающихся в развитие тимоцитов, в эпителиальных клетках тимуса. Кроме того, ГРГ может оказывать непосредственное влияние на рецепторы на Т-лимфоцитах и регулировать их количество [Zakharova, Izvolskaia, 2012]. Контроль функциональной активности ГРГ в тимусе осуществляется белком проингибитором [Dixit, 2003]. Во время беременности концентрация этого белка в тимусе матери значительно повышается, в то время как количество клеток тимуса уменьшается и отмечается инволюция тимуса. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-гонадная система, и, конкретно ГРГ и половые гормоны, играют основную роль в регуляции становления и функционирования иммунной, гипоталамо-гипофизарной и репродуктивной систем. В перинатальный период онтогенез ГРГ и половые гормоны индуцируют развитие и вызывают длительно текущие или необратимые структурные и функциональные изменения в данных системах. Структуры мозга, развитие тимуса, дифференцировка лимфоидных тканей, половое поведение самцов и самок в препубертатный и пубертатный периоды регулируются гормонами ГГГС. В постнатальном периоде ГРГ оказывает влияние на секрецию гонадотропинов аденогипофизного происхождения, которые регулируют выработку половых стероидов, а также участвует в регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа. Половые стероиды регулируют в

гипоталамусе продукцию ГРГ и выработку в гипофизе гонадотропинов, а также продукцию ГРГ в селезенке и тимусе [Захарова, 2010, 2017].

Семафорины - большое семейство белков, часть из которых участвует в направлении роста аксонов вовремя нейронального развития [Tagegahara, 2005]. Семейство семафоринов включает в себя 8 субклассов, выделенных на основании структурных элементов и аминокислотной последовательности. Существуют секретируемые и мембрансвязанные белки. Белки плексины и нейропилины были определены в качестве первичных рецепторов для семафоринов. Роль этих молекул в нервной системе можно рассматривать с 2 позиций: как руководящие молекулы в развитии и регенерировании ЦНС и как иммунные регуляторы. CD100 (Sema4D) мембран-ассоциированный семафорин класса IV, является первым семафорином, роль которого была определена в иммунной системе [Okuno, 2001]. CD100 выявлен на высоком уровне в лимфоидных и нелимфоидных органах, включая мозг, сердце, почки, селезенку, тимус и лимфатические узлы. Он в высокой степени экспрессируется на покоящихся Т-клетках, но его экспрессия очень мала на покоящихся В-клетках и антиген-представляющих клетках (дендритных клетках). Экспрессия семафорина на этих клетках повышается при их активации. Случивание растворимого Sema4D от поверхности иммунных клеток также зависит от клеточной активации [Tagegahara, 2005]. В иммунной системе Sema4D влияет на В-клетки, дендритные клетки и моноциты [Трушникова, 2013; Hall, 1996].

В формировании тканей плода играют роль и моноамины. Показано участие моноаминов в эмбриональном развитии сердца, почек, лицевого черепа, а также в формировании разных групп нейронов [Sarasa, 1991]. В настоящее время существует достаточная экспериментальная база о регуляторном воздействии моноаминов на работу иммунной системы в постнатальный период. При этом данных об их влиянии на развитие иммунной системы немногочисленны. Доказано, что недостаток катехоламинов и серотонина, который был вызван применением ингибиторов их выработки на ранних стадиях беременности, ведет

к значительным изменениям в формировании иммунной системы плода [Мельникова, 2012 а, б].

Показано, что нехватка катехоламинов также приводит к нарушениям в формировании тимуса у плодов и снижению клеточного иммунного ответа у потомства [Мельникова, 2012а]. Ингибирование выработки катехоламинов у взрослых особей не влияет на работу иммунной системы. Катехоламины, в том числе дофамин, играют, вероятно, особую роль в формировании иммунной системы. В крови и мозге плода преобладают такие катехоламины как L-ДОРА и дофамин, при значительно меньшем количестве адреналина и норадреналина. Это подтверждается отсутствием нарушений в формировании иммунной системы у мышей с нокаутом гена дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, которая необходима для выработки адреналина и норадреналина [Alaniz, 1999]. Представленные выше данные показывают, что моноамины воздействуют как на функционирование, так и на формирование иммунной системы.

Таким образом, влияние нейрогормонов ГГГС и ГГНС в период раннего онтогенеза на иммунную систему в основном неспецифичны. Они воздействуют на регуляцию формирования лимфоидной ткани и микроокружения в центральных органах иммунной системы. Дисбаланс в их содержании ниже или выше физиологической необходимости приводит к нарушениям в формировании указанных органов, что оказывает влияние на работу вторичных лимфоидных органов. Высокая функциональная пластичность и чувствительность ко многим регуляторным факторам иммунной, нервной и эндокринной систем даёт возможность влияния на процессы развития, в том числе и для регулирования каких-либо нарушений.

### **2.3. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия при использовании клеточных технологий**

За прошедшие несколько десятков лет клеточные технологии стали очень распространенным методом терапии, и из экспериментальных методов перешли в стандартные, хотя до сих пор они остаются высокотехнологичными, дорогостоящими вариантами лечения иммунологических, гематологических и онкологических пациентов. Достижения современной медицины значительно расширили список нозологических форм, при которых применяются клеточные технологии, в том числе и как основной метод лечения. В совокупности с более эффективной диагностикой, более точными показаниями к использованию клеточных технологий, подходами к профилактике и лечению посттрансплантационных осложнений, стратификации пациентов по группам риска и другим показателям клеточные технологии позволили значительно повысить выживаемость пациентов, а также улучшить качество их жизни. Так, в лечении острого миелоидного лейкоза у детей были получены следующие результаты. Уровень выживаемости пациентов младше 20 лет изменился с 20% в 1970 году до 55% в 2008 году [Rubnitz, 2012]. Так же есть данные о том, что помимо указанных подходов, изменение режимов кондиционирования с редуцированной токсичностью при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволило увеличить количество выполняемых процедур, как за счет расширения возрастных рамок, так и за счет возможности проведения данного лечения у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями [Мачнева, 2019; Burroughs, 2012; Slavin, 1998]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является наилучшим примером успешного применения клеточных технологий в клинике. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток получила очень широкое распространение во

всем мире [Petersdorf, 2007]. По данным Международного регистра в мире каждый год выполняется около 40000 ТГСК [Passweg, 2016]. Общая 5- летняя выживаемость при использовании данного метода составляет от 30% при остром миелобластном лейкозе до 94% при апластической анемии [Appelbaum, 2007; Storb, 2001]. За 15 лет в период с 2000 года по 2014 год по данным Европейской группы по изучению трансплантации костного мозга (ЕВМТ) количество проводимых ТГСК увеличилось на 80% [Passweg, 2014]. «Наиболее активно и успешно неродственные трансплантации выполняются в Германии: так, в 2014 г. проведено 1868 алло-ТГСК, а число трансплантационных центров, выполняющих алло-ТГСК в Германии,- более 30. Ориентировочная потребность в таких трансплантациях для России составляет около 3000 в год, однако, реально проводится значительно меньше, что связано как с отсутствием достаточного по величине Национального регистра, так и, вероятно, с недостаточным числом трансплантационных центров. В России в 2013 г. выполнено около 240 неродственных алло-ТГСК, при этом клеточные трансплантаты в подавляющем большинстве случаев были получены российскими центрами трансплантации из-за рубежа: всего – 224, из них 206 предоставила Германия, остальные – Чехия, Ирландия, Канада, Франция, Польша, Англия, США. От российских доноров было получено около 15 трансплантатов. В 2014 г. число полученных клеточных продуктов от российских доноров возросло до 25–30. В настоящее время, по данным Всемирной ассоциации доноров костного мозга – WMDA (World Marrow Donor Association), в мире проведено более 1 млн ТГСК благодаря донациям от неродственных доноров» [Бубнова, 2016].

На сегодняшний день эффективность терапии детского острого миелолейкоза с помощью ТГСК остается спорной, поскольку пациенты более подвержены заболеваниям и имеют последствия от процедуры, которые повышают смертность и снижают качество жизни [Hasle, 2014]. Американские ученые исследовали риск развития хронических заболеваний и других последствий у реципиентов ТГСК по сравнению со здоровыми детьми и детьми, страдающими онкологическими

заболеваниями, но не подвергавшимися клеточной терапии [Armenian, 2011]. Данные были получены из исследований Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) и Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). В группе пациентов, подвергшихся ТГСК ( $n = 145$ ), 59% имели 2 и более хронических заболеваний, 25,5% находились в тяжелом состоянии, так же в этой группе чаще встречались функциональные нарушения и ограничения жизнедеятельности по сравнению с группой здоровых детей ( $n = 7207$ ). Кроме этого, реципиенты после клеточной терапии были также более подвержены указанным последствиям и по сравнению с группой онкологических пациентов, не получавших ТГСК ( $n = 4020$ ). Заболевания, которые чаще всего встречались у данных пациентов, включали патологии эндокринной системы, нейросенсорные нарушения, нарушения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата и наличие второго злокачественного образования.

Следовательно, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в ряде случаев повышает риск развития хронических заболеваний и последствий, снижающих качество жизни у пациентов. Можно, предположить, что данные последствия, равно как и эффективность терапии, определяются функциональными характеристиками трансплантируемых клеток.

Так же в последние годы применяют адоптивный перенос Т-клеток (АПТ). Этот метод с помощью генно-инженерных технологий позволяет использовать Т-клеточные рецепторы и химерные антигенные рецепторы (CARs) против некоторых антигенов опухолевых клеток. Лучшие клинические результаты были получены при применении CAR-T-клеток, направленных против CD19+ [Dotti, 2014; Robbins, 2011].

Кроме того, распространение получило использование дендритных клеток, поскольку они являются эффективными антигенпрезентирующими клетками и играют важную роль в процессах врожденного и приобретенного иммунитета. Дендритные клетки используют в настоящее время в виде вакцин, которые

нагружены различными опухолевыми компонентами. Исследователи считают этот способ иммунотерапии у онкобольных успешным [Sabado, 2017]. Так, например, была проведена терапия дендритно-клеточными вакцинами у пациентов с различными видами онкологических заболеваний; при этом, большое значение в эффективности данного лечения имеет исходное состояние пациента. Было показано, что повышенное содержание CD3+CD8+CD16+ NKT-клеток до лечения является плохим прогностическим фактором для использования вакцины [Кадагидзе, 2014, 2017].

Приведенные выше данные демонстрируют, что в настоящее время клеточные технологии имеют важное значение в терапии многих нозологических форм онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний. В частности, немаловажную роль в качестве трансплантата играют иммунные клетки. Тем не менее, их применение имеет ряд последствий, и данные технологии нуждаются в последующем изучении и доработке.

Рядом исследователей продемонстрировано, что у животных с различными поведенческими характеристиками нейроиммуноэндокринный статус значительно отличается и, в частности, иммунные клетки имеют особенности функциональной активности. При этом была показана возможность с помощью трансплантации иммунных клеток с различным функциональным фенотипом направленно изменять уровень ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) и показатели активности иммунной системы сингенных реципиентов. Так, было установлено, что трансплантация спленоцитов с определенными функциональными характеристиками сингенным половозрелым реципиентам оказывает регулирующее влияние на уровень ОИП, сопровождается изменениями параметров клеточного и гуморального иммунного ответа, пролиферативной активности спленоцитов и тимоцитов, а также регуляцией продукции некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и экспрессии их генов в ЦНС и иммунной системе [Маркова, 2012, 2013].

Была показана возможность путем трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками коррекции поведенческих и иммунологических расстройств при экспериментальной опиатной зависимости [Markova, 2014, 2018; Маркова, 2006, 2009, 2013, 2016].

Установлено также, что модулированные *in vitro* психоактивными веществами спленциты после трансплантации способны изменять у сингенных реципиентов показатели функциональной активности иммунной и нервной систем, включая поведенческие характеристики [Княжева, 2009, 2012, 2014], равно как и позитивно влиять на психонейроиммунный фенотип реципиентов в депрессивноподобном либо агрессивном состоянии, индуцированном длительным социальным стрессом [Markova, 2016, 2018].

Данные о влиянии трансплантации иммунных клеток на поведенческие характеристики также представлены группой ученых, продемонстрировавших, что лимфоциты после адоптивного переноса модулируют поведение и когнитивные функции животных-реципиентов, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС [Rattazzi, 2013; Radjavi, 2014; Song, 2016; Clark, 2016, 2018]. Данные исследования показали, что адоптивный перенос лимфоцитов от дикого типа к иммунодефицитным мышам восстанавливает ряд нейроповеденческих дефицитов, наблюдаемых на этих моделях. Так, после трансплантации лимфоидных клеток трансгенных доноров у реципиентов регистрировались изменения почти во всех аспектах поведения, которые были оценены, с полным восстановлением нарушенного социального поведения, а также пространственной памяти. Было показано, что эти эффекты в основном опосредуются Т-лимфоцитами. Кроме того, после трансплантации лимфоидных клеток трансгенных доноров, проведенной через 48 часов после рождения иммунодефицитных мышей, было выявлено присутствие донорских лимфоцитов в головном мозге животных-реципиентов и подтверждено их наличие в ЦНС на дальнейших этапах развития животных. Эти данные свидетельствуют о том, что лимфоциты колонизируют мозг во время постнатального развития и модулируют



поведение в течение всей жизни, поддерживая роль адаптивного иммунитета во время созревания мозга. Кроме того, ученые предполагают, что характеристики функциональной активности и фенотипа донорских клеток, которые они не определяют, могут также влиять на результат трансплантации [Clark, 2018].

Следовательно, приведенные данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что трансплантация иммунных клеток оказывает влияние на параметры функциональной активности иммунной и нервной систем реципиентов.

При лечении различных иммунологических, онкологических и гематологических заболеваний проводится исследование иммунного статуса и показателей функции других систем реципиента, но с целью оценки качества терапии и состояния пациента. Доноры оцениваются также по многим параметрам, но также не с целью прогнозирования влияния функциональной активности клеток на реципиента. Так, например, при создании банка пуповинной крови для трансплантации учитывают такие показатели как наличие инфекционных заболеваний (в том числе ВИЧ-инфекция, гепатиты, сифилис и заболевания, передающиеся половым и гемотрансмиссивным путем); генетические, онкологические и психические заболевания; наследственные и врожденные патологии; применение цитостатических и тератогенных средств во время беременности; наркомания; переливание крови и ее компонентов в течение последнего года и др. Во время подготовки пуповинной крови к хранению определяют групповую принадлежность, клеточный состав, оценивают колониобразующую активность, проводят подсчет ядродержащих клеток, клеток с иммунофенотипом CD34+, CD 133+, выполняют контроль бактериальной и вирусной контаминации, и определяют HLA-фенотип образцов (Кобзева и др., 2011). К сожалению, не оценивается донор и донорские клетки в плане их влияния на гомеостатические системы в процессе клеточной терапии, что, возможно, могло улучшить стратификацию доноров и пациентов, и достичь большего эффекта от лечения.

Немаловажное значение в изучении влияния иммунных клеток на нейроиммуноэндокринный фенотип и механизмов данного процесса имеет распространенность заболеваний, при которых в терапии используются клеточные технологии. Так в конце 2016 года в Париже на Всемирном противораковом конгрессе, генеральный секретарь Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) сообщил о необходимости улучшения терапии гематологических и онкологических заболеваний у детей во всем мире. По данным Всемирного агентства по изучению рака ежегодно раком заболевает более 215 тысяч детей, а умирает – более 80 тысяч. При этом в развитых странах около 80% заболевших удастся вылечить, а в странах, где помощь при данных заболеваниях ограничена какими-либо ресурсами, наоборот, около 80% детей не удастся спасти [Киргизов, 2017].

Учитывая высокую распространенность заболеваний, при которых применяются клеточные технологии, особенно в детском возрасте, необходимо принимать во внимание, что основные гомеостатические системы функционируют совместно и их становление происходит именно в этот период жизни, что подтверждено многочисленными исследованиями в этой области; и любые воздействия, включая терапевтические, могут повлиять на этот процесс.

Анализ представленных данных демонстрирует, что иммунная, нервная и эндокринная системы оказывают друг на друга взаимное регуляторное влияние не только в половозрелом возрасте, но и в период раннего онтогенеза. До момента образования гематоэнцефалического барьера нейрогормоны находятся в общей циркуляции и влекут за собой как морфогенетическое, так и модулирующее воздействие на различные системы. Представленные данные доказывают, что адаптивная деятельность организма зависит от указанных гомеостатических систем. Влияние каких-либо неблагоприятных факторов на одну из систем в критические периоды развития приводит к изменениям и в других системах, нарушая их функции на продолжительное время или навсегда.

Принимая во внимание приведенные в литературном обзоре данные о тесном взаимодействии основных регуляторных систем организма – иммунной, нервной и эндокринной, формировании этих взаимосвязей и на ранних этапах постнатального онтогенеза, возможности направленного влияния иммунными клетками на этот процесс, а также данные о распространенности во всем мире иммунных, гематологических, онкологических заболеваний, внедрении клеточных технологий в их терапию, не остается сомнений в необходимости изучения влияния трансплантации иммунных клеток с различной функциональной активностью в раннем постнатальном онтогенезе на нейроиммуноэндокринный фенотип реципиентов в отдаленном периоде онтогенеза, выявления основных закономерностей и механизмов этого процесса, поскольку от этого может зависеть результат терапии с применением клеточных технологий и последующее качество жизни пациента. Исследования в этой области позволят также расширить имеющиеся представления о механизмах взаимодействия основных гомеостатических систем и понимание причин патологических состояний (как врожденных, так и приобретенных), связанных с нарушением нейроэндокрино-иммунных связей.

### **Глава 3. Материалы и методы исследования**

#### **Экспериментальные животные**

Исследование выполнено на мышах-самцах (СВАхС57BL/6)F1 в количестве 646 особей в возрасте 4-5 недель и 3-4х месяцев. Животные были получены из лаборатории экспериментальных животных (моделей) НИИФКИ (г. Новосибирск) и из питомника НИЛЭМ (г. Томск). Животные содержались в условиях лабораторного вивария в клетках по 5-10 особей, в течение не менее двух недель до начала эксперимента на стандартной диете, при свободном доступе к воде и «естественном» световом режиме. Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) и правилами лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, N 267).

#### **Определение уровня ориентировочно-исследовательского поведения животных в тесте «открытое поле»**

Для определения уровня ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) в тесте «открытое поле» [Буреш, 1991] использовалась стандартная установка, которая представляет собой камеру размером 100х100 см, с высокими бортами (40 см). Пол установки расчерчен на равные сектора (10х10см), предназначенные для визуальной регистрации двигательной активности экспериментальных животных. Освещение осуществлялось с помощью бестеневой лампы мощностью 100 Вт, которая расположена над центром поля на высоте 100 см. Животное помещалось в угол камеры, и регистрировалась его моторная и исследовательская активность в течение 5 минут с интервалом в 1 минуту. Для оценки исследовательской активности подсчитывалось количество

вертикальных стоек (свободных и пристеночных – с опорой на борт камеры); для оценки моторной активности – количество пересеченных центральных и периферических квадратов. Пересеченным считался квадрат, на который животное наступило 2 лапами. Эмоциональная реактивность определялась по количеству фекальных болюсов. Все эксперименты проводились в период с 10 до 14 часов.

### **Получение суспензии спленоцитов**

Животных забивали путем цервикальной дислокации; в стерильных условиях вскрывали брюшную полость, извлекали селезенку, очищали от соединительной ткани и помещали во флаконы с охлажденной до 4°C средой RPMI-1640 (5 мл на селезенку). Выделенные селезенки измельчали на мельчайшие кусочки при помощи ножниц. Образовавшуюся в результате измельчения суспензию клеток осторожно ресуспензировали с помощью шприца для того, чтобы распались оставшиеся скопления клеток, центрифугировали 8 мин при 150g. После удаления надосадочной жидкости, находящиеся в осадке спленоциты ресуспензировали в среде RPMI-1640. Жизнеспособность клеток определяли при помощи окраски трипановым синим.

### **Трансплантация иммунокомпетентных клеток**

Иммунокомпетентные клетки (ИКК) для трансплантации выделяли из суспензии клеток селезенки мышей – доноров (CBAx57 Bl/6)F1 с активным (высокий уровень ОИП) и пассивным (низкий уровень ОИП) типами поведения в тесте «открытое поле». Далее спленоциты доноров с оппозитными типами поведения внутривенно вводили мышам-реципиентам, начиная с 4-5 недельного возраста, троекратно в концентрации  $5 \times 10^6$  клеток (оптимальная концентрация трансплантируемых клеток была определена в серии предварительных

экспериментов) в объеме 0,4 мл среды RPMI-1640 на одно животное с интервалом в 1 неделю. В контрольной группе животным в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI-1640. Вторую контрольную группу составили интактные животные соответствующего возраста, выросшие в аналогичных условиях эксперимента, но без какого-либо воздействия.

### **Определение количества антителообразующих клеток в селезенке**

Способность мышей к иммунному ответу на эритроциты барана (ЭБ) оценивали на 5-е сутки после внутрибрюшинной иммунизации ЭБ по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде модифицированным методом A.J. Cunningham [Cunningham, 1965]. Селезенку измельчали ножницами в бюксе со средой RPMI - 1640, взвесь кусочков ткани несколько раз пропускали с помощью шприца через стальную иглу. Полученную суспензию клеток фильтровали. Конечный объем суспензии доводили до 5 мл. Работы проводили при температуре + 4°C. Равные объемы клеточной суспензии, 10% суспензии ЭБ и раствора комплемента смешивали в бюксе и заливали в стеклянные камеры. Камеры были изготовлены следующим образом: между двумя предметными стеклами прокладывали полоску бумаги, а верхние и нижние края склеивали между собой горячим парафином. Когда парафин остывал, полоску бумаги вынимали и в щель между стеклами шприцем заливали смесь из 0,5 мл клеточной суспензии, 0,5 мл ЭБ (10% суспензии) и 0,5мл комплемента. Комплемент готовили непосредственно перед заливкой камеры. Учитывали объём суспензии, залитой в камеры. Заполненные камеры инкубировали в течение 45 минут в термостате при температуре 37°C. После инкубации подсчитывали количество локальных зон гемолиза в камере под бинокулярной лупой (увеличение в 20 раз). Зона гемолиза (бляшка) представляет собой округлый участок, почти полностью свободный от эритроцитов. Учитывая число бляшек в камере, количество ядросодержащих клеток в 1 мл клеточной суспензии, объём заполненной камеры и клеточность

селезенки, подсчитывали абсолютное число АОК во всей селезенке и относительное их число на  $10^6$  ядросодержащих клеток селезенки. Подсчет ядросодержащих клеток селезенки производили в камере Горяева.

### **Определение высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа**

Мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0,5% - 0,5 мл). Разрешающую дозу указанного антигена (50% - 0,05 мл) вводили под апоневроз задней стопы через 96 часов. Формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали через 24 часа после разрешающей инъекции по степени опухания лапы (изменения её толщины по сравнению с позитивно-контрольной задней лапой того же животного, в которую была введена среда RPMI - 1640). Индекс реакции (ИР) определяли для каждой мыши по формуле  $ИР = (P_o - P_k) / P_k$  и выражали в процентах [Yoshikai, 1979].

### **Определение уровня пролиферативной активности клеток**

Прролиферативный ответ спленоцитов оценивали стандартным методом по включению в нуклеопотеидные фракции клеток радиоактивной метки ( $H^3$ -тимидин). Суспензию клеток в полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640, 5% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 10мМ HEPES-буфера,  $5 \times 10^{-5}$  М 2-меркаптоэтанола (Sigma, USA) и 80 мкг/мл гентамицина вносили в объеме 50 мкл в 96-луночные круглодонные планшеты (Linbro, USA) в концентрации  $10^5$  спленоцитов на лунку. К суспензии добавляли по 50 мкл митогена (субоптимальные концентрации липополисахарида (ЛПС) E.coli 0111:B4 (Sigma, USA) и конкавалина А (КонА) (Pharmacia Fine Chemicals, Sweeden) определялись в серии предварительных экспериментов и составляли соответственно 5 мкг/мл и 3 мкг/мл) и/или культуральной среды до полного объема 150 мкл на лунку. Клетки культивировались в течение 48 часов

при 37° С и 5% содержании CO<sub>2</sub> в атмосфере. За 18 часов до окончания периода культивирования вносили H<sup>3</sup>-тимидин (1 мкКю на лунку). По окончании периода инкубации клетки собирали на специальные стекловолокнистые фильтры (Flow Lab. Inc.) с помощью автоматического 12-канального Cell harvester-530 (Flow Lab. Inc.). Оценку радиоактивности материала производили в жидкостном сцинтилляционном счетчике SL-30 (Intertech, Франция). Результаты представлены в виде среднего счета в имп/мин.

### **Определение чувствительности Т-лимфоцитов к стимуляции апоптоза**

В исследовании использовали суспензию спленоцитов, выделенных из селезенки мышей. Стерильно выделенную на градиенте плотности (фиколлюверографин, 1,078) лимфоцитарную фракцию спленоцитов ( $2 \cdot 10^6$  кл./150,0 мкл обедненной (1% FSC) среды в нативных, индуцированных антиCD3 антителами (1мкг/ $2 \cdot 10^5$  кл./150,0 мкл) и стимулированных дексаметазоном ( $1 \times 10^{-4}$ М) вариантах помещали в 96-луночный планшет на 96 часов при 37°С и 5% CO<sub>2</sub>. Далее производилось поверхностное маркирование клеток моноклональными антителами, различающиеся по спектру эмиссии: аCD8<sup>+</sup>, меченных PE-Cy5 и аCD4<sup>+</sup>, меченых фикоэритрином (PE). После проведения фиксации и пермеабелизации относительное содержание клеток с гиподиплоидным (апоптотические клетки) набором ДНК определяли по степени флуоресценции внутриядерного красителя 7-актиноаминомицин D(7-AAD). Исследование проводилось на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) с использованием программы BDFACS Diva. Результаты представлены в процентах (%).



### **Определение субпопуляционного состава спленоцитов**

Субпопуляционный состав спленоцитов определялся у 3-х месячных мышей -доноров (CBAxС57Bl/6)F1 с активным и пассивным типами ориентировочно-исследовательского поведения. Фенотипирование клеток селезенки проводилось методом проточной цитофлюорометрии с помощью аналитической системы FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3<sup>+</sup>; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>; CD19<sup>+</sup>; CD14<sup>+</sup>; CD115<sup>+</sup> (Becton Dickinson, USA), помеченными флюорохромами с отличающимися спектрами эмиссии.

### **Определение уровня цитокинов**

Количественное содержание цитокинов определяли в образцах культуральных супернатантов спленоцитов, а также в лизатах структур головного мозга и селезенки половозрелых животных-реципиентов в 3-х месячном возрасте. Для определения содержания цитокинов в супернатантах спленоциты культивировали в концентрации  $2 \times 10^6$ /мл в объеме 2 мл в 24-луночных планшетах для иммунологических исследований (Libro, USA) в полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 10 мМ HEPES-буфера и 80 мкг/мл гентамицина в течение 24 часов для исследования продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ ; 48 часов для ИЛ-10 и ИЛ-6 и 72 часов для оценки продукции спленоцитами ИФН- $\gamma$ . Для исследования митоген-индуцированной продукции цитокинов клетками селезенки в культуральную среду добавляли LPS E.coli 011:B4 (Sigma) для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, и ConA (Sigma) – для ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 в концентрациях, стимулирующих субоптимальную продукцию каждого из цитокинов, определенную в серии предварительных экспериментов. По окончании культивирования клеточную суспензию собирали, клетки осаждали

центрифугированием, а культуральный супернатант использовали для исследования.

Лизаты головного мозга/структур головного мозга и селезенки животных получали путем гомогенизирования тканей в среде RPMI-1640 с добавлением 0,1% Triton X-100 (GERBU Biotechnik GmbH), с последующим центрифугированием в течение 3 минут при 10000 оборотов/мин. Надосадочную жидкость использовали для исследования.

Содержание цитокинов в исследуемых образцах оценивали методом ИФА (ELISA) с использованием специфических тест – систем “eBioscience” (Bender Med Systems, Austria) для определения ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6 и «R&D Systems Inc.» (USA) для определения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-7, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  в соответствии с инструкцией фирм-производителей. Оптическую плотность исследуемых образцов измеряли при помощи спектрофотометра с вертикальным прохождением света Anthos 2020 («AnthosLabtec», Austria) при длине волны 450 нм.

### **Определение уровня нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови и в лизатах головного мозга**

Количественное содержание нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в лизатах головного мозга и его структур (фронтальная кора, гипоталамус, гиппокамп, стриатум) мышей-реципиентов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специфических тест – систем Bio-Rad (Germany) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

### **Статистическая обработка результатов**

Для проведения статистической обработки фактического материала применяли методы статистического анализа с использованием программных

пакетов анализа «Statistica 10» for Windows (StatSoft, USA). При анализе количественных данных проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин определяли среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), либо медиану ( $Me$ ) и квартили распределения ( $LQ-UQ$ ). При проведении сравнений независимых выборок, при числе групп = 2 в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений; при отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна-Уитни. Различия частот в независимых группах анализировались с помощью точного критерия Фишера. Для множественного сравнения показателей использовали критерий Крускала - Уоллиса.

Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции: при соответствии нормальному закону распределения – Пирсона, при несоответствии нормальному закону распределения или бальных оценках - R Спирмена ( $R(r) < 0,3$  - слабая взаимосвязи;  $0,75 > R(r) > 0,3$  - средняя сила взаимосвязи;  $R(r) > 0,75$  - сильная взаимосвязь). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался  $p \leq 0,05$ .

Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

## **Глава 4. Результаты собственных исследований**

### **4.1. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток, проведенной в ювенильный период, на показатели иммунного и нейроэндокринного статуса половозрелых сингенных реципиентов**

#### **4.1.1. Дизайн исследования**

По результатам оценки ОИП 3-х месячных мышей в тесте «открытое поле» были выделены две группы животных-доноров – с активным и пассивным типами поведения. Сингенным реципиентам, начиная с 4-5 недельного возраста, проводилась трехкратная еженедельная трансплантация ИКК, для которой использовались спленоциты половозрелых трехмесячных мышей-самцов (СВАхС57Bl/6)F1 с активным (группа 1) либо пассивным (группа 2) типами поведения. Оптимальная концентрация спленоцитов для трансплантации была установлена вследствие предварительной серии экспериментов по влиянию на поведение реципиентов в «открытом поле» и составила  $5 \times 10^6$  клеток на одно животное. Контрольной группе мышей в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI-1640.

У животных-реципиентов и мышей контрольной группы по достижении половозрелого возраста проводилась оценка показателей нейроиммуноэндокринного статуса, отражающего функциональную активность основных гомеостатических систем организма – иммунной, нервной и эндокринной. Исследуемые показатели иммунитета: гуморальный и клеточный иммунный ответ *in vivo*, пролиферативная активность спленоцитов, уровень

апоптоза и продукция цитокинов *in vitro*; исследуемые показатели нейроэндокринного статуса: параметры ОИП, интрацеребральный уровень цитокинов и нейротрофического фактора головного мозга, а также концентрации нейроактивных стероидных гормонов кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови и головном мозге.

#### **4.1.2. Характеристика трансплантируемых клеток**

Для трансплантации использовались спленоциты мышей (СВАхС57BL/6)F1. Ранее было показано, что указанные животные различаются по уровню ОИП; при этом мыши, характеризующиеся оппозитными (активным и пассивным) типами поведения в «открытом поле» различаются также по степени выраженности иммунных реакций, что обусловлено, в частности, различной функциональной активностью клеток иммунной системы.

При исследовании пролиферативной активности спленоцитов мышей-доноров (СВАхС57BL/6)F1 с оппозитными типами поведения в «открытом поле» показано, что ИКК животных с активным типом поведения по сравнению с таковыми мышей с пассивным типом поведения, характеризуются более высоким уровнем пролиферативной активности, как спонтанной, так и индуцированной митогенами (таблица 1).

Таблица 1. Пролиферативная активность спленоцитов мышей –доноров (СВА х C57Bl/6)F1 с активным и пассивным типом ориентировочно-исследовательского поведения ( $M \pm SD$ ).

Группы животных	Спленоциты (имп/мин)		
	спонтанная	Кон А-индуцированная	ЛПС-стимулированная
1	1621,8 $\pm$ 264,4	72038 $\pm$ 30624	11571,6 $\pm$ 1305
2	612,7 $\pm$ 73,2 **	39750 $\pm$ 100278 *	3228,7 $\pm$ 396,3 **

Примечание: 1 - группа животных с активным типом поведения; 2 - группа животных с пассивным типом поведения; n=15 в каждой группе; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в группах животных с противоположными типами поведения.

Не исключено, что более высокая пролиферативная активность спленоцитов у мышей с активным типом ОИП обусловлена более высокой активностью у этих животных дофаминергической системы, реализующей свое влияние на иммунную систему через лимфоидные органы усиливая в них дифференцировку и пролиферацию клеток [Qiu, 2005; Девойно, 2005, 2009]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о различном уровне пролиферативной активности спленоцитов мышей-самцов (CBAxC57BL/6)F1, с противоположными типами поведения в «открытом поле», для которых было также показано, различие по экспрессии генов, синтезу и продукции основных регуляторных цитокинов [Correa, 1999; Medina, 1999; Pawelec, 1999; Viveros, 2001; Markova, 2000 – 2009; Маркова, 2000- 2014].

При исследовании субпопуляционного состава спленоцитов мышей (CBAxC57BL/6)F1 с противоположными типами поведения показаны различия в уровне экспрессии поверхностных рецепторов на указанных клетках: спленоциты мышей с активным типом поведения демонстрировали более низкий уровень CD3+ и

более высокий уровень CD14<sup>-</sup>/115<sup>+</sup> по сравнению с животными, характеризующимися пассивным типом поведения (таблица 2).

Таблица 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов селезенки (%) половозрелых мышей-доноров (CBAxС57Bl/6)F1 с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения.

Параметры	Группа 1	Группа 2
CD3 <sup>+</sup>	29 (27÷35) *	38 (37÷39)
CD4 <sup>+</sup>	23 (21÷24)	23,5(21÷27)
CD8 <sup>+</sup>	12 (11÷14)	14 (11÷15)
CD14 <sup>-</sup> /115 <sup>+</sup>	6 (5÷7) *	4 (3÷4)
CD14 <sup>+</sup> 115 <sup>+</sup>	7 (4÷10)	7 (5÷9)
CD14 <sup>+</sup> /115 <sup>-</sup>	10 (9÷15)	10 (9÷11)

Примечания: Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); n= 18 в каждой группе животных; \* -  $p \leq 0,05$  между соответствующими показателями в 1 и 2 группах животных.

Следовательно, спленоциты мышей (CBAxС57BL/6)F1 с оппозитными типами поведения имеют характерные особенности экспрессии рецепторов CD3<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>.

Следовательно, спленоциты мышей (CBAxС57BL/6)F1 с активным и пассивным типом поведения имеют отличительные фенотипические и функциональные особенности.

На основании установленных фактов, свидетельствующих о том, что трансплантация ИКК с различной функциональной активностью половозрелым сингенным реципиентам сопровождается у последних направленными изменениями функциональной активности иммунной и нервной систем и, в частности, поведения [Markova, 1999 - 2016; Маркова, 2002 - 2013]; лимфоциты после адоптивного переноса способны модулировать поведение и когнитивные функции, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС [Markova, 2009; Rattazzi, 2013; Radjavi, 2014; Song, 2016; Clark, 2016, 2018],

была выдвинута гипотеза, постулирующая возможность влияния трансплантация ИКК, проведенной в период раннего постнатального онтогенеза, на формирование у реципиентов определенного нейроиммуноэндокринного фенотипа, особенности которого будут зависеть от функциональной активности вводимых клеток. Результаты экспериментальных исследований, направленных на проверку указанной гипотезы, представлены в нижеследующих разделах настоящей главы.

#### **4.1.3. Показатели иммунитета половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения**

##### **4.1.3.1. Пролиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

При исследовании функциональной активности клеток иммунной системы половозрелых реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития трехкратной трансплантации спленоцитов от доноров с оппозитными типами поведения в «открытом поле» были выявлены различия в уровне пролиферативной активности спленоцитов. После трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения у сингенных реципиентов выявлены более низкие значения спонтанной и КонА- индуцированной пролиферативной активности спленоцитов по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе (таблица 3).



Таблица 3. Пролиферативная активность спленоцитов половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

Пролиферативная активность (имп/ мин)	Группы животных		
	Контроль (n=36)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)
Спонтанная	496,0 (276,0÷796,0)	562,5 (444,5÷1909,5) *	264,0 (163,0÷593,0) *##&
Кон А	16944,0 (12001,0÷19230,0)	14560,0 (10192,0÷18848,0)	11216,0 (7923,0÷15106,0) **##&
ЛПС	23563,0 (16520,5÷27542,0)	24805,0 (18194,0÷30806,0)	26175,0 (20051,0÷30078,0)

Примечание: Результаты представлены в виде Ме (Q1–Q3); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля; # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в 1 и 2 группах животных; & – уровень значимости при сравнении соответствующих показателей в трёх группах по критерию Крускала-Уоллиса.

Как следует из представленной таблицы 3, реципиенты после трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения демонстрируют более высокие показатели спонтанной пролиферативной активности. Также у них наблюдается более высокая спонтанная и Кон А- индуцированная пролиферативная активность спленоцитов по сравнению с соответствующими показателями в группе мышей после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения. При этом различий в уровне ответа селезеночных

лимфоцитов всех исследуемых реципиентов на В-клеточный митоген (ЛПС) не выявлено.

Следовательно, показан более высокий уровень спонтанной пролиферативной активности спленоцитов мышей – реципиентов получивших клетки от доноров с активным типом поведения относительно такового у мышей без адоптивного переноса клеток и более низкий уровень спонтанной пролиферации указанных клеток у мышей – реципиентов, которым трансплантировали клетки от доноров с пассивным типом поведения; у последних был также показан низкий ответ лимфоцитов селезенки на Т-клеточный митоген (КонА) по сравнению с контрольными животными.

#### **4.1.3.2. Уровень апоптоза лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

Назначение апоптоза, как запрограммированной, активной формы гибели клеток состоит в поддержании постоянства численности клеток, определении формы организма и его частей, обеспечении правильного соотношения численности клеток различных типов, удалении генетически дефектных клеток, что, в конечном счете, проявляется в определении размеров и "архитектуры" организма. Апоптоз наряду с пролиферацией является составляющей ряда фундаментальных иммунологических процессов и, по сути, является формой ответа зрелых лимфоцитов на внешние сигналы.

Результаты исследования чувствительности CD4<sup>+</sup> лимфоцитов селезенки мышей-реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с

оппозитными типами поведения к индукции апоптоза в обедненной культуральной среде, в присутствии антиCD3антител (aCD3) и дексаметазона представлены в таблице 4.

Таблица 4. Уровень апоптоза CD4<sup>+</sup> (% от общего числа CD4<sup>+</sup>) лимфоцитов в культурах клеток селезенки половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

	Спонтанный	aCD3	Дексаметазон
Контроль	40.1 (39.2-41.7)	10.6 (9.5-12.3)	28.3 (26.7-30.2)
Группа 1	38.7 (34.9-42.1)	10.4 (9.8-12.0)	22.4 (20.0-28.3)
Группа 2	31.6 (25.5-38.2) * <sup>&amp;</sup>	16.0 (15.2-17.1) * <sup>&amp;</sup>	31.8 (30.6-34.1) * <sup>&amp;</sup>

Примечание: Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); n= 9 в каждой группе животных; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* - p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе; # - p<0,05, между соответствующими показателями в 1 и 2 группах животных; & – уровень значимости при сравнении соответствующих показателей в трёх группах по критерию Крускала-Уоллиса.

Было установлено, что в группе мышей-реципиентов, подвергшихся трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения, доля апоптоза CD4<sup>+</sup> - клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды ниже по сравнению с таковой у контрольных животных; при этом в указанной группе мышей выявлен более высокий уровень апоптоза в присутствии aCD3 и при дополнительной стимуляции дексаметазоном.

При исследования чувствительности CD8<sup>+</sup> лимфоцитов селезенки мышей-реципиентов к индукции апоптоза в обедненной культуральной среде, в

присутствии антиCD3антител (aCD3) и дексаметазона было установлено значимое снижение доли апоптоза CD8<sup>+</sup> - клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды в группе мышей-реципиентов, подвергшихся трансплантации от сингенных доноров с пассивным типом поведения, относительно контрольной группы и группы животных после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения (таблица 5).

Таблица 5. Уровень апоптоза CD8<sup>+</sup> (% от общего числа CD8<sup>+</sup>) лимфоцитов в культурах клеток селезенки половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

	Спонтанный	антиCD3	Дексаметазон
Контроль	45.8 (43.5-48.3)	6.9 (6.2-7.8)	28.0 (25.9-31.1)
Группа 1	47.5 (45.6-50.2)	5.2 (4.6-7.1)	27.9 (22.7-33.0)
Группа 2	30.2 (28.9-32.6) *#&	6.7 (6.1-8.3)	36.3 (35.3-39.2) &

Примечание: Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); n= 9 в каждой группе животных; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе; # -  $p < 0,05$ , между соответствующими показателями в 1 и 2 группах животных; & – уровень значимости при сравнении соответствующих показателей в трёх группах по критерию Крускала-Уоллиса.

Следовательно, было установлено, что в группе половозрелых реципиентов, после трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения, снижена доля апоптоза CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышен уровень апоптоза CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в присутствии aCD3 или при стимуляции

дексаметазоном относительно соответствующих показателей у животных, не подвергавшихся введению ИКК.

#### 4.1.3.3. Интенсивность гуморального иммунного ответа у мышей-реципиентов в половозрелом возрасте

При исследовании *in vivo* интенсивности гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген (ЭБ), оцененного по числу антителообразующих клеток селезенки (АОК), было показано, что у реципиентов после 3-х кратной трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения регистрировали более низкое относительное число АОК по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе животных, не подвергавшихся введению ИКК (таблица 6).

Таблица 6. Интенсивность гуморального иммунного ответа половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=19)	Контроль (n=29)
Относительное число АОК (АОК/10 <sup>6</sup> )	107,8 (64,1÷181,7) * <sup>#</sup>	64,5 (46,8÷90,2) *	161,1 (126,9÷187,9)
Абсолютное число АОК	21397,5 (12900,1÷44715,7) <sup>#</sup>	12695,3 (8580,0÷25185,1) *	34312,5 (20331,2÷43103,5)

Примечание. Результаты представлены в виде Ме (Q1–Q3); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; # -  $p < 0,05$  между 1 и 2 группами животных.

Показаны также более высокие значения числа АОК (как относительные, так и абсолютные) в указанной группе мышей-реципиентов по сравнению с реципиентами после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения (таблица 6). В свою очередь, у реципиентов после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения абсолютное и относительное число АОК снижено относительно соответствующих показателей в контрольной группе животных (таблица 6).

Следовательно, установлено супрессирующее влияние трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов гуморальный иммунный ответ реципиентов в половозрелом возрасте, которое наиболее выражено после введения ИКК с функциональным фенотипом, характерной для особей с пассивным типом поведения.

#### **4.1.3.4. Высота реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

При исследовании *in vivo* параметров клеточного иммунного ответа были выявлены особенности развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у половозрелых реципиентов после трансплантации клеток с различным функциональным фенотипом, проведенной в ювенильный период онтогенеза. Так было установлено, что высота реакции ГЗТ у реципиентов после трансплантации иммунных клеток от доноров с активным типом поведения имела более высокие значения по сравнению с таковой в контрольной группе мышей (36,8 (31,6÷47,4) и 23,8 (20,0÷27,8), соответственно) и реципиентов оппозитной группы 2 (36,8 (31,6÷47,4) и 16,7 (14,3÷20,0), соответственно) (рисунок 1).

У реципиентов после трансплантации иммунных клеток от сингенных доноров с пассивным типом поведения регистрировалась более низкая интенсивность реакции ГЗТ по сравнению с таковой в контрольной группе мышей (16,7 (14,3÷20,0) и 23,8 (20,0÷27,8), соответственно) (рисунок 1).

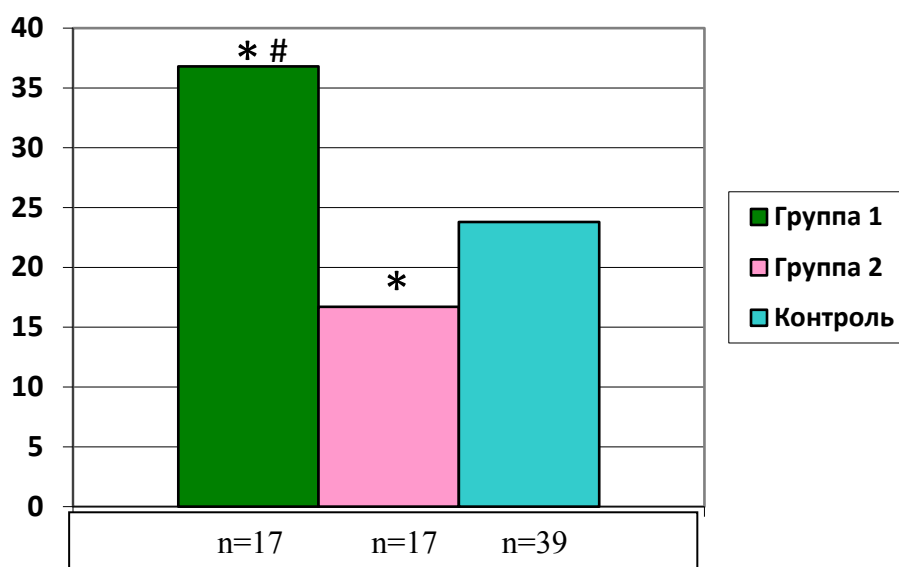


Рисунок 1. Уровень реакции ГЗТ половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Примечание. По оси ординат – индекс реакции ГЗТ (%); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \*-  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; # -  $p < 0,05$  между 1 и 2 группами животных.

Следовательно, у реципиентов после проведенной в ювенильный период трансплантации ИКК, интенсивность реакции ГЗТ, схожа с таковой у мышей-доноров клеток. Это согласуется с ранее представленными данными, свидетельствующих о существовании тесной связи (прямой зависимости) между уровнем ОИП и выраженностью реакции ГЗТ, которая была показана у разных

видов экспериментальных животных [Маркова, 2004, 2005, 2011; Артамонов, 2006, 2007].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном влиянии трансплантированных в ювенильном периоде спленоцитов на формирование у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту интенсивности клеточного иммунного ответа: реакция ГЗТ более высокая после введения спленоцитов доноров с активным типом поведения и более низкая после трансплантации спленоцитов доноров с пассивным типом поведения относительно мышей без адоптивного переноса ИКК.

#### **4.1.3.5. Продукция цитокинов спленоцитами мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

Цитокины — это мультифункциональные полипептиды, являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций и клеточной активации при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях. Из возможных вариантов влияния иммунных клеток доноров на функции основных гомеостатических систем организма реципиентов, важнейшим является механизм взаимодействия цитокинов, продуцируемых трансплантируемыми клетками, со специфическими рецепторами клеток этих систем и их активация в организме реципиента.

У половозрелых мышей - реципиентов после проведенной в ювенильный период онтогенеза 3-х кратной трансплантации клеток иммунной системы с определенными функциональными характеристиками, свойственными мышам с



активным и пассивным типами поведения, было проведено определение количественного содержания ряда цитокинов в лизатах селезенки и культуральных супернатантах ее клеточных элементов.

В супернатантах лизатов селезенки было выявлено более высокое содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения по сравнению с контрольной группой животных аналогичного возраста, не подвергавшихся трансплантации ИКК (таблица 7).

Таблица 7. Уровень цитокинов (пг/мл) в лизатах селезенки половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=12)	Контроль (n=10)
ИЛ-10	26,1 (5,03÷68,3) *	4,1 (0,0÷27,8)	3,2 (0,12÷6,9)
ИФН-γ	538,6 (450,3÷625,2)	484,9 (434,5÷559,0)	477,1 (407,8÷514,9)
ФНОα	89,9 (51,6÷126,3)	101,1 (48,1÷209,8)	54,5 (0,0÷88,7)
ИЛ-7	117,7 (30,5÷261,1)	198,8 (13,4÷391,3)	117,4 (15,9÷680,7)

Примечание: Результаты представлены в виде Ме (Q1–Q3); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p \leq 0,05$  - по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля.

При оценке уровня цитокинов в лизатах селезенки мышей-реципиентов после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения каких-либо значимых различий обнаружено не было, хотя и наблюдалась тенденция к

повышению уровня провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  относительно контрольных животных.

При изучении продукции цитокинов клетками селезенки мышей-реципиентов показано, что в культуральных супернатантах спленоцитов животных, подвергшихся трансплантации иммунных клеток от доноров с активным типом поведения регистрировалось более низкое содержание ИЛ-1 $\beta$  после стимуляции митогеном по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (5,2 (4,99  $\div$  6,64) и 7,06 (6,64  $\div$  10,2), соответственно,  $p < 0,05$ ) и группе реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения (5,2 (4,99  $\div$  6,64) и 9,58 (8,31  $\div$  11), соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис.2).

Так же здесь наблюдались более низкие значения уровня спонтанной (1,97 (0,81  $\div$  2,74) и 13,11 (4,29  $\div$  30,14), соответственно,  $p < 0,05$ ) и стимулированной (140,3 (89,9  $\div$  145,8) и 309,4 (272,02  $\div$  361,7), соответственно,  $p < 0,05$ ) продукции ФНО $\alpha$  по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля, равно как и в группе мышей-реципиентов после трансплантации иммунных клеток от доноров с пассивным типом поведения (1,97 (0,81  $\div$  2,74) и 9,28 (7,75  $\div$  9,28), соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис.2, 3).

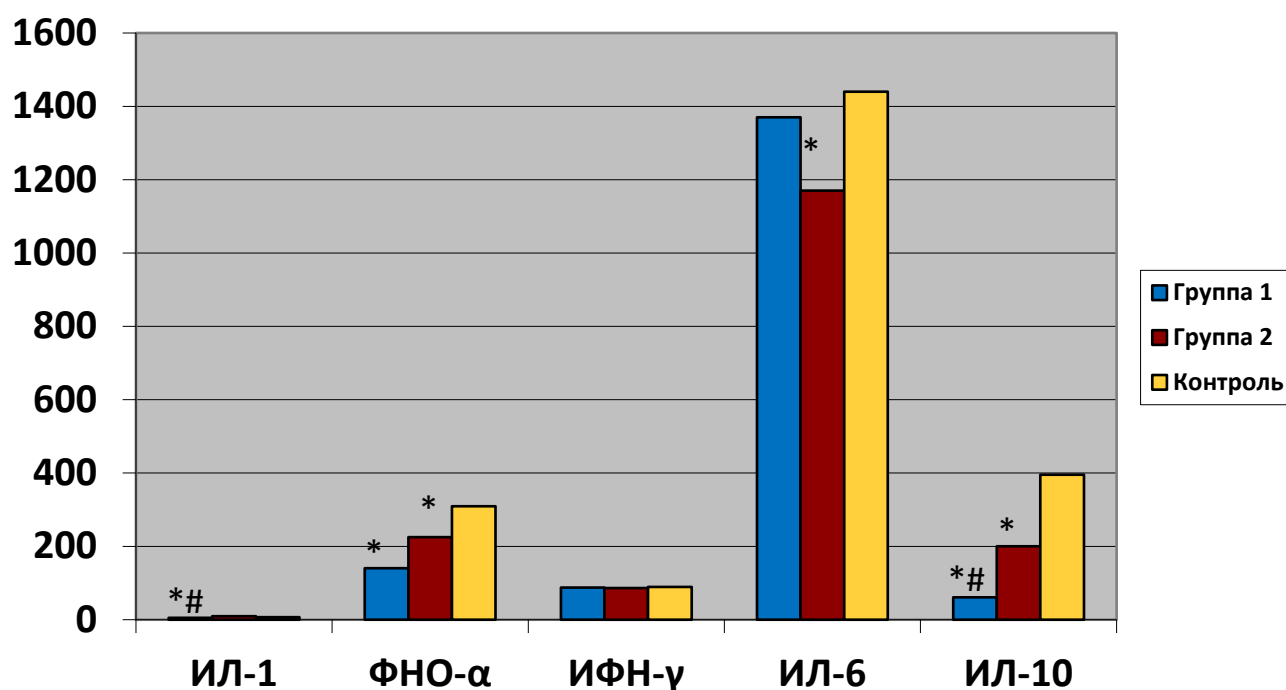


Рисунок 2. Стимулированная продукция цитокинов (пг/мл) клетками селезенки половозрелых мышей-реципиентов (CBAx57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

Примечание: Результаты представлены в виде Ме; n= 6-9 в каждой группе животных; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; в качестве митогенов использовали ЛПС – для стимуляции продукции ИЛ-1β, ФНОα и ИЛ-6; КонА – для ИФНγ и ИЛ-10; \* -  $p \leq 0,05$  - по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # -  $p < 0,05$  - между 1 и 2 группами животных.

Уровень спонтанной продукции ИФНγ в группе 1 реципиентов (доноры клеток – мыши с активным поведением) был более высоким по сравнению с контрольной группой (11,17 (5,14 ÷ 34,6) и 3,8 (3,63 ÷ 5,29), соответственно,  $p < 0,05$ ) и группой 2 (11,17 (5,14 ÷ 34,6) и 1,39 (1,37 ÷ 1,89), соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же в этой группе реципиентов был показан более высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-6 по сравнению с соответствующими показателями в

оппозитной группой реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения (25,8 (17,03 ÷ 26,7) и 10,43 (6,04 ÷ 17,03), соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис. 3).

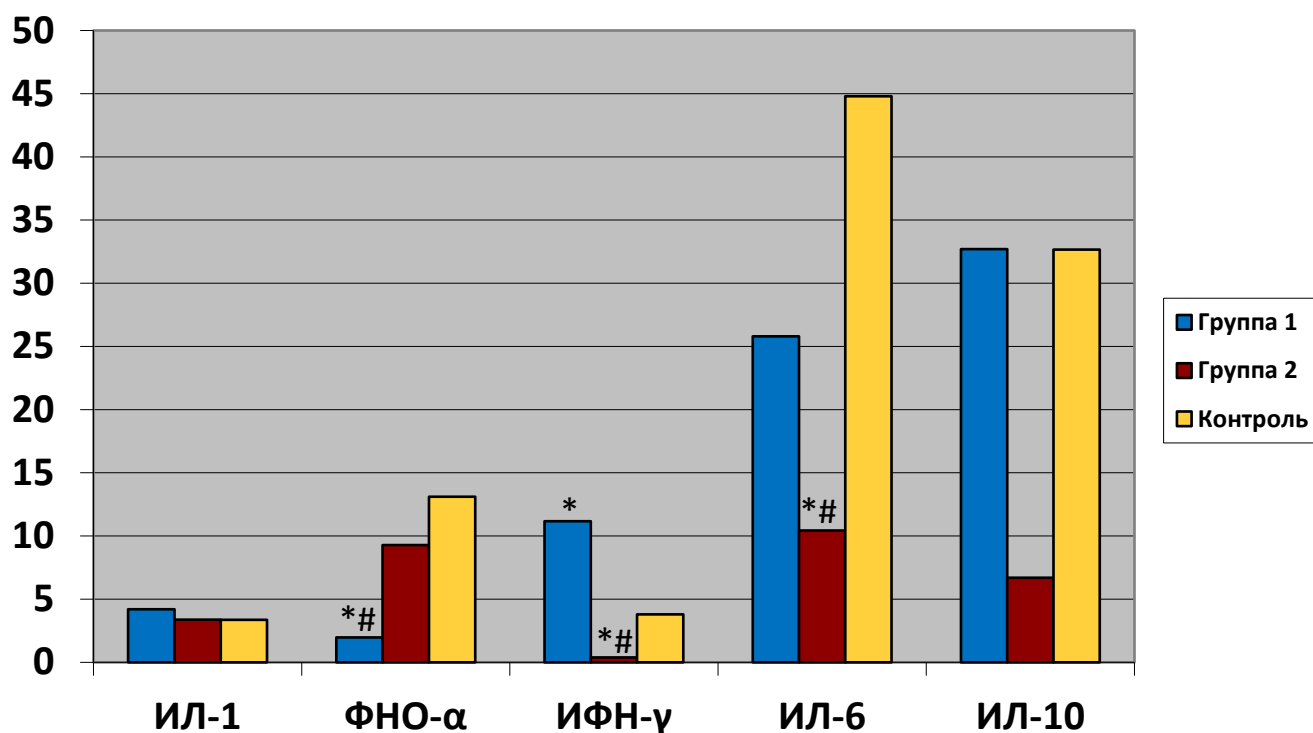


Рисунок 3. Спонтанная продукция цитокинов (пг/мл) клетками селезенки половозрелых мышей-реципиентов (CBAx57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Примечание: Результаты представлены в виде Ме; n=6-9 в каждой группе животных; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p \leq 0,05$  - по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # -  $p < 0,05$  - между 1 и 2 группами животных.

Спонтанная продукция ИЛ-10 в группе животных, подвергшихся трансплантации иммунных клеток от доноров с активным типом поведения соответствовала таковой в контрольной группе животных (Рис. 3); при этом

содержание указанного цитокина в культуральных супернатантах клеток селезенки после стимуляции митогеном в 1 группе мышей- реципиентов имела более низкие значения по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (60,9 (41,6 ÷ 79,4) и 395,4 (249,4 ÷ 328,8), соответственно,  $p < 0,05$ ) и 2-ой группы реципиентов (60,9 (41,6 ÷ 79,4) и 200,4 (103,2 ÷ 280,6), соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис. 2).

Следовательно, реципиенты после трансплантации в ювенильном периоде ИКК от сингенных доноров с активным типом поведения характеризуются более высоким уровнем спонтанной продукции ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и более низким уровнем стимулированной продукции спленоцитами цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-10 и спонтанной продукции ФНО $\alpha$  по сравнению с животными, не подвергавшимися введению ИКК. 05) (Рис. 2).

При изучении продукции цитокинов спленоцитами животных-реципиентов, подвергшихся трансплантации иммунных клеток от доноров с пассивным типом поведения, были получены результаты указывающие на более низкий по сравнению с контрольными мышами уровень спонтанной продукции спленоцитами ИФН $\gamma$  (1,39 (1,37 ÷ 1,89) и 3,8 (3,63 ÷ 5,29), соответственно,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 (10,43 (6,04 ÷ 17,03) и 44,8 (16,6 ÷ 48,3), ), соответственно,  $p < 0,05$ ), а также митоген-индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 (1170,0 (1140,0 ÷ 1440,0) и 1440,0 (1300,0 ÷ 1580,0), соответственно,  $p < 0,05$ ), ФНО $\alpha$  (225,2 (136,04 ÷ 283,9) и 309,4 (272,02 ÷ 361,7), соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИЛ-10 (200,4 (103,2 ÷ 280,6) и 395,4 (249,4 ÷ 328,8), соответственно,  $p < 0,05$ ) (Рис.2 и 3).

Таким образом в условиях *in vivo* и *in vitro* установлено, что проведенная в ювенильном периоде трансплантация ИКК влияет на формирование к половозрелому возрасту иммунного статуса; показатели иммунитета у половозрелых реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с активным и пассивным типом поведения различны и детерминированы функциональной активностью трансплантированных клеток.

Так для реципиентов, подвергнутых трансплантации ИКК от доноров с пассивным типом поведения, характерны более низкие показатели гуморального и клеточного иммунного ответа, продемонстрированные в условиях *in vivo*; а также выявленные в условиях *in vitro* более низкий уровень спонтанной и КонА-индуцированной пролиферативной активности спленоцитов; снижение доли апоптоза  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышение уровня апоптоза  $CD4^+$  лимфоцитов в присутствии  $\alpha CD3$  или при стимуляции дексаметазоном; более низкий уровень стимулированной продукции спленоцитами ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10, низкая спонтанная продукция ИФН $\gamma$  и ИЛ-6 по сравнению с животными, не подвергавшимися введению ИКК.

Характерными особенностями показателей иммунитета половозрелых реципиентов после трансплантации спленоцитов с функциональной активностью, характерной для животных с активным типом поведения, являлись более высокая реакция ГЗТ, и более низкая интенсивность гуморального иммунного ответа; а также выявленные в условиях *in vitro* более высокие спонтанная пролиферативная активность спленоцитов, более высокое содержание ИЛ-10 в лизатах селезенки и более низкий уровень стимулированной продукции спленоцитами цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-10, спонтанной продукции ФНО $\alpha$  и более высокий уровень спонтанной продукции ИФН $\gamma$ .

При этом, обращают на себя внимание различия в продукции цитокинов спленоцитами реципиентов оппозитных групп: наиболее высокий уровень спонтанной продукции ИФН $\gamma$ , ИЛ-6, и наиболее низкий уровень спонтанной продукции ФНО $\alpha$ , равно как и стимулированной продукции ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-10 регистрируется после трансплантации ИКК от доноров с активным типом поведения; в то время как наиболее низкий уровень спонтанной продукции ИЛ-6 и ИФН $\gamma$ , и стимулированной продукции ИЛ-6 характерен для реципиентов после трансплантации ИКК от доноров с пассивным типом поведения.

Проявляются также однонаправленные влияния введенных в ювенильном периоде ИКК на показатели иммунитета всех половозрелых реципиентов в виде

более низкого уровня антителообразования в селезенке (наиболее выраженного после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения), стимулированной продукции ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 спленоцитами.

#### **4.1.4. Нейроэндокринный статус мышей реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения**

##### **4.1.4.1. Параметры ориентировочно-исследовательского поведения мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

В результате проведенных исследований было установлено, что после трехкратной трансплантации иммунных клеток от доноров с оппозитными типами поведения реципиентам в ювенильный период онтогенеза, у последних формируется преимущественно определенный тип поведения в половозрелом возрасте.

Так при анализе уровня ОИП, в случае трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения, в группе мышей-реципиентов в половозрелом возрасте регистрировалось 2,5 - кратное увеличение доли животных с активным типом поведения (28,4 % и 11,6 % соответственно) и 9 - кратное снижение процентного содержания особей с пассивным типом поведения (2,5 % и 24,1 % соответственно) относительно контрольной группы мышей которые не подвергались трансплантации клеток (Рисунок 4).

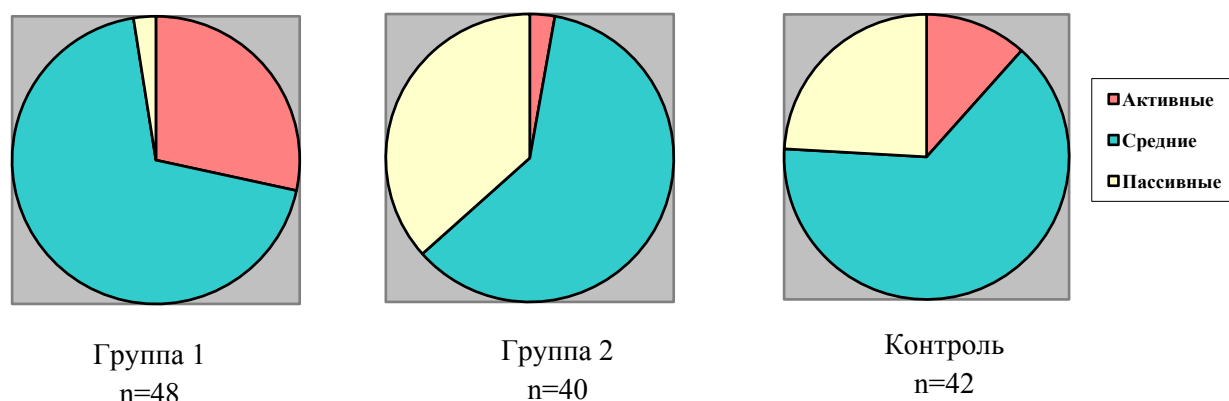


Рисунок 4. Состав популяции (%) половозрелых мышей-реципиентов (CBAx57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

При оценке параметров ОИП было выявлено, что в группе половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения регистрировались относительно высокие показатели периферической и суммарной горизонтальной двигательной активности и более низкие значения эмоциональной реактивности, оцененной по количеству фекальных болюсов (таблица 8).

Таблица 8. Параметры ориентировочно-исследовательского поведения половозрелых мышей-реципиентов (CBAx57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения в «открытом поле».

Двигательная активность	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=40)	Контроль (n=42)
Периферическая	150,5(84,5÷191,5) *	75(25÷122,5) *	125,5(73÷170)
Центральная	2,0 (0÷7,5)	0 (0÷0)	0 (0÷3)



Суммарная горизонтальная	157(84,5÷200,5) *	75 (25÷122,5) *	125,5 (73÷172)
Пристеночные стойки	6(3÷10)	3 (1÷5) *	5,5(4÷9)
Свободные стойки	1(0÷2)	0(0÷0) *	0(0÷1)
Суммарная вертикальная	6(4÷12)	3(1÷6) *	6(4÷11)
Дефекации	2(1÷4) *	3(1,5÷4)	3(2÷5)

Примечание. Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); Группа 1 - реципиенты после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения; группа 2 - реципиенты после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения; контроль - реципиенты, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI-1640; \*-  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля.

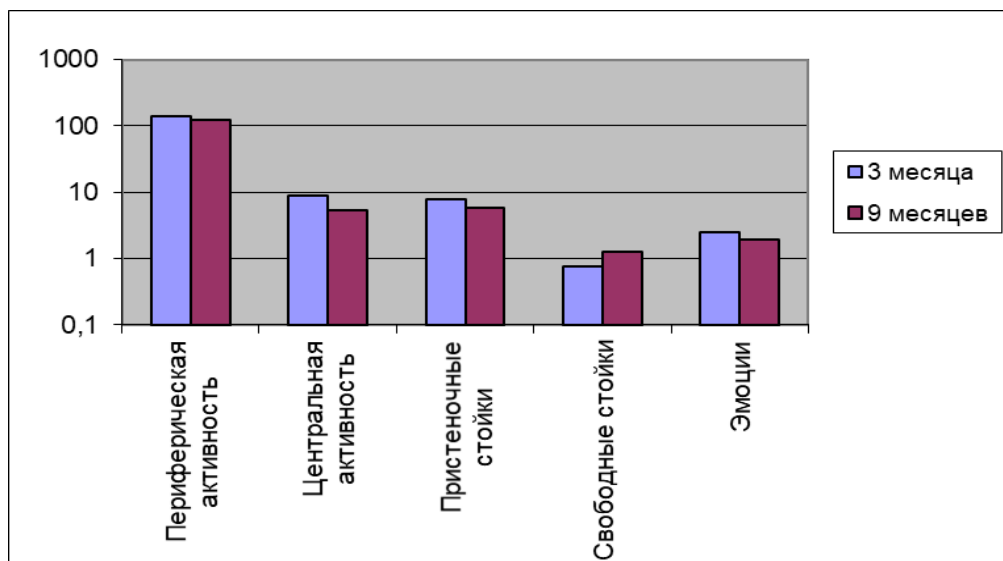
В популяции сингенных реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения 1,5-кратно увеличилось процентное содержание особей с пассивным типом поведения (36,6 % и 24,1 % соответственно) при 4-кратном снижении процентного содержания особей с активным типом поведения (2,8 % и 11,6 % соответственно) по сравнению с таковым в контрольной группе мышей (Рис. 4). Полученные данные свидетельствуют об относительно низком уровне ОИП у подавляющей части животных в исследуемой популяции. При анализе параметров ОИП было выявлено, что в группе мышей-реципиентов после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения регистрируются относительно низкие показатели периферической и суммарной горизонтальной активности, равно как и вертикальной двигательной активности (пристеночных и свободных стоек, суммарной вертикальной активности) (таблица 8).

Следовательно, после проведенной в ювенильном периоде трансплантации ИКК с различными функциональными свойствами, характерными для животных с

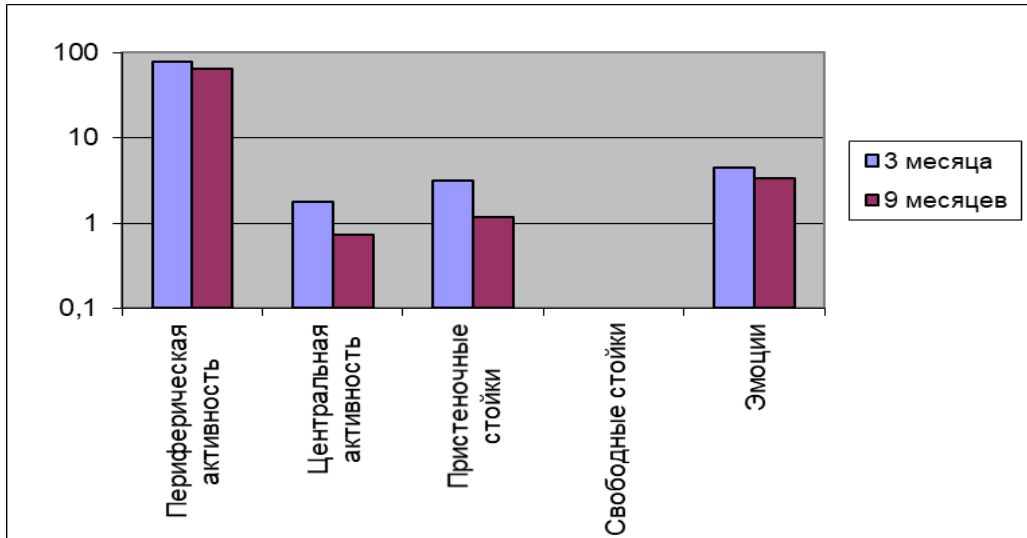
активным либо пассивным типами поведения, у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту формируется преимущественно тип поведения, аналогичный мышам –донорам клеток. Представленные результаты демонстрируют возможность направленного формирования уровня ОИП путем трансплантации клеток иммунной системы с определенными функциональными характеристиками, следствием чего является перераспределение процентного содержания в половозрелой популяции особей с активным и пассивным типами поведения.

При исследовании поведения мышей-реципиентов в «открытом поле» на дальнейших этапах онтогенеза, были получены данные о том, что тип поведения, сформированный у реципиентов к 3-х месячному возрасту после многократной трансплантации клеток иммунной системы с определенными функциональными характеристиками, сохраняется. При оценке ОИП животных в возрасте 9 месяцев было установлено, что в исследуемых группах реципиентов по всем показателям указанного поведения достоверных изменений не регистрировалось (Рисунок 5).

Группа 1 (n=12)



Группа 2 (n=11)



Контроль (n=10)

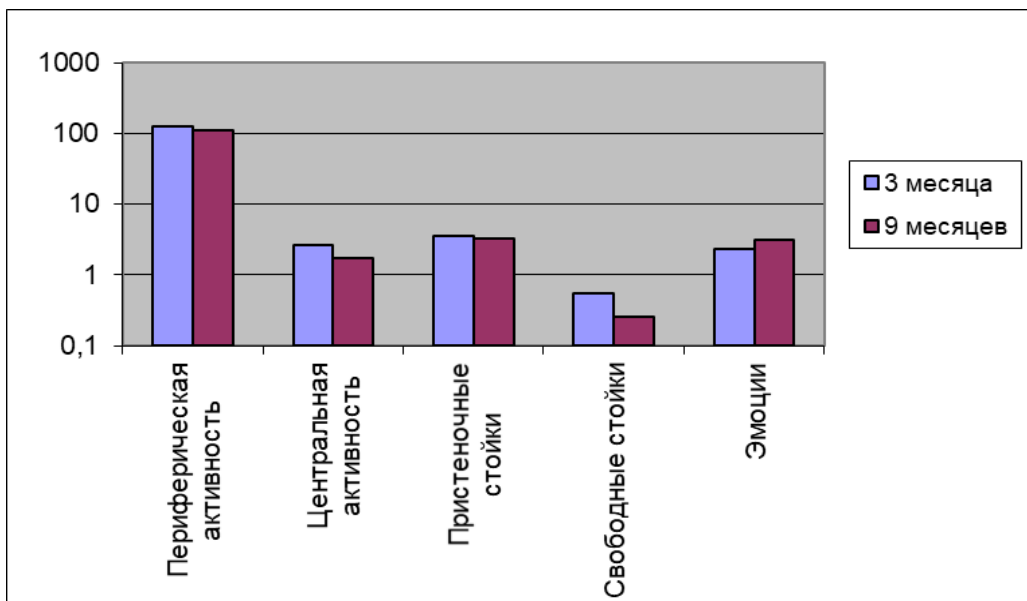


Рисунок 5. Параметры ориентировочно-исследовательского поведения половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Примечание: контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640.

Следовательно, после проведенной в ювенильном периоде трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения, в группе реципиентов в

половозрелом возрасте регистрировалось увеличение доли животных с активным типом поведения и снижение процентного содержания особей с пассивным типом поведения относительно контрольной группы мышей. При этом наблюдалось сохранение доли активных и пассивных животных в исследуемой группе реципиентов через 6 месяцев ( $p=1$ , по Фишеру).

При этом анализ поведения в «открытом поле» 3-х месячных половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения выявил увеличение доли животных с пассивным типом поведения и снижение процентного содержания особей с активным типом поведения относительно контрольной группы мышей. В данном случае также наблюдалось сохранение доли активных и пассивных животных в группе через 6 месяцев ( $p=1$ , по Фишеру).

Таким образом, после проведенной в ювенильном периоде трансплантации иммунных клеток с различными функциональными характеристиками, свойственными мышам с активным либо пассивным типами поведения, у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту преимущественно формируется тип поведения, аналогичный животным-донорам клеток, который сохраняется на дальнейших этапах онтогенеза.

#### **4.1.4.2. Содержание цитокинов в лизатах головного мозга у мышей-реципиентов в половозрелом возрасте**

Принимая во внимание существенную роль цитокинов (как периферического, так и центрального происхождения) в реализации поведенческих реакций было исследовано количественное содержание паттерна

цитокинов в головном мозге половозрелых 3-х месячных мышей-реципиентов после проведенной в ювенильном периоде трансплантации ИКК с различными функциональными характеристиками, свойственными мышам с активным либо пассивным типами поведения.

В головном мозге половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения выявлен относительно высокий уровень ФНО $\alpha$  по сравнению с таковым в контрольной группе животных ( $p=0,039$ ) (таблица 9).

Таблица 9. Содержание цитокинов (пг/мл) в головном мозге половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

	Группа 1	Группа 2	Контроль
ИЛ-1 $\beta$	15,04 (14,3 ÷ 18,2)	33,8 (18,4 ÷ 54,7) #	26,04 (12,9 ÷ 49,2)
ИЛ-10	22,9 (17,3 ÷ 63,6)	4,9 (2,1 ÷ 40,5)	7,4 (2,0 ÷ 17,9)
ИФН- $\gamma$	2049,8 (1704,7 ÷ 2218,5) #	2205,0 (2095,5 ÷ 2322,5) *	1975,8 (1832,4 ÷ 2103,4)
ФНО $\alpha$	58,7 (1,71 ÷ 118,9) *	41,7 (0,91 ÷ 141,9)	5,3 (2,0 ÷ 25,9)
ИЛ-7	81,1 (44,7 ÷ 261,6)	189,7 (33,5 ÷ 515,7)	73,4 (29,7 ÷ 172,1)

Примечание: Результаты представлены в виде Ме (Q1–Q3); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p \leq 0,05$  - по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # -  $p < 0,05$  - между 1 и 2 группами животных.

При анализе содержания ИФН $\gamma$  в головном мозге мышей-реципиентов после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения было выявлено относительно более низкое значение указанного цитокина по

сравнению с реципиентами после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения ( $p=0,029$ ).

В группе реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения, регистрировалось более высокое содержание в лизатах головного мозга реципиентов ИФН $\gamma$  ( $p=0,023$ ), а также ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,07$ ) на уровне тенденции относительно соответствующих показателей в контрольной группе животных, при этом содержание ИЛ-1 $\beta$  достоверно выше, чем в головном мозге реципиентов, которым трансплантировали клетки иммунной системы от доноров с оппозитным типом поведения (таблица 9).

Учитывая существенную роль ИЛ-1 $\beta$  центрального происхождения в реализации и регуляции поведенческих реакций, посредством влияния на свой собственный синтез и синтез других цитокинов клетками головного мозга, влияние на активность нейромедиаторных систем, равно как и его роль в регуляции межсистемных взаимодействий [Besedovsky, 2019; Bateman, 1989; Bartfai, 1993; Bristulf, 1995; Turnbull, 1999], было исследовано содержание указанного цитокина в отдельных структурах головного мозга, значимых в реализации поведенческих реакций и, в частности, ОИП (сенсомоторной коре, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме) мышей-реципиентов после проведенной в ювенильном периоде трансплантации спленоцитов от сингенных доноров с оппозитными типами поведения. При этом были получены следующие данные: в группе реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения, выявлено более высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  в коре относительно такового в контрольной и 1 опытной группах, и также более высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе относительно соответствующих значений в контрольной группе (таблица 10).

Таблица 10. Содержание (пг/мл) ИЛ-1 $\beta$  в структурах головного мозга половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

	Группа 1	Группа 2	Контроль
Фронтальная кора	6,2 (3,44 $\div$ 9,3)	15,04 (9,9 $\div$ 17,6) *#	4,5 (3,7 $\div$ 6,6)
Гипоталамус	2,1 (1,6 $\div$ 5,25) *	7,8 (2,5 $\div$ 43,4) *	1,4 (1,1 $\div$ 1,65)
Стриатум	5,4 (4,6 $\div$ 18,4) *	3,1 (1,9 $\div$ 20,0)	2,9 (1,5 $\div$ 4,7)
Гиппокамп	29,7 (23,9 $\div$ 30,4)	30,4 (18,1 $\div$ 38,8)	24,3 (21,3 $\div$ 39,4)

Примечание к таблице 10: Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); n = 8 в каждой группе; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* - p<0,05 относительно контрольной группы, # - p<0,05 относительно второй опытной группы.

В группе животных после трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения выявлено также более высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе и стриатуме по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе животных.

Следовательно, после трансплантации спленоцитов, проведенной в ювенильном периоде, у реципиентов в половозрелом возрасте регистрируется уровень ряда цитокинов в головном мозге, отличный от такового у животных аналогичного возраста, не подвергавшихся введению ИКК, что выражается в повышении мозгового уровня ФНО $\alpha$  и гипоталамического уровня ИЛ-1 $\beta$ . В группе реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения относительно оппозитной группы реципиентов регистрируется более высокий уровень ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$ , последнего преимущественно за счет его содержания в гипоталамусе и коре головного мозга.

#### **4.1.4.3. Содержание нейротрофического фактора BDNF в головном мозге мышей-реципиентов**

Учитывая важное значение BDNF, как нейротрофического фактора, в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга и в процессах их адаптации к внешним воздействиям [Буреш, 1991; Гомазков, 2007; Weissmiller, 2012; Попова, 2013; Homberg, 2014] было исследовано содержание BDNF в структурах головного мозга половозрелых 3-х месячных мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильном периоде трансплантации иммунных клеток с функциональными характеристиками, свойственными особям с активным либо пассивным типами поведения. Наиболее выраженная экспрессия BDNF показана в гиппокампе и фронтальной коре [Ichibaeva, 2015; Попова, 2017], где и было определено его количественное содержание у реципиентов по достижении ими половозрелого возраста.

Установлено, что количественное содержание BDNF в головном мозге половозрелых животных-реципиентов, подвергшихся в ювенильном периоде трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения снижено во фронтальной коре на 27,6 % и в гиппокампе на 34 % по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. У реципиентов, которым трансплантировали клетки от доноров с оппозитным типом поведения обозначенные выше показатели сопоставимы с аналогичными в контрольной группе (таблица 11).



Таблица 11. Содержание BDNF (пг/мл) в структурах головного мозга половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Структуры мозга	Группа 1	Группа 2	Контроль
Фронтальная кора	219, 5± 95,3	171,2± 61,3	236,3 ± 87,9
Гиппокамп	567,3± 134,1	389,5 ± 117,3	589,9 ± 102,4

Примечание: Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ); контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640;  $p < 0,05$  относительно контрольной группы;  $n = 8$  в каждой группе.

Следовательно, представленные результаты показывают, что реципиенты после трансплантации ИКК с функциональной активностью, характерной для особей с пассивным типом поведения, в половозрелом возрасте относительно контрольной группы животных характеризуются низким уровнем BDNF в головном мозге, регистрируемом в коре и гиппокампе.

Таким образом, представленные результаты характеризуют особенности влияния трансплантации ИКК с различными функциональными характеристиками, проведенной в ювенильном периоде на функциональную активность центральной нервной системы у сингенных реципиентов, достигших половозрелого возраста и демонстрируют возможность формирования у них преимущественного стереотипа поведения, определяемого, в частности, уровнями синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$ , а также BDNF в головном мозге и его структурах, связанных с реализацией поведенческих реакций.

#### 4.1.4.4. Содержание нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови у мышей-реципиентов в половозрелом возрасте

В проведенных исследованиях установлено, что после трансплантации ИКК, проведенной в ювенильном периоде, у половозрелых реципиентов регистрируются отличительные особенности содержания и соотношения нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в сыворотке крови. Установлено, что в группе животных, выросших в условиях трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения в половозрелом возрасте по сравнению с контрольной группой животных, регистрируется достоверно выше уровень кортикостерона и отмечается тенденция к повышению уровня тестостерона (таблица 12).

Таблица 12. Содержание нейроактивных стероидных гормонов (пг/мл) в сыворотке половозрелых мышей-реципиентов (CBAxC57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения ( $M \pm SD$ ).

Группа животных	кортикостерон	тестостерон	кортикостерон/тестостерон
Контроль	352,49 $\pm$ 12,67	6,34 $\pm$ 0,37	56
Группа 1	474,1 $\pm$ 27,59**	7,19 $\pm$ 0,53 <sup>#</sup>	66
Группа 2	481,71 $\pm$ 22,2**	4,39 $\pm$ 0,28**	110

Примечание: n=7 в каждой группе животных; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # -  $p < 0,01$  между 1 и 2 группами животных.

В группе мышей, выросших в условиях трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом ОИП уровень кортикостерона выше, чем в контрольной группе мышей и достоверно не отличается от такового у животных 1 группы, однако при этом регистрируется низкий уровень тестостерона.

Важным для физиологической адаптации является баланс гормонов, то есть индексы соотношения гормонов. Показано, что у реципиентов, получивших иммунные клетки с функциональной активностью, характерной для животных с активным типом поведения, и в контрольной группах мышей индексы соотношения кортикостерон/тестостерон сходны, несмотря на различия в уровнях гормонов. В случае если донорами клеток выступали мыши с пассивным типом поведения, у реципиентов регистрировалось резкое отличие в гормональном балансе: почти на 50% выше индекс соотношения указанных гормонов, благодаря значительному снижению уровня тестостерона (таблица 12), что указывает с физиологической точки зрения на гормональный дисбаланс [McEwen, 2007; Кубасов, 2014].

Следовательно, мыши, выросшие в условиях трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом ОИП, несмотря на различия в уровнях гормонов относительно животных не подвергавшихся клеточной трансплантации, по индексам соотношения нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови сходны с ними и находятся в относительно стабильном состоянии в отличие от мышей, выросших в условиях трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом ОИП.

#### 4.1.4.5. Содержание нейроактивных стероидных гормонов в лизатах головного мозга мышей-реципиентов в половозрелом возрасте

В проведенных исследованиях у мышей-реципиентов были установлены различия в уровне нейроактивных стероидных гормонов в головном мозге и его отдельных структурах. Так у мышей, которым трансплантировали клетки от животных с активным типом поведения (группа 1), регистрировались более высокие показатели кортикостерона в цельном мозге за счет его более высокого содержания в стриатуме и гиппокампе относительно контрольной группы мышей (таблица 13).

Таблица 13. Уровень (пг/мл) кортикостерона в головном мозге и его структурах половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Структура	Группа 1	Группа 2	Контроль
Цельный ГМ	8 (7,9 ÷ 8,1) *#	4,1 (4,0 ÷ 4,2) *	3,2 (3,0 ÷ 3,4)
Фронтальная кора	4,4 (4,0 ÷ 4,9) #	2,55 (2,4 ÷ 3,0) *	5,1 (4,7 ÷ 5,3)
Гипоталамус	3,1 (2,4 ÷ 3,6)	3,6 (3,3 ÷ 4,0) *	2,75 (2,1 ÷ 3,5)
Стриатум	5,2 (4,1 ÷ 6,3) *#	3,3 (2,9 ÷ 3,8)	3,9 (3,4 ÷ 4,5)
Гиппокамп	7,8 (5,5 ÷ 9,9) *#	4,0 (3,7 ÷ 4,5)	3,8 (2,4 ÷ 5,4)

Примечание: Результаты представлены в виде Ме (Q1–Q3); n = 7 в каждой группе; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* - p<0,05 относительно контрольной группы, # - p<0,05 относительно второй опытной группы;

При этом содержание данного гормона было также выше в группе 1 в цельном головном мозге, коре, стриатуме и гиппокампе относительно реципиентов группы 2, получивших ИКК от доноров с пассивным типом поведения.

При исследованиях содержания стероидных гормонов в головном мозге и его структурах у мышей-реципиентов, которым трансплантировали клетки от животных с пассивным типом поведения, были более высокие показатели кортикостерона в гипоталамусе и цельном головном мозге, и более низкие в коре относительно контрольной группы мышей (таблица 13).

Исследование уровня тестостерона в головном мозге реципиентов, получавших клетки от доноров с активным типом поведения, показало, что в данной группе относительно более низкие показатели регистрировались в гипоталамусе, и более высокие в коре и гиппокампе относительно контрольных животных. А также более низкие в гипоталамусе и более высокие в стриатуме и гиппокампе относительно группы реципиентов, которым проводилась трансплантация клеток от доноров с пассивным типом поведения (таблица 14).

Таблица 14. Уровень (пг/мл) тестостерона в головном мозге и его структурах половозрелых мышей-реципиентов (CBAxС57Bl/6)F1 после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения

Структура	Группа 1	Группа 2	Контроль
Цельный ГМ	1,2 (1,0 ÷ 1,4)	1,3 (1,1 ÷ 1,5)	1,3 (1,0 ÷ 1,6)
Фронтальная кора	1,6 (1,5 ÷ 1,7) *	1,95 (1,5 ÷ 2,4) *	1,15 (1,1 ÷ 1,3)
Гипоталамус	1,5 (1,3 ÷ 1,7) *#	2,6 (2,1 ÷ 3,1)	3,1 (1,7 ÷ 4,3)
Стриатум	3,85 (3,8 ÷ 4,0) #	1,55 (1,5 ÷ 1,7) *	3,45 (2,7 ÷ 4,3)
Гиппокамп	5,5 (5,3 ÷ 5,8) *#	2,95 (2,8 ÷ 3,1)	2,15 (1,3 ÷ 3,0)

Примечание: Результаты представлены в виде Me (Q1–Q3); n = 7 в каждой группе; контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640; \* -  $p < 0,05$  относительно контрольной группы, # -  $p < 0,05$  относительно второй опытной группы.

Исследование уровня тестостерона в головном мозге реципиентов, получавших клетки от доноров с пассивным типом поведения, показало, что в данной группе мышей-реципиентов регистрировались относительно более высокие показатели в коре, и более низкие в стриатуме относительно таковых у контрольных животных (таблица 14).

Следовательно, установлено, что после проведенной в ювенильном периоде трансплантации клеток иммунной системы, у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту формируется определенный гормональный фенотип, определяемый функциональными характеристиками трансплантированных клеток. Так, у половозрелых реципиентов после трансплантации спленоцитов в ювенильном периоде от доноров с активным типом поведения наблюдаются более высокие значения кортикостерона в цельном головном мозге, стриатуме и гиппокампе; при более низком содержании тестостерона во фронтальной коре, гиппокампе и более высоком – в гипоталамусе относительно соответствующих величин в контрольной группе животных. В то же время, у реципиентов после трансплантации клеток иммунной системы от доноров с пассивным типом поведения, выявлен более высокий уровень кортикостерона в гипоталамусе, более низкий в цельном головном мозге и фронтальной коре; при этом, более высокий уровень тестостерона в коре и более низком в стриатуме относительно соответствующих значений в контрольной группе животных аналогичного возраста, но не подвергавшихся клеточной трансплантации.

Таким образом, представленные в настоящей главе результаты экспериментальных исследований демонстрируют особенности иммунного и нейроэндокринного статуса реципиентов, подвергнутых в ювенильном периоде

трансплантации спленоцитов с различным функциональным фенотипом, характерным для особей с оппозитными типами поведения. При этом обращают на себя внимание реципиенты, получавшие в период раннего постнатального онтогенеза ИКК от доноров с пассивным типом поведения: эти животные по достижении половозрелого возраста характеризуются формированием преимущественно пассивного типа поведения, регистрируемого на фоне высокого уровня ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  и низкого содержания BDNF в головном мозге; а также гормональным дисбалансом/ напряжением, что указывает на снижение в указанной группе реципиентов адаптационных возможностей организма.

#### **4.1.5. Комплексный сравнительный анализ иммунного и нейроэндокринного фенотипов половозрелых сингенных реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток доноров с оппозитными типами поведения**

В результате проведенного комплексного сравнительного анализа полученных результатов было выявлено, что после многократной трансплантации ИКК в ювенильном периоде у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту формируется нейроиммуноэндокринный фенотип, характер которого обусловлен функциональной активностью вводимых клеток, что было показано в предыдущих разделах настоящей главы 4 и представлено в нижеприведенных сводных таблицах (таблицы 15 и 16).

Таблица 15. Показатели иммунитета половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения

Параметр	Контроль	Группа 1	Группа 2
<b>Пролиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов (имп/мин)</b>			
Спонтанная	496,0 (276,0÷796,0)	562,5(444,5÷1909,5)*	264,0 (163,0÷593,0)
КонА	16944,0 (12001,0÷19230,0)	14560,0 (10192,0÷18848,0) *	11216,0 (7923,0÷15106,0)
ЛПС	23563,0 (16520,5÷27542,0)	24805,0 (18194,0÷30806,0)	26175,0 (20051,0÷30078,0)
<b>Уровень апоптоза CD4+ (% от общего числа CD4+) лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов</b>			
Спонтанный	40,1 (39,2-41,7)	38,7 (34,9-42,1)	31,6 (25,5-38,2)
aCD3+	10,6 (9,5-12,3)	10,4 (9,8-12,0) *	16,0 (15,2-17,1)
Дексаметазон	28,3 (26,7-30,2)	22,4 (20,0-28,3) *	31,8 (30,6-34,1)
<b>Уровень апоптоза CD8+ (% от общего числа CD4+) лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов</b>			
Спонтанный	45,8 (43,5-48,3)	47,5 (45,6-50,2) *	30,2 (28,9-32,6)
aCD3+	6,9 (6,2-7,8)	5,2 (4,6-7,1)	6,7 (6,1-8,3)
Дексаметазон	28,0 (25,9-31,1)	27,9 (22,7-33,0)	36,3 (35,3-39,2)
<b>Интенсивность гуморального иммунного ответа</b>			
Относительно е число АОК	161,1 (126,9÷187,9)	107,8 (64,1÷181,7) *	64,5 (46,8÷90,2)
Абсолютное число АОК	34312,5 (20331,2÷43103,5)	21397,5 (12900,1÷44715,7) *	12695,3 (8580,0÷25185,1)
<b>Высота реакции ГЗТ</b>			
Индекс реакции (%)	23,8 (20,0÷27,8)	36,8 (31,6÷47,4) *	16,7 (14,3÷20,0)



<b>Содержание цитокинов в селезенке мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
ИЛ-10	3,2 (0,12÷6,9)	26,1 (5,03÷68,3)	4,1 (0,0÷27,8)
ИФН $\gamma$	477,1 (407,8÷514,9)	538,6 (450,3÷625,2)	484,9 (434,5÷559,0)
ФНО $\alpha$	54,5 (0,0÷88,7)	89,9 (51,6÷126,3)	101,1 (48,1÷209,8)
ИЛ-7	117,4 (15,9÷680,7)	117,7 (30,5÷261,1)	198,8(13,4÷391,3)
<b>Спонтанная продукция цитокинов клетками селезенки (пг/мл)</b>			
ИЛ-1 $\beta$	3,37 (2,97 ÷ 3,58)	4,2 (1,58 ÷ 4,59)	3,38 (3,17 ÷ 3,98)
ИЛ-6	44,8 (16,6 ÷ 48,3)	25,8 (17,03 ÷ 26,7) *	10,43 (6,04 ÷ 17,03)
ИЛ-10	32,66 (10,4 ÷ 36,4)	32,7 (23,01 ÷ 76,5)	6,7(2,97 ÷ 58,6)
ФНО $\alpha$	13,11 (4,29 ÷ 30,14)	1,97(0,81 ÷ 2,74) *	9,28 (7,75 ÷ 9,28)
ИФН $\gamma$	3,8 (3,63 ÷ 5,29)	11,17(5,14 ÷ 34,6) *	1,39 (1,37 ÷ 1,89)
<b>Стимулированная митогенами продукция цитокинов спленоцитами мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
ИЛ-1 $\beta$	7,06 (6,64 ÷ 10,2)	5,2 (4,99 ÷ 6,64) *	9,58 (8,31 ÷ 11)
ИЛ-6	1440,0 (1300,0 ÷ 1580,0)	1370,0 (1350,0 ÷ 1400,0)	1170,0 (1140,0 ÷ 1440,0)
ИЛ-10	295,4 (249,4 ÷ 328,8)	60,9 (41,6 ÷ 79,4) *	200,4 (103,2÷280,6)
ФНО $\alpha$	309,4(272,02 ÷ 361,7)	140,3 (89,9 ÷ 145,8)	225,2 (136,04÷283,9)
ИФН $\gamma$	89,4 (87,4 ÷ 91,7)	87,6 (87,3 ÷ 87,7)	86,3 (85,9 ÷ 91,3)

Примечание: контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640;

\* - достоверные различия между 1 и 2 группами реципиентов; **значение**— достоверно более низкие значения относительно контрольной группы; **значение** — достоверно более высокие значения относительно контрольной группы.

При этом, как видно из представленных в таблицах данных, независимо от функциональных особенностей вводимых клеток, некоторые показатели иммунного и нейроэндокринного фенотипов реципиентов имеют общие черты. Так, иммунный фенотип всех реципиентов после трансплантации ИКК по сравнению с таковым в контрольной группе животных аналогичного возраста, не подвергавшихся введению клеток, характеризуются более низким уровнем гуморального иммунного ответа, оцененного по относительному количеству АОК; более низкими значениями индуцированной митогенами продукции спленоцитами цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-10; в нейроэндокринном фенотипе всех половозрелых реципиентов наблюдались более высокий общемозговой уровень ФНО $\alpha$  (в цельном неразделенном головном мозге), более высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре, равно как и более высокий уровень кортикостерона в сыворотке крови (таблицы 15 и 16). Для всех реципиентов также характерно повышенное по сравнению с контрольными мышами содержание кортикостерона в цельном (неразделенном) головном мозге; тем не менее, более высокий общемозговой уровень этого нейроактивного стероидного гормона у реципиентов после трансплантации ИКК от доноров с оппозиционными типами поведения обусловлен повышенным его содержанием в различных структурах мозга: в первой группе реципиентов (доноры клеток – мыши с активным типом поведения) за счет более высокого содержания гормона в стриатуме и гиппокампе, а во второй группе реципиентов (доноры клеток – мыши с пассивным типом поведения) – в гипоталамусе (табл. 16).

Таблица 16. Нейроэндокринный статус мышей реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения

Параметр	Контроль	Группа 1	Группа 2
<b>Количественный состав популяции реципиентов (%)</b> <b>(активные/средние/пассивные)</b>			
	11,6/64,3/24,1	28,4/69,1/2,5	2,8/60,6/36,6
<b>Параметры ОИП мышей-реципиентов</b>			
Периферическая	125,5 (73÷170)	150,5(84,5÷191,5) *	75 (25÷122,5)
Центральная	0 (0÷3)	2,0 (0÷7,5) *	0 (0÷0)
Суммарная горизонтальная	125,5 (73÷172)	157 (84,5÷200,5) *	75 (25÷122,5)
Пристеночные стойки	5,5 (4÷9)	6 (3÷10) *	3 (1÷5)
Свободные стойки	0 (0÷1)	1 (0÷2) *	0 (0÷0)
Суммарная вертикальная	6 (4÷11)	6 (4÷12) *	3 (1÷6)
Дефекации	3 (2÷5)	2 (1÷4)	3 (1,5÷4)
<b>Уровень цитокинов в головном мозге мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
ИЛ-1β	26,04 (12,9 ÷ 49,2)	15,04 (14,3 ÷ 18,2) *	33,8 (18,4 ÷ 54,7)
ИЛ-10	7,4 (2,0÷17,9)	22,9 (17,3÷63,6)	4,9 (2,1÷40,5)
ИФНγ	1975,8 (1832,4÷2103,4)	2049,8 (1704,7÷2218,5) *	2205,0 (2095,5÷2322,5)
ФНОα	5,3 (2,0÷25,9)	58,7 (1,71÷118,9)	41,7 (0,91÷141,9)
ИЛ-7	73,4 (29,7÷172,1)	81,1 (44,7÷261,6)	189,7 (33,5÷515,7)
<b>Содержание ИЛ-1β в структурах головного мозга у мышей-реципиентов</b> <b>(пг/мл)</b>			
Кора	4,5 (3,7 ÷ 6,6)	6,2 (3,44 ÷ 9,3) *	15,04 (9,9 ÷ 17,6)
Гипоталамус	1,4 (1,1 ÷ 1,65)	2,1 (1,6 ÷ 5,25)	7,8 (2,5 ÷ 43,4)
Стриатум	2,9 (1,5 ÷ 4,7)	5,4 (4,6 ÷ 18,4)	3,1 (1,9 ÷ 20,0)
Гиппокамп	24,3 (21,3 ÷ 39,4)	29,7 (23,9 ÷ 30,4)	30,4 (18,1 ÷ 38,8)

<b>Содержание BDNF в структурах головного мозга мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
Кора	236,3 ± 87,9	219, 5± 95,3	171,2± 61,3
Гиппокамп	589,9 ± 102,4	567,3± 134,1*	389,5 ± 117,3
<b>Содержание нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови сингенных мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
Кортикостерон	352,49± 12,67	474,1 ± 27,59	481,71± 22,2
Тестостерон	6,34 ± 0,37	7,19 ± 0,53*	4,39± 0,28
Индекс К-н/Т-н	56	66	110
<b>Уровень кортикостерона в головном мозге и его структурах у мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
Цельный	3,2 (3,0 ÷ 3,4)	8 (7,9 ÷ 8,1) *	4,1 (4,0 ÷ 4,2)
Кора	5,1 (4,7 ÷ 5,3)	4,4 (4,0 ÷ 4,9) *	2,55 (2,4 ÷ 3,0)
Гипоталамус	2,75 (2,1 ÷ 3,5)	3,1 (2,4 ÷ 3,6)	3,6 (3,3 ÷ 4,0)
Стриатум	3,9 (3,4 ÷ 4,5)	5,2 (4,1 ÷ 6,3) *	3,3 (2,9 ÷ 3,8)
Гиппокамп	3,8 (2,4 ÷ 5,4)	7,8 (5,5 ÷ 9,9) *	4,0 (3,7 ÷ 4,5)
<b>Уровень тестостерона в головном мозге и его структурах у мышей-реципиентов (пг/мл)</b>			
Цельный	1,3 (1,0 ÷ 1,6)	1,2 (1,0 ÷ 1,4)	1,3 (1,1 ÷ 1,5)
Кора	1,15 (1,1 ÷ 1,3)	1,6 (1,5 ÷ 1,7)	1,95 (1,5 ÷ 2,4)
Гипоталамус	3,1 (1,7 ÷ 4,3)	1,5 (1,3 ÷ 1,7) *	2,6 (2,1 ÷ 3,1)
Стриатум	3,45 (2,7 ÷ 4,3)	3,85 (3,8 ÷ 4,0) *	1,55 (1,5 ÷ 1,7)
Гиппокамп	2,15 (1,3 ÷ 3,0)	5,5 (5,3 ÷ 5,8) *	2,95 (2,8 ÷ 3,1)

Примечание: контроль – группа мышей соответствующего возраста, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640;

\* - достоверные различия между 1 и 2 группами реципиентов; **значение** – достоверно более низкие значения относительно контрольной группы; **значение** – достоверно более высокие значения относительно контрольной группы.

Остальные отличительные особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов после повторной трансплантации иммунных клеток от доноров с оппозитивными типами поведения относительно контрольной группы животных аналогичного возраста (без трансплантации) определяются функциональной активностью вводимых клеток, которая различна у мышей-доноров с активным и пассивным типом поведения. Так у половозрелых реципиентов после трансплантации ИКК с от доноров с активным типом поведения в иммунном статусе наблюдаются более высокие показатели спонтанной пролиферации спленоцитов, уровня реакции ГЗТ, содержания ИЛ-10 в селезенке, спонтанной продукции спленоцитами ИФН $\gamma$ , а также более низкие показатели спонтанной и стимулированной продукции спленоцитами ФНО $\alpha$  и стимулированной продукции цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 (таблица 15). Отличительными особенностями нейроэндокринного статуса данной группы реципиентов являются увеличение количества особей с активным типом поведения и низкой эмоциональной реактивностью при сниженном количестве мышей с пассивным поведением, повышенным общемозговым уровнем ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ , а также ИЛ-1 $\beta$  в стриатуме. Также для данной группы реципиентов характерны более высокий уровень кортикостерона в стриатуме и гиппокампе, тестостерона в гиппокампе, при более низком содержании последнего в гипоталамусе (таблица 16).

Вторая группа реципиентов (доноры с пассивным типом поведения ) характеризуются следующими отличительными особенностями нейроиммуноэндокринного статуса относительно контрольной группы животных: более низким уровнем спонтанной и КонА-индуцированной пролиферативной активности спленоцитов; более низким уровнем реакции ГЗТ, сниженной долей апоптоза CD4 $^{+}$ , CD8 $^{+}$  клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышенным уровнем апоптоза CD4 $^{+}$  лимфоцитов в присутствии aCD3 или при стимуляции дексаметазоном; а также относительно низким уровнем спонтанной продукции спленоцитами ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и митоген-индуцированной продукции ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-10 (таблица 15); со стороны

нейроэндокринного статуса - увеличением численности особей с пассивным типом поведения при снижении таковых с активным поведением в «открытом поле», более высоким уровнем общего ИФН $\gamma$  и ИЛ-1  $\beta$  в коре; относительно низким уровнем BDNF в гиппокампе; более низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, сниженным его содержанием в стриатуме, равно как и кортикостерона в коре при повышенном содержании последнего в гипоталамусе (таблица 16).

Сравнительный анализ нейроэндокринного и иммунного и фенотипов двух групп реципиентов также выявил существенные различия между ними, проявившиеся в характере поведения животных в «открытом поле», уровнях нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови, содержанием гормонов и ряда цитокинов в головном мозге, а также в особенностях функциональной активности иммунной системы и ее клеточных элементов.

Оценивая влияние трансплантации в ювенильном периоде ИКК с различной функциональной активностью, свойственной особям с активным и пассивным типами поведения, на формирование у реципиентов к половозрелому возрасту иммунного и нейроэндокринного фенотипов выявлено, что наибольший эффект наблюдается при трансплантации спленоцитов от особей с пассивным поведением. Иммунный статус этих реципиентов относительно оппозитной группы характеризуется более низкими показателями спонтанной и КонА-индуцированной пролиферативной активности спленоцитов, уровня апоптоза CD8 $^{+}$  лимфоцитов при повышенном уровне апоптоза CD4 $^{+}$  лимфоцитов в присутствии aCD3 или при стимуляции дексаметазоном, сниженной интенсивностью гуморального и клеточного иммунного ответа, спонтанной продукции спленоцитами ИФН $\gamma$  и ИЛ-6 при более высоких показателях стимулированной продукции клетками селезенки ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 (таблица 15).

Нейроэндокринный статус половозрелых сингенных мышей-реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде ИКК доноров с пассивным типом поведения также отличается от оппозитной группы реципиентов по ряду

показателей. Так, во 2 группе реципиентов регистрировалось 14- кратное увеличение процентного содержания особей с пассивным типом поведения (36,6 % и 2,5 % соответственно во 2 и 1 группах реципиентов) и 10- кратное снижение доли животных с активным типом поведения (2,8 % и 28,4 % соответственно); при этом все показатели ориентировочно-исследовательского поведения, кроме эмоциональной реактивности, в группе реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения имеют низкие значения. Отмечаются также более высокие показатели уровня общемозгового ИФН $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  во фронтальной коре при сниженных показателях уровня BDNF в гиппокампе головного мозга. Данная группа реципиентов отличается от оппозитной также по показателям содержания в головном мозге нейроактивных стероидных гормонов: наблюдается относительно низкий общемозговой уровень кортикостерона за счет снижения его содержания во фронтальной коре, стриатуме и гиппокампе. В стриатуме и гиппокампе регистрируется также снижение тестостерона при его относительно высоком уровне в гипоталамусе.

Характерен также низкий уровень тестостерона в сыворотке крови, снижение которого обуславливает дисбаланс нейроактивных стероидных гормонов, на что указывает высокий индекс соотношения кортикостерона и тестостерона, практически в два раза превышающий таковой в оппозитной группе реципиентов, равно как и в контрольной группе животных. Выявленные отличительные особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов после трансплантации ИКК доноров с активным и пассивным типами поведения, свидетельствуют о с функциональной активностью, характерной для особей с пассивным типом поведения,

сниженных адаптационных возможностях организма, обусловленных

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что повторная трансплантация спленоцитов в ювенильном периоде влияет на формирование уровня функциональной активности основных гомеостатических систем организма. Представленный комплексный сравнительный анализ

показателей иммунного и нейроэндокринного статуса взрослых реципиентов выявил определенные закономерности влияния введенных ИКК, заключающиеся в том, что после повторных трансплантаций в ювенильном периоде спленоцитов все реципиенты в отдаленном периоде половозрелости характеризуются относительно особей, не подвергавшихся трансплантации клеток, сниженными значениями относительного количества АОК селезенки, митоген-индуцированной продукции спленocyтами ФНО $\alpha$  и ИЛ-10, более высоким уровнем общемозгового ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре и кортикостерона в сыворотке крови. Отличительные особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов детерминированы различиями в функциональном фенотипе трансплантированных иммунокомпетентных клеток, при этом наибольший эффект отмечается после введения спленоцитов от особей с пассивным поведением и проявляется снижением показателей иммунитета, доминированием пассивного типа поведения на фоне повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов и пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом нейроактивных стероидных гормонов.



## Глава 5. Обсуждение

Прогресс медицины и биологии в современной науке обусловлен главным образом взаимопроникновением близких дисциплин, которые ранее развивались несколько обособлено. Одним из примеров такой результативной интеграции наук стала нейроиммунология, которая изучает проблемы иммунологии и нейроэндокринологии. На сегодняшний момент собрано достаточно данных, свидетельствующих о том, что иммунная и нейроэндокринная системы оказывают друг на друга регуляторное влияние ещё на ранних этапах развития организма, которое сохраняется на протяжении всей жизни [Dantzer, 2018; Herkenham, 2017; Filiano, 2017; Staci D. Bilbo, 2012; Barnard, 2008; Mocchegiani, 2006; Provinciali, 1991]. К началу постнатального периода указанные системы ещё до конца не сформированы [Захарова, 2014; Provinciali, 1991]. Неблагоприятные факторы внешней среды на ранних этапах постнатального онтогенеза могут повлечь за собой сбой нарушение баланса нейроиммуноэндокринных взаимодействий в развивающемся организме [Cameron, 2008; Zakharova, 2009], и, как следствие, приводить к развитию патологических процессов [Welberg, 2001; Evans, 2006; Shulz, 2009; Charmandari, 2012; Schwartz, 2013; Nusslock, 2016; Захарова, 2017].

Как показывают результаты, представленные в настоящей работе, многократное введение в организм в ювенильном периоде клеток иммунной системы также влияет на формирование к половозрелому возрасту нейроиммуноэндокринного фенотипа реципиента, особенности которого определяются функциональной активностью вводимых клеток.

Результаты собственных исследований в совокупности с данными других авторов, представленных в современной литературе, свидетельствуют о том, что ИКК половозрелых животных с оппозитными типами поведения в «открытом поле» имеют определенные отличительные особенности функциональной активности. Так показано, что спленоциты мышей (CBA x C57BL/6)F1 с активным и пассивным типами поведения различаются по субпопуляционному

составу, спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности, продукции ряда регуляторных цитокинов и экспрессии их генов [Markova, 2000-2015; Viveros, 2001; Poveshchenko, 2002; Brachman, 2015]. Была также продемонстрирована возможность и основные механизмы направленного изменения параметров функциональной активности иммунной и нервной систем организма, в том числе и показателей ОИП, у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками [Markova, 2009; Маркова, 2012].

В результате данной работы было установлено, что трансплантация ИКК от доноров с оппозитными типами поведения, проведенная в ювенильном периоде, влияет на формирование у реципиентов к половозрелому возрасту определенного уровня функциональной активности основных гомеостатических систем организма – иммунной, нервной и эндокринной, что выражается в отличительных особенностях нейроиммуноэндокринного статуса.

Так было показано, что у подавляющей части половозрелых мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильном периоде трансплантации иммунных клеток с различным функциональным фенотипом, характерным для животных с активным и пассивным типами поведения, формируется преимущественный поведенческий фенотип, свойственный животным – донорам клеток.

Поведение формируется под воздействием большого количества факторов, генетических, эпигенетических, так и факторов окружающей среды. Среди них циркадные циклы, освещенность, состояние помещения, гиподинамия, питание, социальные взаимодействия, хендлинг и физиологическое состояние организма (заболевания, голод, усталость). В настоящее время принята концепция развития поведения, как результат взаимодействия генотипа и среды. Уровень развития исследовательских способностей естественно детерминирован и генотипом, и средой, но самое важное то, что этот уровень определяют не доминирующие генотипические или доминирующие средовые факторы, а их индивидуальное комбинирование в результате случайных и потому трудно прогнозируемых

обстоятельств жизни индивида [Фабри, 1999; Зорина, 2002; Симонов, 2004; Rotenberg, 2009].

Трансплантация иммунных клеток может рассматриваться и как эпигенетический фактор, так и как фактор окружающей среды. Известно, что продукты указанных клеток обладают психо- и нейротропной активностью; участвуют в физиологических механизмах памяти, регуляции сна и бодрствования, активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, реализации стресс-реакции [Wong, 2000; Turrin, 2000; Anisman, 2003; Арушанян, 2004; Dantzer, 2003 - 2018; Elenkov, 2005; Quan, 2007; Корнева, 2016 Dantzer, 2018]. Выявлено непосредственное влияние Т-лимфоцитов на поведение половозрелых животных и присутствие этих клеток в различных отделах головного мозга во время постнатального развития, убедительно доказывая, что нейроиммунные взаимодействия между ЦНС и адаптивной иммунной системой являются частью естественных физиологических процессов во время постнатального развития. Показано, что адоптивный перенос лимфоцитов иммунодефицитным мышам приводит к восстановлению нарушенных у этих животных двигательной активности, социального взаимодействия, пространственного обучения [Clark, 2018]. При этом трансплантация ИКК, проведенная в период раннего постнатального онтогенеза, как следует из результатов настоящей работы, является одним из факторов, не отменяя совокупность других, но, тем не менее, направлено влияющих на формирование уровня ОИП, представляющего собой один из важнейших типов поведения, который обеспечивает индивидуума знанием об окружающей среде и является существенным психологическим механизмом адаптации высших позвоночных [Rotenberg, 2009]. Специалисты, изучавшие проблемы психосоматических расстройств, утверждают, что поисковая активность важна как фактор регулирования психического и соматического здоровья. Она обеспечивает повышение вероятности выживания активных особей, по сравнению с другими, проявляющими пассивность в трудных ситуациях; неудовлетворенная

потребность в исследовательском поведении у человека может привести к тяжелым расстройствам нервной системы и даже психическим заболеваниям [Ковальзон, 2003; Александер, 2002; Rotenberg, 2009]. В ряде исследований также показано, что все формы поведения, которые включают поисковую активность, повышают сопротивляемость организма к различным формам искусственной патологии (искусственная эпилепсия, искусственные экстрапирамидные нарушения, вызванные нейролептиками, анафилактический отек, искусственно вызванная аритмия сердечных сокращений, индуцированные злокачественные новообразования и т.д.), в то время как отказ от поисковой активности ведет к снижению сопротивляемости организма, подавляет иммунную систему и предрасполагает человека к соматическим расстройствам [Зорина, 2002; Александер, 2002; Rotenberg, 2009]. Следовательно, исследовательское поведение является одним из важнейших факторов жизненной активности и соматического здоровья. При этом поведение является наиболее доступным для оценки и первичным показателем, на основании которого можно судить о состоянии не только нервной, но и иммунной систем, в силу того, что основные характеристики указанного поведения зависят, как было указано выше, от многих обстоятельств, в том числе и от индивидуальных особенностей интегративного функционирования этих систем.

Показано, что в популяции сингенных мышей-реципиентов после трансплантации ИКК от доноров с пассивным типом поведения, проведенной в ювенильном периоде, относительно мышей без адоптивного переноса ИКК к половозрелому возрасту значительно возростала доля особей с аналогичным донорам клеток типом поведения; при этом у реципиентов были выявлены представленные ниже особенности показателей нейроиммуноэндокринного статуса.

Со стороны иммунной системы указанные животные характеризовались относительно низкими показателями гуморального и клеточного иммунного ответа, низкой спонтанной пролиферативной активностью спленоцитов,

сниженной чувствительностью к Т-клеточному митогену, при одновременном снижении доли апоптоза  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышении уровня активационного апоптоза  $CD4^+$  лимфоцитов (в присутствии  $aCD3$  или при стимуляции дексаметазоном). Так же в указанной группе реципиентов показаны более низкие значения спонтанной продукции спленоцитами ИФН $\gamma$  и ИЛ-6, низкие значения стимулированной митогенами продукции ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с мышами аналогичного возраста, но не подвергавшимися трансплантации иммунных клеток. Более высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  был зарегистрировано также у этой группы реципиентов в головном мозге. Увеличение уровня указанных провоспалительных цитокинов в ЦНС, вероятно, является одним из механизмов формирования пассивного типа поведения, т.к. известно, что они супрессивным образом влияют на поведенческую активность и формируют «болезненное поведение» [Dantzer, 2008, 2018; Salim, 2012; Leonard, 2012, 2014; McCusker, 2013; Markova, 2013; Tishkina, 2016; Kappelmann, 2018; Liu, 2020].

Роль апоптоза возрастает в условиях активации клеток (активационный апоптоз), когда он выступает в роли процесса, альтернативного пролиферации. На ранних стадиях развития, в частности, лимфопоэза, клетки весьма чувствительны к развитию апоптоза, избежать которого им удастся при достаточной концентрации ростовых факторов (прежде всего ИЛ-7) или при действии стимулов, приводящих к экспрессии bcl-2 или bcl-x $_L$ . Определение чувствительности клеток к индукции апоптоза дает возможность определять индивидуальные особенности формирования иммунной и нервной систем в процессе онтогенеза.

Используемые в медицине синтетические глюкокортикоиды (ГКС), в частности, дексаметазон, являются аналогом естественных гормонов, вырабатываемых корой надпочечников. Глюкокортикостероиды — это гормоны второй фазы стресса, когда организму требуется мобилизация всех сил после истощения запаса адреналина (гормона первой фазы стресса). Адреналин быстро

заканчивает свое действие, так как очень быстро распадается в организме и теряет свою активность. Синтетические глюкокортикоиды действуют дольше и мощнее. Основные их функции (противовоспалительный эффект при любом воспалительном процессе - инфекционном, аллергическом и др.; угнетение иммунной системы; повышение в крови уровня глюкозы; усиление распада и замедление синтеза белка; повышение артериального давления) направлены на начальных этапах стрессорного повреждающего действия на организм на скорейшую адаптацию к этому неблагоприятному воздействию. Помимо общеизвестных функций глюкокортикоидов проведены исследования, свидетельствующие о контроле гипоталамо-гипофизарной системой в пренатальный период численности клеточных популяций тимуса и селезенки. Так, установлено, что выключение гипоталамуса у плодов крыс *in utero* приводит к усилению пролиферации клеток селезенки, а одновременное выключение гипоталамуса и гипофиза приводит к увеличению уровня пролиферации в тимусе и снижению уровня апоптоза в селезенке [Афанасьева, 2009; Захарова, 2014; Литвинова, 2017].

Одним из механизмов формирования у реципиентов после трансплантации клеток иммунной системы от доноров с пассивным типом поведения указанных особенностей может быть выявленный в работе повышенный уровень кортикостерона в сыворотке крови при сниженном уровне тестостерона. Эти результаты сопоставимы с тем, что высокие концентрации глюкокортикоидных гормонов и, в частности кортизола, оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию лимфоцитов в ответ как на Т-, так и на В-клеточные митогены и приводят к торможению гуморального иммунного ответа пропорционально дозе, что впервые было показано еще в последней трети XX века [Ambrose, 1970; Комиссаренко, 1978; Stevenson, 1989].

Принимая во внимание действие нейроактивных стероидных гормонов на клетки иммунной и нервной систем, показанная повышенная чувствительность лимфоцитов к дексаметазону может также, в какой-то мере, определять

формирующийся у этих мышей преимущественно пассивный стереотип поведения. Кроме более низких показателей ОИП нервную систему этой группы реципиентов характеризует также более высокий интрацеребральный уровень провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-1 $\beta$  в структурах головного мозга, непосредственно связанных с реализацией поведенческих реакций: гипоталамусе, фронтальной коре и цельном головном мозге на уровне тенденции относительно контрольной группы без адоптивного переноса клеток, а также в цельном головном мозге и во фронтальной коре относительно реципиентов после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения. Как уже упоминалось, провоспалительные цитокины ингибируют двигательную, исследовательскую активность, а также пищевое и половое поведение животных, что также является предполагаемым механизмом формирования пассивного типа поведения.

Существенное влияние на поведенческие реакции оказывают также нейротрофические факторы, которые играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга и в процессах их адаптации к внешним воздействиям [Гомазков, 2007; Weissmiller, 2012; Попова, 2013; Homberg, 2014]. Наиболее широко (по сравнению с другими нейротрофическими факторами) представлен в головном мозге BDNF. Это относится и к многообразию структур мозга, и к уровню экспрессии BDNF. Как транскрипты мРНК, так и белок BDNF широко представлены в неокортексе, гиппокампе, миндалине и мозжечке [Benarroch, 2015]. Эффекты зрелого BDNF реализуются путем активации двух типов рецепторов – высокоафинного тропомиозинового тирозинкиназного В рецептора (TrkB) и неспецифичного низкоафинного p75 - рецептора при превалирующей роли TrkB рецептора, инициирующего каскады фосфорилирования с формированием сайтов связывания с сигнальными и адапторными белками, которые активируют PI3/АКТ-киназный, MAP/ERK-киназный сигнальные каскады и фосфолипазу C (PLC- $\gamma$ ), что, в свою очередь, приводит к синтезу белка, росту аксонов,

созреванию дендритов, увеличивая синаптическую пластичность [Patapoutian, 2001; Benarroch, 2015].

BDNF вовлечен в регуляцию некоторых форм поведения, в том числе патологического [Tishkina, 2016]. Основа его влияния двойственна: во-первых, он обладает способностью стимулировать нейрогенез и восстанавливать функциональную активность, сниженную при нейродегенеративной патологии; во-вторых, он взаимодействует с 5-HT-системой мозга - регулятором широкого спектра видов нормального и патологического поведения. Эдогенный BDNF критически важен для нормального развития и функционирования 5-HT-системы мозга [Попова, 2017]. Дефицит BDNF в постнатальном периоде приводит к снижению функциональной активности SERT и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в гиппокампе, а также выраженному дефициту 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов в префронтальной коре и дорзальных ядрах шва среднего мозга и, как следствие, нарушению связанной с ними нейротрансмиссии [Rios, 2001, 2006; Klein, 2010; Nomberg, 2014]. В свою очередь, 5-HT-система влияет на экспрессию в структурах мозга генов, контролирующих BDNF, осуществляя, по принципу обратной связи, ауторегуляцию нейротрансмиттер - нейротрофического комплекса [Попова, 2017]. Полагают, что нарушения в генетическом и эпигенетическом контроле метаболизма, транспорта или передачи сигнала BDNF способствуют развитию ряда неврологических и психических расстройств, включая болезнь Альцгеймера [Sopova, 2014; Budni, 2015; Beeri, 2016], Хантингтона [He, 2013; Zuccato, 2014; Zuccato, 2016], Паркинсона [Paillard, 2016], шизофрению [Ahmed, 2015; Libman-Sokolowska, 2015], тревожных расстройств [Soliman, 2010], тяжелые депрессивные расстройства [Aznar, 2010; Autry, 2012; Scola, 2015], аддикцию [Li, 2015; Pitts, 2016], расстройств пищевого поведения [Ribases, 2005; Dmitrzak-Weglarz, 2007] и др.

В работе установлено, что животные-реципиенты после трансплантации спленоцитов с функциональной активностью, характерной для особей с пассивным типом поведения, в половозрелом возрасте относительно животных



аналогичного возраста, не подвергавшихся введению ИКК, характеризуются сниженным уровнем BDNF в головном мозге и преимущественно в гиппокампе, что может обуславливать характерный для этой группы реципиентов поведенческий паттерн, равно как и позволяет отнести их в группу риска развития вышеуказанной патологии. Накоплен большой объём экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что хронический стресс приводит к снижению содержания BDNF в гиппокампе, уменьшению объёма гиппокампа, угнетению гиппокампального нейрогенеза и ослаблению отрицательной обратной связи между гиппокампом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, опосредуемой серотониновой системой: серотонин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа и регулирует чувствительность этих клеток к глюкокортикоидам; с другой стороны, BDNF из гиппокампа (места синтеза) поступает путём ретроградного транспорта в ядра шва продолговатого мозга, где расположены тела серотонинергических нейронов и регулирует их функциональную активность [Baganz, 2013; Anderson, 1995; Pham, 2003; Huang, 2005; Masi, 2011].

Обращают на себя внимание тот факт, что в соответствии с полученными данными, относительно низкий уровень BDNF в гиппокампе и тенденция к его снижению во фронтальной коре головного мозга реципиентов, которым были введены ИКК доноров с пассивным типом поведения, сопровождается относительно высоким содержанием ИЛ-1 $\beta$  в коре и гипоталамусе. Имеются сведения о двойственной роли этого цитокина в ЦНС: при высвобождении в низких концентрациях при гомеостатических условиях ИЛ-1 $\beta$  активирует астроциты с последующей продукцией BDNF и ФНО $\alpha$ , базальные уровни которых необходимы для процессов активного нейрогенеза и миграции клеток, реализации поведенческих и когнитивных функций; в то время как отклонение уровней цитокинов в мозге от физиологического диапазона приводит к нарушению этих функций [Goshen, 2007, 2009; McCusker, 2013]. В частности, повышенная продукция ИЛ-1 $\beta$  клетками мозга может быть связана с

формированием NLRP3-инфламмасом в нейрогенной нише головного мозга, что в конечном итоге может приводить к нарушению процессов синаптогенеза и нейрогенеза, ассоциированных с репарацией, реализацией поведенческих реакций и когнитивных функций [Fuster-Matanzo, 2013; Borsini, 2015; Tishkina, 2016; Zuo, 2018]. NLRP3 инфламмасома представляет собой большой каспаза-1–активирующий мультипротеиновый комплекс. Активация каспазы-1 через аутопротеолитическое созревание приводит к секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. В настоящее время общепризнано, что активация и высвобождение ИЛ-1  $\beta$  требует двух разных сигналов: первый сигнал запускается активацией толл-подобных рецепторов (TLR), фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и приводит к синтезу про-ИЛ-1  $\beta$  и других белков, необходимых для инфламмасом; второй сигнал, необходимый для секреции биологически активного ИЛ-1 $\beta$ , обеспечивается активацией инфламмасомы и каспазы-1 [Schroder, 2010; Heneka, 2017]. Согласно большинству последних исследований, преобладает мнение о том, что NLRP3-опосредованная гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  играет роль в депрессивном поведении у грызунов при хроническом легком стрессе или стимуляции ЛПС [Salim, 2012; Zhang, 2014; Xu, 2016; Dantzer, 2018]. Данная точка зрения базируется на достаточном массиве данных, свидетельствующих что *Nlrp3* нокаутные животные устойчивы к развитию депрессии [Zhang, 2015] и защищены от когнитивных нарушений во время старения [Youn, 2013].

Опосредованная NLRP3 инфламмасомой повышенная продукция ИЛ-1 $\beta$  является также механизмов развития депрессии и тревоги, вызванных дефицитом эстрогена [Xu, 2016]. Результаты собственных исследований также демонстрируют у реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения дисбаланс нейроактивных стероидных гормонов, проявляющийся практически 50% повышением индекса соотношения кортикостерон/тестостерон, благодаря значительному снижению уровня тестостерона в сыворотке крови относительно реципиентов, которым вводили

спленоциты от доноров с активным типом поведения, равно как и животных соответствующего возраста не подвергавшихся введению ИКК.

Вышеизложенное раскрывает потенциальные механизмы формирования в данной группе реципиентов преобладающего, по сравнению с оппозитной группой реципиентов и не подвергавшимися клеточной трансплантации мышами, пассивного типа поведения, равно как и позволяет отнести реципиентов после трансплантации ИКК с характеристиками, свойственными особям с пассивным типом поведения, к группе риска возникновения соматической, неврологической и психопатологии с нейроиммунными компонентами в патогенезе.

При анализе параметров нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения, были также выявлены отличительные особенности. Так в данной группе реципиентов зарегистрированы более высокий уровень спонтанной пролиферативной активности спленоцитов и индекса реакции ГЗТ при более низкой интенсивности гуморального иммунного ответа (относительного числа АОК) относительно мышей, не подвергавшихся введению ИКК. Также группа мышей после трансплантации указанных клеток от доноров с активным типом поведения характеризуется более высоким содержанием противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в лизатах селезенки, который секретируется активированными моноцитами, макрофагами и другими клетками, и при этом подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь ингибируют двигательную, исследовательскую активность, а также пищевое и половое поведение животных. Это подтверждается полученными данными: более низким уровнем содержания ИЛ-1 $\beta$  в лизатах селезенки и его стимулированной митогеном продукции спленоцитами, равно как и продукции других провоспалительных цитокинов, в частности, спонтанной и индуцированной продукции ФНО $\alpha$ , и более высоким уровнем спонтанной продукции ИФН $\gamma$  у реципиентов после трансплантации клеток от доноров с активным типом

поведения по сравнению с группой животных, не подвергавшихся клеточной трансплантации.

При этом были установлены более низкие значения продукции ИЛ-10, индуцированной митогеном, по сравнению с контрольными животными и реципиентами после повторной трансплантации ИКК от доноров с оппозитным типом поведения. Следует также отметить, что в работе была установлена прямая корреляционная связь между уровнями ИЛ-10 в селезенках обеих групп реципиентов ( $r=0,69$ ;  $p=0,013$ ) и отсутствие подобной связи между указанными показателями в лизатах мозга. Была также выявлена обратная корреляционная связь между уровнями ИФН $\gamma$  в селезенке и мозге ( $r=-0,59$ ;  $p=0,01$ ;  $n=12$ ).

Нервная система животных-реципиентов, после трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения, помимо преимущественного активного типа поведения, характеризуется более высоким содержанием ФНО $\alpha$  в лизатах цельного головного мозга и ИЛ-1 $\beta$  гипоталамусе. В целом, накопленные к настоящему времени данные доказывают возможность участия ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  в реализации функций мозга, как в нормальных, так и в патологических условиях [Dantzer, 1994 – 2018; Salim, 2012; Leonard, 2012, 2014; McCusker, 2013; Tishkina, 2016; Kappelmann, 2018; Liu, 2020]. Описано влияние высокого уровня цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ ), вводимого в раннем постнатальном онтогенезе крыс (1, 2 либо 3 недели жизни) на формирование некоторых мозговых механизмов, лежащих в основе пластичности мозга, обучения и исследовательского поведения взрослых животных [Мельникова, 2008; Трофимов, 2014; Trofimov, 2014]. Так же имеются данные о том, что ФНО $\alpha$  участвует в деструкции олигодендроцитов и миелина. Было показано, что при острой фокальной ишемии мозга ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  выделяются в месте ишемизации и являются основными медиаторами нейроиммунных взаимодействий на уровне микроглии. При этом остается спорным вопрос о нейропротективных и нейротоксичных свойствах ФНО $\alpha$ . Были проведены исследования, где ФНО $\alpha$  *in vitro* демонстрировал регенеративное влияние на клетки ЦНС. У мышей со сниженным количеством рецепторов к

ФНО $\alpha$  выявлено развитие более объемного инфаркта мозга из-за окклюзии средней мозговой артерии, а применение ФНО $\alpha$  за 48ч до окклюзии способствовало нейропротективному эффекту. При этом данный процесс обусловлен увеличением оксидантного стресса и сниженным уровнем антиоксидантных ферментов. Можно предположить, что нейропротективное действие ФНО $\alpha$  обусловлено активацией антиоксидантных механизмов [Bruce, 1996; Falke, 2000; John, 2005; Tang, 2015].

При оценке параметров активности эндокринной системы указанной группы реципиентов было выявлено более высокое содержание нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови. При этом индексы соотношения кортикостерон/тестостерон сходны с таковыми у мышей, не подвергавшихся трансплантации клеток, что указывает с физиологической точки зрения на нормальный баланс гормонов. Также были установлены более высокие значения кортикостерона в цельном головном мозге, стриатуме и гиппокампе; при более низком содержании тестостерона в коре и гиппокампе и более высоком – в гипоталамусе.

Поводом для изучения такого специфического цитокина, каким является ИЛ-7 в качестве фактора, оказывающего возможное влияние на формирование нейроиммунного фенотипа реципиентов, послужили сообщения о наличии рецепторов к ИЛ-7 на предшественниках нервных клеток. ИЛ-7 синтезируется главным образом негемопоезическими клетками: стромальными клетками костного мозга и лимфатических узлов, эпителиальными клетками тимуса и кишечника, кератиноцитами, клетками печени (в том числе эмбриональной), дендритными и фолликулярными дендритными клетками [Lin, 2017; Gao, 2015].

Как известно, ИЛ-7 играет важную роль в созревании и размножении клеток лимфоидного ряда: лимфопении и тяжёлый иммунодефицит являются результатом отсутствия функционального ИЛ-7 в организме. Т-лимфоциты и НК-клетки более чувствительны к отсутствию ИЛ-7, чем В-лимфоциты, а В-лимфоциты мышей более чувствительны, чем В-лимфоциты человека. При

отсутствии ИЛ-7 полностью блокируется процесс формирования Т-лимфоцитов  $\gamma\delta$ , Т-лимфоциты  $\alpha\beta$  созревают, но их количество снижается. При увеличении количества ИЛ-7 уровень В- и Т-лимфоцитов в крови повышается. Принято считать, что ИЛ-7 также принимает участие в формировании некоторых лимфоузлов, потому что они могут быть необычно маленьким или отсутствовать у мышей, у которых нет гена ИЛ-7 [Nguyen, 2017; Lin, 2017].

Было проведено определение содержания указанного цитокина в лизатах селезенки и мозга всех исследуемых групп мышей. Несмотря на 2-3-х кратные различия полученных значений, достоверных различий между группами установлено не было. При этом, у контрольных животных была установлена прямая корреляционная связь между уровнями ИЛ-7 в селезенке и головном мозге ( $k=0.78$ ;  $p=0.008$ ), что, возможно, указывает на то, что этот цитокин участвует в формировании межсистемных взаимодействий, но какого-либо существенного его влияния на формирование нейроиммуноэндокринного статуса половозрелых реципиентов после повторной клеточной трансплантации, проведенной в ювенильный период онтогенеза, он не имеет.

Тем не менее, не вызывает сомнений тот факт, что периферические цитокины, действуя на цитокиновую сеть мозга, активность нейромедиаторов, нейротрофические факторы, нейрогенез и нейропластичность, вносят существенный вклад в механизмы формирования и функционирования двусторонних нейроиммунных связей как в нормальных физиологических условиях, так и при развитии патологического процесса. Анализ существующих литературных данных и полученных результатов свидетельствует о том, что взаимодействие в период раннего онтогенеза основных гомеостатических систем – иммунной, нервной и эндокринной - формирует резервные возможности и нормальное функционирование всего организма на последующих этапах развития и жизни. Влияние различных факторов окружающей среды, в том числе и введение клеток иммунной системы, в период становления нейроиммунных связей может вносить дисбаланс в гомеостаз организма, формируя определенный

нейроиммуноэндокринный фенотип, определяемый функциональной активностью вводимых клеток, который, в свою очередь, определяет реактивность организма, его резервные возможности и риск развития соматической и нервно-психической патологии.

## Заключение

Основные регуляторные системы организма, иммунная, нервная и эндокринная, функционируя в тесном взаимодействии, играют важнейшую роль в поддержании динамического гомеостаза на всех этапах онтогенеза; причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов и его резервные возможности. Как показали результаты проведенных исследований, ИКК, многократно введенные в организм в раннем постнатальном онтогенезе, оказывают модулирующее влияние на процесс формирования определенного уровня функциональной активности основных гомеостатических систем организма, что проявляется в особенностях нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов во взрослом, половозрелом возрасте и свидетельствует об отдаленных эффектах клеточной трансплантации. Указанное влияние может быть опосредовано прямым контактом трансплантированных иммунных клеток с клетками ЦНС, поскольку имеются сведения о том, что введенные ИКК колонизируют головной мозг во время постнатального развития и модулируют его функции, включая реализацию поведенческих реакций, в течение всей жизни, поддерживая роль адаптивного иммунитета во время созревания мозга.

В результате данной работы установлены общие закономерности влияния повторной трансплантации ИКК, проведенной в ювенильном периоде, на формирование у сингенных реципиентов к половозрелому возрасту иммунного и нейроэндокринного фенотипов; при этом выявлены как их общие особенности, характерные для всех реципиентов, так и отличительные, детерминированные различной функциональной активностью и фенотипом донорских клеток.

Так, все реципиенты, после проведенной в ювенильном периоде трехкратной трансплантации спленоцитов, в отдаленном периоде половозрелости характеризуются относительно особой аналогичного возраста, не подвергавшихся адаптивному переносу клеток, со стороны иммунной системы



сниженным гуморальным иммунным ответом, оцененным по относительному количеству АОК селезенки, более низкой митоген- индуцированной продукцией спленоцитами цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-10. Нейроэндокринный фенотип всех половозрелых реципиентов отличается более высоким уровнем интрацеребрального ФНО $\alpha$  (в цельном неразделенном головном мозге), более высоким содержанием ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре, равно как и более высоким уровнем кортикостерона в сыворотке крови. При этом, в популяции выросших реципиентов наблюдается перераспределение соотношения особей с различным уровнем ОИП в сторону значительного увеличения числа животных с типом поведения, аналогичным таковому у мышей-доноров клеток.

Анализ полученных результатов позволили также выявить еще ряд отличительных признаков нейроиммуноэндокринного статуса половозрелых реципиентов относительно животных, не подвергавшихся клеточной трансплантации, которые различны у реципиентов после введения ИКК с различным функциональным фенотипом, характерным для животных с пассивным и активным типами поведения.

У сингенных реципиентов после повторной трансплантации ИКК особей с активным типом поведения регистрируются повышенный клеточный иммунный ответ, оцененный по интенсивности развития реакции ГЗТ в ответ на антигенное воздействие, более высокая спонтанная пролиферация и продукция ИФН $\gamma$  в культурах спленоцитов, при сниженном антителообразовании в селезенке и митоген-стимулированной продукции ее клетками цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-10. Показатели нейроэндокринного статуса указанных реципиентов отличаются увеличением численности особей активного типа поведения с низкой эмоциональной реактивностью, которое регистрируется на фоне повышенного интрацеребрального уровня ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе и стриатуме, умеренно выраженными изменениями концентрации

кортикостерона и тестостерона в структурах головного мозга и одновременным возрастанием кортикостерона в сыворотке крови.

В свою очередь, у половозрелых сингенных реципиентов после повторной трансплантации ИКК особей с пассивным типом поведения отличительными признаками нейроиммуноэндокринного статуса являются низкий уровень развиваемой реакции ГЗТ, антителообразования в селезенке, пролиферативной активности и содержания цитокинов ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 в культуральных супернатантах спленоцитов, при повышенном уровне активационного апоптоза CD4 $^{+}$  Т-клеток, а также увеличением численности особей с пассивным типом поведения на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  и сниженного уровня BDNF в головном мозге; при этом регистрируются также разнонаправленные изменения в содержании нейроактивных стероидных гормонов кортикостерона и тестостерона в структурах головного мозга и в сыворотке крови на фоне выраженного снижения в сыворотке концентрации тестостерона. Важным для физиологической адаптации является баланс гормонов, то есть индексы соотношения гормонов. Показано, что у реципиентов, получивших ИКК с функциональной активностью, характерной для животных с активным типом поведения, и у мышей аналогичного возраста не подвергавшихся клеточной трансплантации, индексы соотношения кортикостерон/тестостерон сходны, несмотря на различия в уровнях указанных гормонов. В случае если донорами клеток выступали мыши с пассивным типом поведения, у реципиентов регистрировалось резкое отличие в гормональном балансе: почти на 50% выше индекс соотношения указанных гормонов, благодаря значительному снижению уровня тестостерона, что указывает с физиологической точки зрения на гормональный дисбаланс/напряжение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольший эффект на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа к отдаленному периоду половозрелости отмечается после повторной трансплантации ИКК доноров с

пассивным поведением и проявляется относительно реципиентов, которым в аналогичных условиях вводили спленциты доноров с активным типом поведения, снижением показателей иммунитета, повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов и пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом кортикостерона и тестостерона в головном мозге и в сыворотке крови с выраженным снижением концентрации тестостерона в сыворотке, а также доминированием пассивного типа поведения.

Указанные отличительные особенности количественного содержания нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови и в ЦНС, уровня регуляторных цитокинов, нейротрофического фактора в головном мозге и его структурах, связанных с реализацией поведенческих реакций, особенности, равно как и продемонстрированные особенности функциональной активности иммунной системы и ее клеточных элементов, могут обуславливать характер сформированного типа поведения реципиентов. В комплексе, показатели нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов, выросших в условиях повторной трансплантации иммунных клеток с функциональными характеристиками, свойственными животным с пассивным типом поведения, указывают на сниженные адаптационные возможности организма, с высоким риском развития соматической и психической патологии с нейроиммунным компонентом в патогенезе.

Таким образом, повторная трансплантация сингенным реципиентам ИКК в ювенильном периоде влияет на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса в отдаленном периоде половозрелости. Различия в функциональном фенотипе трансплантируемых клеток детерминируют особенности формирования нейроиммуноэндокринного фенотипа к половозрелому возрасту.

Наличие отдаленных эффектов введения в организм иммунных клеток в ранний постнатальный период онтогенеза расширяет знания о механизмах влияния ИКК на развивающийся организм и формирование межсистемных функциональных связей и может служить экспериментальным обоснованием важности учета

функционального фенотипа донорских клеток при проведении терапевтических мероприятий с их применением.

### Выводы

1. Иммунокомпетентные клетки в популяции спленоцитов животных с активным и пассивным типом поведения различаются по фенотипическим и функциональным свойствам: для клеток особей с активным поведением характерны более высокое содержание CD14-/115+ и CD 3+ лимфоцитов с повышенной спонтанной и митоген- индуцированной пролиферативной активностью.
2. Половозрелые реципиенты после повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от особей с активным поведением отличаются от животных контрольной группы без адоптивного переноса клеток, повышенными показателями реакции ГЗТ, увеличением спонтанной пролиферации и продукции ИФН $\gamma$  в культурах спленоцитов, при сниженном антителообразовании в селезенке и митоген-стимулированной продукции спленоцитами ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-10, что указывает на модулирующее влияние трансплантированных иммунокомпетентных клеток на формирование иммунного фенотипа реципиентов к отдаленному периоду половозрелости.
3. Сингенные реципиенты после повторных трансплантаций в ювенильном периоде спленоцитов от особей с пассивным поведением по сравнению с контрольными животными без адоптивного переноса клеток, характеризуются в половозрелом возрасте достоверно меньшими показателями ответа в реакции ГЗТ, антителообразования в селезенке, пролиферативной активности и продукции ряда цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-10) в культурах спленоцитов при повышенном уровне активационного апоптоза CD4+ Т-клеток, что свидетельствует о формировании иммунного статуса со сниженной функциональной активностью иммунной системы.

4. Повторный перенос в ювенильном периоде сингенных спленоцитов от особей с активным поведением проявляется в группе половозрелых реципиентов в сравнении с контрольной группой без адоптивного переноса клеток, увеличением численности особей активного типа поведения с низкой эмоциональной реактивностью на фоне повышенного интрацеребрального уровня ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе и стриатуме, умеренно выраженными изменениями концентрации кортикостерона и тестостерона в структурах головного мозга и одновременным возрастанием кортикостерона в сыворотке крови, что свидетельствует об отдалённых эффектах введения иммунокомпетентных клеток на формирование нейроэндокринного фенотипа реципиентов.
5. Реципиенты после адоптивного переноса в ювенильном периоде сингенных спленоцитов от особей с пассивным поведением отличаются от контрольной группы животных без адоптивного переноса клеток, увеличением численности особей с пассивным типом поведения на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ) и сниженного уровня BDNF в головном мозге; а также демонстрируют выраженные разнонаправленные изменения в содержании кортикостерона и тестостерона в структурах мозга и выраженное снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, что свидетельствует о способности трансплантированных клеток оказывать отдаленный эффект на формирование нейроэндокринного фенотипа.
6. Иммунный и нейроэндокринный фенотипы половозрелых сингенных реципиентов после повторных трансплантаций в ювенильном периоде спленоцитов от особей с оппозитными (активным и пассивным) типами поведения различны по показателям ответа в реакции ГЗТ, антителообразовании в селезенке, уровня активационного апоптоза CD4 $^{+}$  Т-клеток, пролиферативной активности и продукции спленоцитами в культурах цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-10), равно как и

содержанием ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$ , уровня BDNF и нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в структурах головного мозга при сниженном уровне тестостерона в сыворотке крови, а также доминирующим типом поведения, что свидетельствует о том, что различия в функциональном фенотипе иммунокомпетентных клеток трансплантированных в ювенильном периоде определяют особенности нейроиммуноэндокринного статуса у половозрелых реципиентов.

7. Нейроиммуноэндокринный статус сингенных половозрелых реципиентов после повторных трансплантаций в ювенильном периоде спленоцитов отличается от животных без адоптивного переноса клеток более низкими значениями относительного количества АОК селезенки, митоген-индуцированной продукции спленоцитами ФНО $\alpha$  и ИЛ-10, более высоким уровнем ФНО $\alpha$  в головном мозге, ИЛ-1 $\beta$  в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре и кортикостерона в сыворотке крови. Отличительные особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов определяются различной функциональной активностью введенных клеток, что свидетельствует о влиянии повторной трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде на показатели функциональной активности основных гомеостатических систем организма иммунной, нервной и эндокринной в отдаленном периоде половозрелости.

### Список сокращений

АВП - аргинин-вазопрессин

АКТГ - адренокортикотропного гормона

АОК - антителообразующие клетки

АПТ - адаптивный перенос Т-клеток

БЦЖ - BCG (Bacillus Calmette-Gurin)

ВИП - вазоактивный интестинальный пептид

ВНС - вегетативная нервная система

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

ГГАС - гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

ГГГС - гипоталамо-гипофизарно-гонадная система

ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКК - иммунокомпетентные клетки

ИЛ - интерлейкин

ИФН - интерферон

ИФР - инсулиноподобный ростовой фактор



КонА - конкавалина А

КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон

КРФ - кожно-реактивный фактор

ЛПС – липополисахарид

МСР-1 - моноцитарного хемоаттрактантного протеина

ОИП - ориентировочно-исследовательское поведение

ПВЯ - паравентрикулярное ядро

СТГ - соматотропный гормон

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТТГ - тиреотропный гормон

ФАТ - фактор активации тромбоцитов

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦНС - центральная нервная система

ЭБ - эритроциты барана

BDNF - нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor)

CD - кластер дифференцировки (cluster of differentiation)

GDNF - глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor)

Ig - иммуноглобулин (Immunoglobulin)

NGF - фактор роста нервов (nerve growth factor)

NK – клетки - естественные киллеры (Natural killer cells)

Пг - пикограмм

Нм - нанометр

Мкг - микрограмм

Мкл - микролитр

мМ - миллимоль

### Список литературы

1. Абрамов, В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем / В.В. Абрамов. - Новосибирск: Наука, 1988. – 166с.
2. Абрамов, В.В. Высшая нервная деятельность и иммунитет / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, Д.Н. Егоров, К.В. Вардосанидзе. – Новосибирск, 2001.-123с.
3. Абрамов, В.В. Основы нейроиммунологии / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, И.А. Гонтова, В.А. Козлов, Е.В. Маркова. - М., 2004.- 264 с.
4. Адо, А.Д. О взаимодействиях нервной и иммунокомпетентной систем / А.Д. Адо //Вестник Российской академии медицинских наук. – 1993. –Т. 7. –С. 48-51.
5. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич - М.: Медицина, 2003. – 168с.
6. Акмаев, И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / И.Г. Акмаев // Успехи физиологических наук. - 2008. - №2. - С. 18.
7. Александровский, Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2005. – 256с.
8. Альперина, Е.Л. Функциональная взаимосвязь дофаминовых d<sub>1</sub>- и d<sub>2</sub>-рецепторов в контроле иммунного ответа при различных психоэмоциональных состояниях / Альперина Е.Л., Геворгян М.М. //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 6. С.2-4.

9. Арушанян, Э.Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи физиол. наук. - 2004. - Т. 35. - №4. - С. 49-64.
10. Афанасьева, М.А. Развитие иммунной системы в онтогенезе крыс: нейроэндокрино-иммунные взаимодействия: автореф. дисс. канд. биол. наук: 03.00.13. / Афанасьева Марина Алексеевна. – М., 2009. – 114с.
11. Бабичев, В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2013. - № 1. –С. 62—9.
12. Багирь, Л.В. Патология щитовидной железы и рассеянный склероз: возможное влияние на эффективность и переносимость лечения / Л.В. Багирь, Т.Т. Батышева, А.Н. Бойко, Е.Н. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. - № 1. – С. 10—15.
13. Болдырев, А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы / А.А. Болдырев // Природа. - 2005. - №7. – С. 178-187.
14. Бубнова, Л.Н. Проблемы организации регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток в России / Л.Н. Бубнова, И.Е. Павлова, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова, Е.В. Беляева, Ж.В. Чубукина, А.В. Чечеткин // Трансфузиология. – 2016. - № 1 (17). – С. 4-10.
15. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. - М., 1991. - 399 с.
16. Ветлугина, Т.П. Провоспалительные цитокины при психических и поведенческих расстройствах в результате употребления алкоголя / Т.П. Ветлугина, Д.Н. Савочкина, А.С. Бойко, В.Б. Никитина, О.А. Лобачева, Н.И. Кисель // В сборнике: Психиатрическая наука в истории и перспективе. Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции

- с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья. – 2019. – С. 183-186.
17. Ветлугина, Т.П. Факторы иммуноэндокринной регуляции при алкогольной зависимости на этапе формирования терапевтической ремиссии / Т.П. Ветлугина, В.Б. Никитина, А.И. Мандель, А.С. Бойко, В.Д. Прокопьева, Н.А. Бохан // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22). - №2. – С. 183-186.
  18. Гейн, С.В. Влияние миелопептидов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-1 и TNF мононуклеарами, моноцитами и нейтрофилами / С.В. Гейн, Т.В. Гаврилова, В.А. Черешнев, М.В. Черешнева // Цитокины и воспаление. – 2008. - № 1. – С. 24-28.
  19. Гомазков, О.А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза / О.А. Гомазков // Нейрохимия. - 2007. - Т. 24. - С. 101–112.
  20. Девойно, Л.В. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК) / Л.В. Девойно, Г.В. Идова, Е.Л. Альперина, М.А. Чейдо, С.М. Давыдова, М.М. Геворгян // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3. - №1. – С. 11-18.
  21. Девойно, Л.В. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды / Л.В. Девойно, Р.Ю. Ильюченко - Новосибирск: ЦЭРИС, 1993. – 240с.
  22. Дьюсбери, Д. Поведение животных: Сравнительные аспекты / Д. Дьюсбери // М: Мир, 1981. – 480с.
  23. Захаров, Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Клиническая нефрология. - 2009.- № 1.- С. 16-21.

24. Захаров, Ю.М. Неэритропоэтические функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2007. Т.93.-№ 6.- С. 592-608.
25. Захарова, Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем / Л.А. Захарова// Онтогенез. – 2010. – Т.41. №6. – С. 414-424
26. Захарова, Л.А. Гуморальный иммунный ответ в онтогенезе крыс Браттлеборо с наследственным дефектом синтеза вазопрессина / Л.А. Захарова, А.Ю. Карягина, Н.А. Попова // Докл. РАН. - 2001. - Т. 376. № 2. - С. 283-285.
27. Захарова, Л.А. Отдаленные последствия перинатального стресса в функционировании иммунной и нейроэндокринной систем / Л.А. Захарова // Медицинская иммунология. - 2017. - №S. - Т.9. - С. 405.
28. Захарова, Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии / Л.А. Захарова // Известия РАН. – 2014. - №5. – С.437-447.
29. Зорина, З.А. Основы этологи и генетики поведения / З.А. Зорина, И.И. Полетаева, Ж.И. Резникова. - Изд-во МГУ: Изд-во "Высшая школа", 2002. - 383с.
30. Иванова, Е.А. Морфометрические исследования групповых лимфоидных узелков у крыс линии Вистар с различной поведенческой активностью при остром стрессорном воздействии / Е.А. Иванова // Морфология. - 2009. - Т. 135 (3). - С. 55–58.
31. Идова, Г.В. Роль серотонинергических механизмов нейроиммунотуляции при депрессивных состояниях / Идова Г.В. // Нейроиммунология. - 2012. - Т. 10. - №1-2. - С. 4-10.

32. Идова, Г.В. Психонейроиммуномодуляция. Агрессия и иммунитет / Г.В. Идова, Е.Л. Альперина, М.М. Геворгян, Е.Н. Жукова // Патогенез. - 2014. - Т. 12, №3. - С. 27-32.
33. Извольская, М.С. Механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем: роль гонадотропин-рилизинг гормона и иммуномедиаторов / М.С. Извольская, В.С. Шарова, Л.А. Захарова // Изв. РАН. Сер. Биол. - 2010. - № 4. - С. 451-461.
34. Кадагидзе, З.Г. Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Т.Н. Заботина, О.В. Короткова, А.А. Борунова, Е.Г. Славина // Иммунология. - 2014. – Т. 35. - № 2. - С.64–67.
35. Кадагидзе, З.Г. Современная иммунотерапия злокачественных новообразований / З.Г. Кадагидзе //Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18.- № 3. - С. 144-145.
36. Караулов, А.В. Механизмы развития иммунологических нарушений при стрессе и методы их коррекции. В кн.: Покровского В.И., ред. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам /А.В. Караулов. – Москва, 2004. – С. 326—338.
37. Караулов, А.В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи / А.В. Караулов, С.А. Быков, А.С. Быков. – Москва, 2012. – 328с.
38. Караулов, А.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение / А.В. Караулов, О.В. Калюжин. - В кн.: Караулов А.В., ред. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. - Т. 1. М.: РАЕН, 2000. – С. 193—205.

39. Карева, Е.Н. Андрогены и иммунная система / Е.Н. Карева, Л.Х. Бехдулова, А.В. Семейкин, Ю.К. Наполов // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т. 20. - №3. – С. 3-20.
40. Карева, Е.Н. Эстрогены и иммунная система / Е.Н. Карева, Л.Х. Бехдулова, Д.А. Тихонов, Н.А. Коцюбинская, П.П. Акимов, Ю.К. Наполов // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2013. – Т.17. - №11. – С. 18-37.
41. Карева, Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, Н.Л. Шимановский, В.И. Скворцова // Вестник РАМН. – 2012. - № 2. – С. 48–52.
42. Кветной, И.М. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза / И.М. Кветной, И.Э. Ингель // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2000. – Т.11. – С. 483—487.
43. Кветной, И.М. Нейроиммуно-эндокринология тимуса / И.М. Кветной, А.А. Ярилин, В.О. Полякова, И.В. Князькин. - СПб.: ДЕАН, 2005. - 160с.
44. Киргизов, К.И. Современные организационные аспекты детской онкологии (по материалам Всемирного противоракового конгресса) / К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, Г.И. Серик, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2017. - Т.4. №1. - С. 26-29.
45. Кобзева, И.В. Системный подход к обеспечению качества гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для клинического применения / И.В. Кобзева, Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева, Э.А. Подколзина, Е.Э. Карпова, Л.Л. Лебедева, Е.В. Боякова, Я.А. Круглова, Н.К. Шахпазян, Е.В. Скоробогатова, О.В. Паина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2011. – Т.6. № 1. - С. 55-58.



46. Комиссаренко, В.П. Влияние кортикостероидов, андрогенов и их метаболитов на активность лимфоидных клеток / В.П. Комиссаренко, Л.В. Визиренко, В.Ф. Чеботарев, Н.Д. Тронько, Т.И. Перетятко // Пробл. Эндокринологии. – 1978. - №1. – С.120-123.
47. Корнева, Е.А. Нейроиммунофизиология вчера и сегодня / Е.А. Корнева // Клиническая патофизиология. – 2016. –Т. 22(1). С. 7-19.
48. Корнева, Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек. - Л.: Наука.,1988. – 251с.
49. Крыжановский, Г.Н. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева // Патогенез. – 2010. - № 1. – С. 4—9.
50. Кубасов, Р.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы / Р.В. Кубасов, Ю.Е. Барачевский, В.В. Лупачев // Фундаментальные исследования. – 2014. –V. 10(5). –Р. 1010—1014.
51. Кубасов, Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН. – 2014. - № 9–10. – С.102–109.
52. Кулиджанов, А.Ю. Диффузная эндокринная система и клеточное обновление эпителиоцитов желудка в этиопатогенезе и прогнозировании течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.05. / Кулиджанов Александр Юрьевич. - Саратов, 2003. - 37с.
53. Ланин, Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска / Д.В. Ланин //Анализ риска здоровью. – 2013. - № 1. –С. 73—81.

54. Ланин, Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Успехи современной биологии. - 2011. - Т. 131. - № 2. - С. 122-134.
55. Левчук, Л.А. Роль bdnf в патогенезе неврологических и психических расстройств / Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, Е.В. Михалицкая, А.А. Семкина, С.А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.
56. Линькова, Н.С. Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при его старении / Н.С. Линькова, В.О. Полякова, А.В. Трофимов, Н.Н. Севостьянова, И.М. Кветной // Успехи геронтологии. – 2010. –Т. 23(4). – С.543—546.
57. Литвинова, Л.С. Клеточные реакции CD3+ CD4+ CD45RO+ Т-лимфоцитов на дексаметазон в норме и при ревматоидном артрите в системе *in vitro* / Л.С. Литвинова, Н.М. Тодосенко, О.Г. Хазиахматова, И.П. Малинина, К.А. Юрова // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. - № 16 (4). – С. 207-219.
58. Магаева, С.В. Нейроиммунофизиология / С.В. Магаева, С.Г. Морозов. М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160с.
59. Малахов, В.А. Гематоэнцефалический барьер как часть нейро-иммунно-эндокринной системы / В.А. Малахов, В.С. Лычко, К.В. Грецких // Украинский неврологический журнал. - 2014. - №1 (30). - С. 25-30.
60. Маркова, Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведения у животных / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2007. - №2 (124). - С. 6-9.
61. Маркова, Е.В. Иммунологические параметры у мышей с различным поведением в тесте «открытого поля» / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Иммунология. - 2000. - №3. - С.15-18.

62. Маркова, Е.В. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения мышей (СВА х С57/Вl/6)F1 клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Клеточные технологии: Теоретические и прикладные аспекты: сб. науч. тр. Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова, Е.Р. Черных, А.А. Останина / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов. Новосибирск: Наука, 2009.- 300с.
63. Маркова, Е.В. Патопфизиология психических расстройств. Под ред. Семке, Гл. 3. / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов. - Томск, 2006. - С. 233-241.
64. Маркова, Е.В. Экспрессия генов цитокинов в полушариях головного мозга и поведенческие реакции у мышей (СВАхС57ВL)F1 / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, А.Ф. Повещенко, Н.А. Короткова, Е.В. Якушенко, В.А. Козлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т. 133. - № 1. - С. 78-80.
65. Маркова, Е.В. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения / Е.В. Маркова, М.А. Княжева, В.А. Козлов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2013. - № 1(76). - С. 49-52.
66. Маркова, Е.В. Механизмы регуляции ориентировочно-исследовательского поведения мышей (свахс57bl/6)f1 иммунокомпетентными клетками / Е.В. Маркова, В.А. Козлов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2010. - № 2-1. - С. 49.
67. Маркова, Е.В. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на поведенческие и иммунологические параметры у животных с синдромом хронической морфиновой зависимости / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, М.В. Старостина, В.А. Козлов // Наркология. – 2006. - № 5 (53). – С. 27-31.
68. Маркова, Е.В. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на ориентировочно-исследовательское поведение и экспрессию генов цитокинов в головном мозге животных / Е.В. Маркова, Н.А. Короткова, В.В.

- Абрамов, В.А. Козлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142. - №9. – С. 309-312.
69. Маркова, Е.В. Влияние трансплантации лимфоидных клеток селезенки на функциональную активность иммунной и нервной систем у экспериментальных животных / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, Т.Г. Рябичева, В.А. Козлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. - №4. – С. 435-440.
70. Маркова, Е.В. Возможности клеточной терапии при опиатной зависимости / Е.В. Маркова, В.А. Козлов // Мир науки, культуры, образования. – 2013. - №5(42). – С. 410-412.
71. Маркова, Е.В. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации ориентировочно-исследовательского поведения: автореф. дис. д-ра мед. наук:14.03.09. / Маркова Евгения Валерьевна. - Новосибирск, 2011. - 39с.
72. Маркова, Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций / Е.В. Маркова // Красноярск: Научно-инновационный центр. – 2012. – С. 236.
73. Маркова, Е.В. Перспективы иммунотерапии наркотической зависимости. Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии / Е.В. Маркова, М.В. Старостина // Материалы IX отчетной научной сессии НИИФКИ. – 2016. – С. 117-118.
74. Маркова, Е.В. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения у животных путем трансплантации иммунокомпетентных клеток / Е.В. Маркова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи современной биологии. – 2009. –№ 129 (4). – С. 348-354.
75. Маркова, Е.В. Регуляция поведенческих реакций у мышей путем трансплантации иммунокомпетентных клеток / Е.В. Маркова, Н.А.

Короткова, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Российский иммунологический журнал. – 2004. – Т.9. – С.1. – С. 90.

76. Маркова, Е.В. Трансплантация иммунокомпетентных клеток в качестве возможного метода коррекции поведенческих и иммунологических расстройств при синдроме хронической зависимости от морфина. Клеточные технологии. Теоретические и прикладные аспекты / Е.В. Маркова, М.В. Старостина, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт клинической иммунологии; под редакцией В.А. Козлова. – Новосибирск, 2009. – С. 114-122.
77. Маркова, Е.В. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивно- и депрессивноподобным типами поведения /Е.В. Маркова, М.А. Княжева, Т.В. Рюмина, В.А. Козлов // В мире научных открытий. –2014. - № 8(56). – С. 131-147.
78. Мачнева, Е.Б. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице / Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова, Е.А. Пристанкова, В.В. Константинова,
79. Мельникова, В.И. Влияние дефицита катехоламинов на развитие Т-системы иммунитета у крыс / В.И. Мельникова, М.А. Афанасьева, С.Н. Воронова, Л.А. Захарова // Докл. РАН. - 2012а. - Т. 443. № 2. - С. 258-260.
80. Мельникова, В.И. Иммунные протеасомы в формирующейся селезенке крысы / В.И. Мельникова, Я.Д. Карпова, М.А. Афанасьева, Л.А. Захарова, Н.П. Шарова// Изв. Акад. Наук. Серия биологическая. – 2008. - № 2. – С. 163-168.
81. Мельникова, В.И. Роль серотонина в становлении и функционировании иммунной системы на разных этапах онтогенеза / В.И. Мельникова, М.С.

- Извольская, С.Н. Воронова, Л.А. Захарова // Изв. РАН. Сер. Биол. - 2012б. - № 3. - С.1-8.
82. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной - М.: Медицина, 2008- 512с.
83. Петров, Р.В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. - № S1. – С. 96-119.
84. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема (нейроиммуноэндокринная регуляция гомеостаза) /А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев -М.: Медицина, 2002– 168с.
85. Попова, Е.В. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе / Е.В. Попова, А.А. Тиньков, А.А. Никоноров, Ю.В. Попова, А.В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. - № 1. - С. 14-19.
86. Попова, Н.К. Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения / Н.К. Попова, М.С. Морозова // Росс. физиол. журн. им. Сеченова. - 2013. - Т. 99.- С. 1125–1137
87. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Наumenko // Биохимия. - 2017. - Т. 82 (3). - С. 449 – 459.
88. Прасолова, Л.А. Морфофункциональные изменения селезенки при индукции реакций клеточного иммунитета у серых крыс, селекционированных по поведению / Л.А. Прасолова, И.Н. Оськина, С.Г. Шихевич, И.З. Плюснина. // Морфология. - 2010. – Т. 138. № 5. - С. 25-30.

89. Самотруева, М.А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, И.Н. Тюренков // Иммунология. – 2017 – Т. 38(1). - С. 49-59.
90. Самотруева, М.А. Пути реализации нейроиммуноэндокринных взаимодействий / М.А. Самотруева, Д.Л. Теплый, И.Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. - № 4. –С. 112—30.
91. Сапин, М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк.- М., АПП «Джангар», 2000.–184с.
92. Свиридова, В.С. Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки / В.С. Свиридова, Е.Н. Кологривова, Н.А. Пронина, Л.В. Елисеева, А.А. Читалкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т.6(1). – С. 83-87.
93. Селятицкая, В.Г. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов / В.Г. Селятицкая, Л.А. Обухова. - Новосибирск, Изд-во СО РАМН, 2001.– 168с.
94. Симонов, П.В. Мозг: эмоции, потребности, поведение. Избранные труды / П.В. Симонов. - М.: Наука, 2004.-Т .1.-438 с.
95. Слоним, А.Д. Среда и поведение: Формирование адаптивного поведения / А.Д. Слоним. - JL: Наука, Ленингр. отд-ние, 1976.- 211с.
96. Смирнов, В.С. Клиническая фармакология тимогена / В.С. Смирнов // СПб.: ФАР- Миндекс, 2004. – 106с.
97. Судаков, К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы / К.В. Судаков //Иммунология. – 2003. - № 6. – С. 372—381.

98. Трофимов, А.В. Методология исследования биологической активности геропротекторных пептидов: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.30. / Трофимов Александр Владиславович. - СПб, 2011 - 47с.
99. Трофимов, А.Н. Экспрессия генов FGF2 и TIMP1 в мозге взрослых крыс после введений интерлейкина-1 $\alpha$  в раннем постнатальном онтогенезе / А.Н. Трофимов, О.Е. Зубарева, А.П. Шварц, А.М. Ищенко, В.М. Клименко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. - № 9. – С. 1025-1037.
100. Трушникова, Т.Н. Экспрессия семафорина CD100 на лимфоцитах периферической крови пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза / Т.Н. Трушникова, Т.В. Байдина, И.Ю. Данченко, Е.М. Куклина, И.В. Некрасова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. – №10(2). – С. 47-51.
101. Тюренков, И.Н. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммуногенеза / И.Н. Тюренков, М.А. Самотруева, Т.К. Сережникова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. - № 11. - С. 36-42.
102. Фабри, К.Э. Основы зоопсихологии / К.Э. Фабри. - М.: Российское психологическое общество, 1999. - 464 с.
103. Филиппова, Л.В. Интерорецепция и нейроиммунные взаимодействия / Л.В. Филиппова, А.Д. Ноздрачев. - СПб: Наука, 2007.– 295с.
104. Фролов, Б.А. Функции иммунной системы при действии чрезвычайных раздражителей на организм / Б.А. Фролов, Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек // Иммунофизиология. Под ред. Е.А. Корневой. - СПб.: Наука, 1993. – С. 418-464.



105. Хавинсон, В.Х. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2009. - 22(1). – С. 11—23.
106. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов.- М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 224с.
107. Хананашвили, Я.А. Апоптоз: морфогенетические и физиологические аспекты / Я.А. Хананашвили, П.А. Хлопонин, Д.П. Хлопонин. - Ростов-на-Дону: РГМУ, 2001.– 68с.
108. Хегай, И.И. Особенности системы иммунитета в онтогенезе у крыс с дефектом синтеза вазопрессина / И.И. Хегай, М.А. Гуляева, Н.А. Попова // Бюл. Эксперим. биологии и медицины. - 2003. - № 11. - С. 505-508.
109. Черешнев, В.А. Иммунофизиология: проблемы и перспективы развития / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин // Вестник Уральской мед. академ. науки. – 2003. - № 1. –С. 47—54.
110. Шилов, Ю.И. Роль адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин // Вестник Уральской мед. академ. науки. – 2004. - № 4. –С. 87—93.
111. Ю.В. Скворцова, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов, А.А. Масчан. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2019. - Т.18. - №2. - С. 30-42.
112. Ясенявская, А.Л. Нейропепидная регуляция иммунитета / А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруева, О.А. Башкина, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, И.Н. Тюренок, А.В. Караулов // Иммунология. - 2018. - Т. 39. - №5-6. - С. 326-336.

113. Ader, R. Psychoneuroimmunology / R. Ader // University of Chicago Press. - 2007. - V. 1. – P.1269.
114. Ahmed, A.O. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis / A.O. Ahmed, A.M. Mantini, D.J. Fridberg, P.F. Buckley // Psychiatry Research. - 2015. - V. 226.- P. 1–13.
115. Aihara, M. Effect of Y-27632 on release of cytokines from peripheral T cells in asthmatic patients and normal subjects / M. Aihara, K. Dobashi, K. Iizuka // International Immunopharmacology. - 2004. –V. 4(4). –P. 557—561.
116. Alaniz, R.C. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity / R.C. Alaniz, S.A. Thomas, M. Perez-Melgosa // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. - 1999. - V. 96. - P. 2274-2278.
117. Alford, L. Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology / L. Alford // Manual Therapy – 2007. - V. 12(2). P. 176—180.
118. Ambrée, O. Alterations of the Innate Immune System in Susceptibility and Resilience After Social Defeat Stress / O. Ambrée, C. Ruland, S. Scheu, V. Arolt, J. Alferink // Frontiers of Behavioral Neuroscience. – 2018. V. 12(141). – P. 1-12.
119. Ambrose, C.T. The essential role of corticosteroids in the induction of immune response in vitro / C.T. Ambrose // In: Hormones and immune response. – 1970. – P.1-116.
120. Anderson, K.D. Differential distribution of exogenous BDNF, NGF, and NT-3 in the brain corresponds to the relative abundance and distribution of high-affinity and low-affinity neurotrophin receptors / K.D. Anderson, R.F. Alderson, C.A. Altar, P.S. DiStefano, T.L. Corcoran, R.M. Lindsay, S.J. Wiegand // Journal of Comparative Neurology. - 1995. - V. 357.- P. 296-317.

121. Anderson, G.P. The immunobiology of early asthma / G.P. Anderson // MJA. – 2002. – V. 177(6). – P. 47—49.
122. Anisman, H. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions /H. Anisman, Z. Merali // Annals of Medicine. - 2003. - V. 35. N.1.- P. 2-11.
123. Anisman, H. Influence of continuous infusion of interleukin-1beta on depression-related processes in mice: corticosterone, circulating cytokines, brain monoamines, and cytokine mRNA expression / H. Anisman, J. Gibb, S. Hayley // Psychopharmacology. – 2008. - 199(2). – P. 231—44.
124. Appelbaum, F.R. Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission / F.R. Appelbaum // Best Practice and Research Clinical Haematology. – 2007. – V. 20. – P. 67–75.
125. Armenian, S. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) / S. Armenian, C. Sun, T. Kawashima // Blood. – 2011. – V.118 (5). - P.1413-20.
126. Arranz, A. Vasoactive intestinal peptide suppresses toll-like receptor 4 expression in macrophages via Akt1 reducing their responsiveness to lipopolysaccharide /A. Arranz, A. Androulidaki, V. Zacharioudaki, C. Martinez, A.N. Margioris, R.P. Gomariz // Molecular Immunology. – 2008. – V. 10. – P.2970—2980.
127. Atzpodien, J. Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma / J. Atzpodien, E. Lopez Hannien, H. Kirchner // Journal of Clinical Oncology. – 1995. –V.13. – P.497-501.

128. Autry, A.E. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A.E. Autry, L.M. Monteggia // *Pharmacology Review*. - 2012.- V. 64.- P. 238–258.
129. Aznar S. Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness / S. Aznar, A.B. Klein, M.A. Santini, G.M. Knudsen // *Synapse*. - 2010.- V. 64.- P. 561–565.
130. Baganz, N.L. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin / N.L. Baganz, R.D. Blakely // *ACS Chemical Neuroscience*. - 2013. – V. 4. – P. 48–63.
131. Baker, L.D. Cognitive response to estradiol in postmenopausal women is modified by high cortisol /L.D. Baker, S. Asthana, B.A. Cholerton, C.W. Wilkinson, S.R. Plymate, P.S. Green, G.R. Merriam, M.A. Fishel, G.S. Watson, M.M. Cherrier, M.L. Kletke, P.D. Mehta, S. Craft // *Neurobiology Aging*. – 2012. – V. 33 (4). – P. 9–20.
132. Banks, W.A. Passage of cytokines across the blood-brain barrier / W.A. Banks, A.J. Kastin, R.D. Broadwell // *Neuroimmunomodulation*. – 1995. – V. 2. – P.241-48.
133. Barnard, A. Impact of the neuroendocrine system on thymus and bone marrow function / A. Barnard, D. Layton, M. Hince // *Neuroimmunomodulation*. - 2008. - V. 15. - P. 7-18.
134. Bartfai, T. Cytokines in neuronal cell types / T. Bartfai, M. Schultzberg // *Neurochemistry International*. – 1993.– V. 22. – P.435–444.
135. Bateman, A. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis / A. Bateman, A. Singh, T. Kral, S. Solomon // *Endocrinology Review*. – 1989. – V.10 – P. 92-112.

136. Becker, H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking / H.C. Becker // *Neuropharmacology*. – 2017. – V. 122. – P. 115-126.
137. Beeri, M.S. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer's disease progression /M.S. Beeri, J. Sonnen // *Neurology*. - 2016.- V. 86.- P. 702–703.
138. Benarroch, E.E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance / E.E. Benarroch // *Neurology*. - 2015.- V. 84.- P. 1693–1704.
139. Ben-Shaanan, T.L. Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity / T.L. Ben-Shaanan, H. Azulay-Debby, T. Dubovik, E. Starosvetsky, B. Korin, M. Schiller, N.L. Green, Y. Admon, et al. // *Nature Medicine*. – 2016. – V. 22. – P. 940–944.
140. Bereshchenko, O. Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity / O. Bereshchenko, S. Bruscoli, C. Riccardi // *Front Immunology*. – 2018. – V. 9. – P. 1332.
141. Besedovsky, H. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones / H. Besedovsky, A. del Rey, E. Sorkin, C.A. Dinarello // *Science*. – 1986. – V. 233. – P. 652–654.
142. Besedovsky, H.O. The immune system as a sensorial system that can modulate brain functions and reset homeostasis / H.O. Besedovsky // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. - V. 1437(1). – P. 5-14.
143. Beurel, E. Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice / E. Beurel, L.E. Harrington, R.S. Jope // *Biological Psychiatry*. – 2013. – V. 73. – P. 622–630.
144. Bianchi, M. Inhibition of IL-2-induced Jak-STAT signaling by glucocorticoids /M. Bianchi, C. Meng, L.B. Ivashkiv // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. –2000. – V.97. – P.9573-9578.

145. Billiau, A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects / A. Billiau // *Cytokine Growth Factor Review*. – 2006. – V.17 (5). – P. 381—409.
146. Bjarnadottir, M. Neuregulin1 (NRG1) signaling through Fyn modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in NRG1 +/- knock-outs compared with wild-type mice / M. Bjarnadottir, D.L. Misner, S. Haverfield-Gross, S. Bruun, V.G. Helgason, H. Stefansson // *Journal Neurosciences*. – 2007. – V. 27(17). – P. 4519—4529.
147. Blom, J.M.C. Immune-Neuroendocrine Interactions: Evolution, Ecology, and Susceptibility to Illness / J.M.C. Blom, E. Ottaviani // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2017. – V. 23. – P. 362-367.
148. Boer, G. J. Mild sustained effects of neonatal vasopressin and oxytocin treatment on brain growth and behavior of the rat / G.J. Boer, J. Quak, M.C.de Vries, R.P. Hiensbroek // *Peptides*. - 1994. - V.15. - P. 229 – 236.
149. Borsini, A. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis / A. Borsini // *Trends in Neurosciences*. - 2015. - № 3 (38). – P. 145–157.
150. Brachman, R.A. Lymphocytes from chronically stressed mice confer antidepressant-like effects to naive mice / R.A. Brachman, M.L. Lehmann, D. Maric, M. Herkenham // *Journal Neurosciences*. – 2015. – V. 35. – P. 1530–1538.
151. Bristulf, J. The type I interleukin-1 receptor mediates fever in the rat as shown by interleukin-1 receptor subtype selective ligands / Bristulf, J. // *Neuroscience Letters*. – 1995. – V.201(1). – P.33-36.
152. Brown, O.A. Growth hormone-releasing activity of thymulin on pituitary somatotropes is age dependent / O.A. Brown, Y.E. Sosa, M. Dardenne // *Neuroendocrinology*. - 1999. - V. 69. - P. 20-27.

153. Bruce, A.J. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors / A.J. Bruce, W. Boling, M.S. Kindy, J. Peschon, P.J. Kraemer, M.K. Carpenter, F.W. Holtsberg, M.P. Mattson // *Nature Medicine*. – 1996. – V. 2(7). – P.788-794.
154. Brunoni, A.R. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression / A.R. Brunoni, M. Lopes, F. Fregni // *International J. of Neuropsychopharmacol.* - 2008. – V.11.- P. 1169–1180.
155. Brunoni, A.R. BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis / A.R. Brunoni, C. Baeken, R. Machado-Vieira, W.F. Gattaz, M.A. Vanderhasselt // *World Journal Biol Psychiatry*. – 2015. – V. 16(2). – P. 114-22.
156. Buckingham, J.C. Glucocorticoids role in stress of / J.C.Buckingham // *The enciclopaedia of stress*. - New York: Academic press. - 2000. – P. 261-279.
157. Budni, J. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease /J. Budni, T. Bellettini-Santos, F. Mina, M.L. Garcez, A.I. Zugno // *Aging Disease*. - 2015. - V. 6. - P. 331–341.
158. Burroughs, L.M. Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia / L.M. Burroughs, A.E. Woolfrey, B.E. Storer, H.J. Deeg, M.E. Flowers, P.J. Martin, P.A. Carpenter, K. Doney, F.R. Appelbaum, J.E. Sanders, R. Storb // *British Journal of Haematology*. – 2012. – V. 158(1). P. 120-128.
159. Busillo, J.M. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome / J.M. Busillo, K.M. Azzam, J.A. Cidlowski // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – V. 286(44). – P. 38703–38713.

160. Busillo, J.M. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore / J.M. Busillo, J.A. Cidlowski // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – V.24(3). – P. 109–119.
161. Cain, D.W. Immune regulation by glucocorticoids / D.W. Cain, J.A. Cidlowski // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – V. 17(4). – P. 233-247.
162. Cameron, N.M. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care / N.M. Cameron, D. Shahrokh, A. Del Corpo // *Journal of Neuroendocrinology*. - 2008. - V. 20. - P. 795-801.
163. Chapman, J.C. The differential effect of injecting estradiol-17beta, testosterone, and hydrocortisone during the immune adaptive period on the fertility of female mice / J.C. Chapman, S. Min, S. Kunaporn // *American Journal of Reproductive Immunology*. - 2001. - V. 46. - P. 288-297.
164. Chapman, J.C. The estrogen-injected female mouse: new insight into the etiology of PCOS / J.C. Chapman, S.H. Min, S.V. Freeh // *Reproductive Biology and Endocrinology*. - 2009. - V. 18. - P. 7-47.
165. Chéret, J. Role of neuropeptides, neurotrophins, and neurohormones in skin wound healing / J. Chéret, N. Lebonvallet, J.L. Carré, L. Misery, C. Le Gall-Ianotto // *Wound Repair Regen*. – 2013. – 21 (6). – P.772—788.
166. Clark, S.M. Dissociation between sickness behavior and emotionality during lipopolysaccharide challenge in lymphocyte deficient Rag2 mice / S.M. Clark, K.C. Michael, J. Klaus, A. Mert, A. Romano-Verthelyi, J. Sand, L.H. Tonelli // *Behavioral Brain Research*. - 2014a. – V. 278C. – P. 74–82.
167. Clark, S.M. Immune status influences fear and anxiety responses in mice after acute stress exposure / S.M. Clark, J. Sand, T.C. Francis, A. Nagaraju, K.C.



- Michael, A.D. Keegan, A. Kusnecov, T.D. Gould et al. // *Brain Behavior and Immunity*. - 2014b. – V. 38. – P. 192–201.
168. Coe, C.L. Prenatal influences on neuroimmune set points in infancy / C.L. Coe, G.R. Lubach // *Annals of the New York Academy Science*. - 2000. - V. 917. - P. 468 – 477.
169. Cole, S.W. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment / S.W. Cole, A.S. Nagaraja, S.K. Lutgendorf, P.A. Green, A.K. Sood // *Nature Reviews Cancer*. - 2015. – V. 15. – P. 563–572.
170. Coleman, L.G. Microglial depletion and repopulation in brain slice culture normalizes sensitized proinflammatory signaling / L.G. Coleman, J. Zou, F.T. Crews // *J. Neuroinflammation*. – 2020. – V. 17. – P. 27.
171. Cone, R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system / Cone, R.D. // *Nature Neuroscience*. - 2005. - V. 8. - P. 571-578.
172. Copeland, W.E. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood /W.E. Copeland, D. Wolke, S.T. Lereya // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2014. – V.111(21). – P. 7570–7575.
173. Copertaro, A. Low perceived social support is associated with CD8+CD57+ lymphocyte expansion and increased TNF-alpha levels / A. Copertaro, M. Bracci, N. Manzella // *Biomedical Research International*. – 2014. – V.63. – P. 57-84.
174. Costanza, M. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology / M. Costanza, N. Binart, L. Steinman, R. Pedotti // *Autoimmunity Reviews*. – 2015. – V. 14 (3). – P. 223—230.
175. Couraud, P.O. Blood-brain barrier and immunity / P.O. Couraud // *J. Ann. Rech. Vet*. - 1992. - V. 23 (3). - P. 325-329.

176. Cross, R.J. Immunologic disparity in the hypopituitary dwarf mouse / R.J. Cross, J.S. Bryson, T.L. Roszman // *Journal of Immunology*. - 1992. - V. 148. - P. 1347-1352.
177. Csaba, G. Influence of perinatal stress on the hormone content in immune cells of adult rats: dominance of ACTH / G. Csaba, K. Tekes, E. Pallinger // *Hormone and Metabolic Research*. - 2009. - V. 41. - P. 617-620.
178. Cunningham, E.T. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues / E.T. Cunningham, E.B. De Souza // *Immunology Today*. – 1993. – V.14. – P.171–176.
179. Dantzer, R. Cytokines and sickness behavior /R. Dantzer, R.M. Bluthé, S. Laye, J.L. Bret-Dibat, P. Parnet, K.W. Kelley // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1998. – V. 840. – P.586-590.
180. Dantzer, R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain /R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R.W. Johnson, K.W. Kelley // *Nature Reviews Neuroscience*. - 2008.- V. 9 (1) - P. 46-56.
181. Dantzer, R. How do cytokines say hello to the brain? Neural versus humoral mediation / R. Dantzer // *European Cytokine Network*. – 1994. – V. 5(3). – P. 271-273.
182. Dantzer, R. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? / R. Dantzer, J.P. Kohnsman // *J. Autonomic Neuroscience*. – 2000. – V. 1 (3). – P. 60—65.
183. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa / R. Dantzer // *Physiology Reviews*. – 2018. – V. 98(1). – P. 477-504.

184. Dantzer, R. Relationships between the brain and the immune system / R. Dantzer, E.E. Wollman // *J. Soc. Biol.* - 2003. - V.197 (2). - P. 81-88.
185. De Bruijn, M.F. Hematopoietic stem cells localize to the endothelial cell layer in the midgestation mouse aorta / M.F. De Bruijn, X. Ma, C. Robin // *Immunity*. - 2002. - V. 16. - P. 673-783.
186. De Vito, P. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P.De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen, P. Luly, F.B. Davis, P.J. Davis // *Thyroid*. – 2011. – V. 21(8). – P. 879—890.
187. Dixit, V.D. Gonadotropin-releasing hormone attenuates pregnancy-associated thymic involuyion and modulates the expression of antiproliferative gene product prohibitin / V.D. Dixit, R. Sridaran, M.A. Edmonsond // *Endocrinology*. - 2003. - V. 144. - P. 1496 – 1505.
188. Dmitrzak-Weglarz, M. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population / M. Dmitrzak-Weglarz, M. Skibinska, A. Slopian, A. Szczepankiewicz, F. Rybakowski, L. Kramer, J. Hauser, A. Rajewski // *Psychiatry Genetic*. – 2007. – V.17. – P. 245-246.
189. Dmitrzak-Weglarz, M. The study of candidate genes related to the neurodevelopmental hypothesis of anorexia nervosa: classical association study versus decision tree / M. Dmitrzak-Weglarz, J. Moczko, M. Skibinska, A. Slopian, M. Tyszkiewicz, J. Pawlak, D. Zaremba, A. Szczepankiewicz, A. Rajewski, J. Hauser // *Psychiatry Research*. – 2013. – V. 206(1). – P. 117-21.
190. Dorshkind, K. The role of prolactin, growth hormone, insulin-like factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency / K. Dorshkind, N.D. Horseman // *Endocrinology Reviews*. - 2000. - V. 21. - P. 292-312.

191. Dotti, G. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells /G. Dotti, S. Gottschalk, B. Savoldo, M.K. Brenner // Immunology Reviews. - 2014. - V. 257(1). - P. 107–126.
192. Dringenberg, T. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex /T. Dringenberg, M. Schwitalla, M. Haase // Hormone and Metabolic Research. – 2013. – V. 45(2). – P. 81-85.
193. Dunn, A.J. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin / A.J. Dunn // Brain Research Bulletin. – 1993. – V.29. – P. 807-812.
194. Elenkov, I.J. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being / I.J. Elenkov, D.G. Iezzoni, A. Daly, A.G. Harris, G.P. Chrousos // Neuroimmunomodulation. - 2005.- V.12 (5).- P. 255-269.
195. Elenkov, I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance / I.J. Elenkov // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2004. – V. 1024. – P. 138–146.
196. Elenkov, I.J. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being / I.J. Elenkov // Neurochemistry International. – 2008. – V. 52(1—2). - P. 40—51.
197. Eskandari, F. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases / F. Eskandari, J.I. Webster, E.M. Sternberg // Arthritis Research Therapy. – 2003. – V. 5. – P. 251–265.
198. Fabris, N. Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction / N. Fabris, E. Mocchegiani, M. Provinciali // Hormone Research. - 1995. - V. 43. - P. 29-38.

199. Falke, P. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia / P. Falke, A.M. Elneihoum, K. Ohlsson // *Cerebrovascular Diseases*. – 2000. – V. 10(2). – P.97-101.
200. Farookhi, R. Modulation by neonatal thymectomy of the reproductive axis in male and female rats during development /R. Farookhi, E. Wesolowski, J.M. Trasler // *Biology of Reproduction*. - 1988. - V. 38. - P. 91-99.
201. Farooqi, I.S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity / I.S. Farooqi, S. O’Rahilly // *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. - 2008. - V. 4. - P. 569 – 577.
202. Filiano, A.J. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain? / A.J. Filiano, S.P. Gadani, J. Kipnis // *Nature Review Neuroscience*. – 2017. – V. 18. – P. 375–384.
203. Filiano, A.J. Unexpected role of interferon gamma in regulating neuronal connectivity and social behavior / A.J. Filiano, Y. Xu, N.J. Tustison, R.L. Marsh, W. Baker, I. Smirnov, C.C. Overall, S.P. Gadani et al. // *Nature*. – 2016. – V. 535. - P. 425–429.
204. Fowden, A.L. Endocrine mechanisms of intrauterine programming / A.L. Fowden, A.J. Forhead // *Reproduction*. - 2004. - V. 127. - P. 515-526.
205. Franchimont, D. Effects of dexamethasone on the profile of cytokine secretion in human whole blood cell cultures /D. Franchimont, E. Louis, W. Dewe, H. Martens, Y. Vrindts-Gevaert, D. de Groote, J. Belaiche, V. Greenen // *Regl. Pept.* –1998. – V.73. – P.59-65.
206. Franchimont, D. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes /D. Franchimont, J. Galon, M. Gadina, R.Visconti, Y-J. Zhou, M. Aringer, D.M. Frucht, G.P. Chrousos, J.J. O’Shea // *Journal of Immunology*.– 2000. – V. 164. – P.1768-1774.

207. Fuster-Matanzo, A. Role of Neuroinflammation in Adult Neurogenesis and Alzheimer Disease: Therapeutic Approaches / A. Fuster-Matanzo // *Mediators of Inflammation*. - 2013. – P. 1–9.
208. Galinowski, A. Neuro-psycho-immunology: the influence of aging on the biological mechanisms of stress, anxiety and depression / A. Galinowski // *Encephale*. – 2006. – V. 32. – P. 1112—1114.
209. Galoyan, A. Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules / A. Galoyan // *Journal of Neurochemistry Research*. - 2000. – V. 9-10 (25). - P. 1343-1355.
210. Gao, J. Mechanism of Action of IL-7 and Its Potential Applications and Limitations in Cancer Immunotherapy / J. Gao, L. Zhao, Y.Y. Wan, B. Zhu // *International Journal of Molecular Science*. – 2015. – V. 16(5). – P. 10267-10280.
211. Garcia, L. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice / L. Garcia, L. Hinojosa, R. Domingue // *Neuroimmunomodulation*. - 2005. - V. 12. - P. 314-320.
212. Glaser, R. Stress-induced immune dysfunction: Implications for health / R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser // *Nature Review Immunology*. – 2005. – V.5. – P.243–251.
213. Goehler, L.E. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway / L.E. Goehler, R.P. Gaykema, M.K. Hansen, K. Anderson, S.F. Maier, L.R. Wakins // *Autonomic Neuroscience*. – 2000. – V. 85. – P.49-59.
214. Gonzalez, B. Endogenously elevated androgens alter the developmental programming of the hypothalamic-pituitary axis in male mice / B. Gonzalez, L.D.

- Ratner, N.P. Di Giorgio // *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2011. - V. 332. - P. 78-87
215. Gorski, R.A. Sexual differentiation of the brain: a model for drug-induced alterations of the reproductive system / R.A. Gorski // *Environ Health Perspect.* - 1986. - V. 70. - P. 163-175.
216. Goshen, I. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes / I. Goshen // *Psychoneuroendocrinology*. - 2007. - № 8–10 (32). – P. 1106–1115.
217. Goshen, I. Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses / I. Goshen, R. Yirmiya // *Frontiers in Neuroendocrinology*. - 2009. - № 1 (30). – P. 30–45.
218. Goulding, N.J. Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic inflammation /N.J. Goulding, H.S. Euzger, S.K. Butt, M. Perretti // *Inflammatory Research*.– 1998. – V.47. – P.158- 165.
219. Goya, R.G. Glucocorticoid-induced apoptosis in lymphoid organs is associated with a delayed increase in circulating deoxyribonucleic acid / R.G. Goya, G.M. Console, O.M. Spinelli // *Apoptosis*. - 2003. - V. 8. - P.171-177.
220. Goya, R.G. Thymulin and the neuroendocrine system / R.G. Goya, O.A. Brown, J.M. Pleau, M. Dardenne // *Peptides*. - 2004. - V. 25. - P. 139-142.
221. Goya, R.G. Thymulin gene therapy prevents the reduction in circulating gonadotropins induced by thymulin deficiency in mice /R.G. Goya, P.C. Reggiani, S.M. Vesenbeckh // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. - 2007. - V. 293. - P. 182-187.
222. Grayson, B.E. Changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet / B.E.

- Grayson, P.R. Levasseur, S.M. Williams // *Endocrinology*. - 2010. - V. 15. - P. 1622-1632.
223. Groot, J. Hypothalamic control of anterior pituitary gland and blood lymphocytes / J. Groot, G. Harris // *Journal of Physiology*. - 1950. - V. 111. - P. 335—346.
224. Gruol, D.L. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS / D.L. Gruol // *Neuropharmacology*. - 2015. - V. 96. - P. 42—54.
225. Gutsol, A.A. Dexamethasone effects on activation and proliferation of immune memory T cells / A.A. Gutsol, N.A. Sokhonevich, V.I. Seledtsov // *Bull Exp. Biol. Med.* - 2013. - V. 155(4). - P. 474-476.
226. Haapakoski, R. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski, J. Mathieu, K.P. Ebmeier, H. Alenius, M. Kivimäki // *Brain Behavioral Immunity*. - 2015. - V. 49. - P. 206–215.
227. Hall, K.T. Human CD100, a novel leukocyte semaphorin that promotes B-cell aggregation and differentiation / K.T. Hall, L. Boumsell, J.L. Schultze, V.A. Boussiotis, D.M. Dorfman, A.A. Cardoso, A. Bensussan, L.M. Nadler, G.J. Freeman // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. - 1996. - V. 93(21). - P. 11780–11785.
228. Hart, M.N. CNS antigen presentation / M.N. Hart, Z. Fabry // *Journal of Trends Neuroscience*. - 1995. - V.11. - P. 475-481.
229. Hasle, H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures / H. Hasle // *British Journal of Haematology*. - 2014. - V. 166(1). - P. 23-33.



230. He, Y.Y. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases /Y.Y. He,X.Y. Zhang,W.H. Yung,J.N. Zhu, J.J. Wang// Molecular Neurobiology. - 2013.- V. 48.- P. 783–793.
231. Heneka, M.T. Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease: Innate Immune Activation in AD / M.T. Heneka // Brain Pathology. - 2017. - № 2 (27). – P. 220–222.
232. Herkenham, M. Contributions of the adaptive immune system to mood regulation: mechanisms and pathways of neuroimmune interactions / M. Herkenham, S.L. Kigar // Progress of Neuro-Psychopharmacology. – 2017. – V. – 79. – P. 49–57.
233. Homberg, J.R. The serotonin\_BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology /J.R. Homberg, R. Molteni, F. Calabrese, M.A. Riva// Neuroscience Biobehavioral Reviews. - 2014.- V. 43.- P.35–47.
234. Hopkins, S.J. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration / S.J. Hopkins//Acta Biomed. - 2007.- V.78 (1). - P. 231-247.
235. Huang, G.J. The role of 5-HT1A receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids /G.J. Huang, J. Herbert // Neuroscience. - 2005.- V.135.- P. 803-813.
236. Huftberger, R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity / R. Huftberger //Front Immunology. – 2015. – V. 6. – P. 206.
237. Ilchibaeva, T.V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression / T.V. Ilchibaeva, E.M. Kondaurova, A.S. Tsybko, R.V. Kozhemyakina, N.K. Popova, V.S. Naumenko // Behavioral Brain Research. - 2015.- V.290.- P.45–50.
238. Ilchibaeva, T.V. Glial cell line-derived neurotrophic factor in genetically defined fear-induced aggression / T.V. Ilchibaeva, A.S. Tsybko, R.V.

- Kozhemyakina, N.K. Popova, V.S. Naumenko // *European Journal of Neuroscience*. – 2016. – V. 44. – P. 2467–2473.
239. Iwasa, T. Effect of immune stress on body weight regulation is altered by ovariectomy in female rats / T. Iwasa, T. Matsuzaki, R. Kinouchi, G. Gereltsetseg, M. Murakami, H. Nakazawa // *Journal of Reproduction Immunology*. – 2011. – V. 8. – P. 18.
240. Izvolskaia, M.S. Disruptions in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in rat offspring following prenatal maternal exposure to Lipopolysaccharide / M.S. Izvolskaia, V.S. Sharova, S.N. Voronova, L.A. Zakharova, Y. Tillet // *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. - 2016. - T. 19(2). - P. 198-205.
241. Jacobson, J.D. Gonadotropin-releasing hormone and G proteins: potentials roles in autoimmunity / J.D. Jacobson // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. - 2000. - V.917. - P. 809-818.
242. Jacobson, J.D. Immunomodulatory actions of gonadadl steroids may be mediated by gonadotropin-releasing hormone / J.D. Jacobson, M.A. Ansari // *Endocrinology*. - 2004. - V. 145. - P. 330-336.
243. Jaremka, L.M. Attachment anxiety is linked to alterations in cortisol production and cellular immunity /L.M. Jaremka, R. Glaser, T.J. Loving // *Psychological Science*. – 2013. – V.24(3). – P. 272–279.
244. Jin, X. Glucocorticoids inhibit the innate immune system of human corneal fibroblast through their suppression of toll-like receptors / X. Jin, Q. Qin, L. Tu // *Molecular Vision*. – 2009. – V.15. – P. 2435–2441.
245. John, G.R. IL-1-regulated responses in astrocytes: relevance to injury and recovery / John G.R., Lee S.C., X. Song, M. Riviaccio, C.F. Brosnan // *Glia*. – 2005. – V. 49(2). – P.161-176.

246. Kalliomaki, M. Prolactin-releasing peptide affects pain, allodynia and autonomic reflexes through medullary mechanisms /M. Kalliomaki, A. Pertovara, A. Brandt, H. Wei, P. Pietila, J. Kalmari, M. Xu, E. Kalso, P. Panula // *Neuropharmacology*. – 2004. – V. 46 (3). – P.412–424.
247. Kappelmann, N. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions / N. Kappelmann, G. Lewis, R. Dantzer // *Molecular Psychiatry*. - 2018. - V.23. - P. 335–343.
248. Kelley, K.W. Protein hormones and immunity / K.W. Kelley, D.A. Weigent, R. Kooijman // *Brain Behavior and Immunity*. - 2007. - V. 21. - P 384-392.
249. Kemeny, M.E. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression / M.E. Kemeny, M. Schedlowski // *Brain Behavior and Immunity*. – 2007. – V. 21 (8). – P. 1009—18.
250. Kenney, M.J. Autonomic nervous system and immune system interactions / M.J. Kenney, C.K. Ganta // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – V. 4(3). – P. 1177-1200.
251. Khan, M.M. Estrogen regulation of spine density and excitatory synapses in rat prefrontal and somatosensory cerebral cortex /M.M. Khan, K.M. Dhandapani, Q.G. Zhang, D.W. Brann // *Steroids*. – 2013. – V.78 (6). – P. 614–623.
252. Kipnis, J. Pro-cognitive properties of T cells / J. Kipnis, S. Gadani, N.C. Derecki // *Nature Reviews Immunology*. – 2012. – V. 12. – P.663–669.
253. Klein, A.B. Changes in 5-HT<sub>2A</sub>-mediated behavior and 5-HT<sub>2A</sub>- and 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding and expression in conditional brain-derived neurotrophic

- factor knockout mice /A.B. Klein, M.A. Santini, S. Aznar, G.M. Knudsen, M. Rios// *Neuroscience*. - 2010.- V. 169.- P.1007–1016.
254. Lanni, C. The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders / C. Lanni, S. Stanga, M. Racchi, S. Govoni // *Current Pharmaceutical Design*. - 2010. - V. 16. - P. 698–717.
255. Lee, J.K. Estrogen and the Male. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* / J.K. Lee // J. Imperato-McGinley. -USA: Elsevier Inc. - 2004. - P. 29–34.
256. Leonard, B. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression / B. Leonard, M. Maes // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 2012. - V. 36(2). - P. 764-785.
257. Leonard, B.E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressant / B.E. Leonard // *Prog Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry*. - 2014. - V. 201448. - P. 261–267
258. Li, Li. Endogenous interferon directly regulates neural precursors in the non-inflammatory brain/ Li Li, T. L. Walker, Y. Zhang, E.W. Mackay, P.F. Bartlett// *The Journal of Neuroscience*. – 2010. – V. 30(27). – P.9038 –9050.
259. Li, X. Multiple faces of BDNF in cocaine addiction /X. Li, M.E. Wolf // *Behavioral Brain Research*. - 2015.- V. 279.- P. 240–254.
260. Libman-Sokolowska, M. BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia /M. Libman-Sokolowska, E. Drozdowicz, T. Nasierowski // *Psychiatria Polska*. - 2015.- V. 49.- P.1149–1158.
261. Liesz, A. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies /A. Liesz, X. Hu, C. Kleinschnitz, H. Offner // *Stroke*. – 2015. –V. 46(5). – P. 1422—1430.

262. Lin, J. The role of IL-7 in Immunity and Cancer / J. Lin, Z. Zhu, H. Xiao, M.R. Wakefield, V.A. Ding, Q. Bai, Y. Fang // *Anticancer Research*. – 2017. – V. 37(3). – P. 963-967.
263. Liu , X. Microglia and CNS Interleukin-1: Beyond Immunological Concepts / X. Liu , N. Quan // *Front Neurology*. – 2018. – V. 23(9). – P. 8.
264. Liu, C.H. Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression / C.H. Liu, M.H. Yang, G.Z. Zhang, X.X. Wang, B. Li, M. Li, M. Woelfer, M. Walter, L. Wang // *Journal of Neuroinflammation*. - 2020. - V.17(1). - P.54.
265. Lotrich, F.E. Inflammatory cytokine-associated depression / F.E. Lotrich // *Brain Research*. – 2015. – V. 617. – P.113—125.
266. Mann, V. The antioxidant effect of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis in vitro /V. Mann, C. Huber, G. Kogianni, F. Collins, B. Noble // *Bone*. – 2007. – V. 40 (3). – P. 674–684.
267. Markova, E. Neuroleptic effect in aggressive mice after the transplantation of immune cells treated in vitro with chlorpromazine / E. Markova, M. Knyazheva, T. Shushpanova // *European Psychiatry*. - 2016. - T.33. - № S. – P. S263.
268. Markova, E. The Role of IL-1 in the Cytokine Network of the Body: from Gene Expression to Biological Effects. *Advances in Genetics Research* / E. Markova, V. Kozlov // Nova Science Publishers, Inc, USA. - 2013. – V. 10. - P.1-29.
269. Markova, E.V. Effect of transplantation of immunocompetent cell on oriental and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals / E.V. Markova, V.V. Abramov, N.A. Korotkova, V.A. Kozlov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2006.- V.142.- N.3.- P.338-340.

270. Markova, E.V. Regulation of the Behavior Reactions by the Immune Cells Transplantation / E.V. Markova, V.V. Abramov, V.A. Kozlov // Clinical and Investigative Medicine. - 2004. - V. 27. - № 4. - 729 AM. - P. 50-53 (817).
271. Markova, E.V. Regulation of the behavior reactions by the immune cells transplantation / E.V. Markova, V.V. Abramov, V.A. Kozlov / Annual of the 2nd European Congress of Immunology, Berlin. - 2009. - p.552.
272. Markova, E.V. The interdependence of behavior and immunity: The capability of immunocompetent cells to transfer the features of behavior / E.V. Markova, V.V. Abramov, V.A. Kozlov // Annual of the 9-th International Meeting of Psychoneuroimmunology Research Society. - 2002.
273. Markova, E.V. Immunomorphological characteristics of animals with different levels of orientation and exploratory behavior / E.V. Markova, T.G. Chernova, P.N. Fillimonov, N.A. Korotkova, V.V. Abramov, V.A. Kozlov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2004. - T.138. - N.4. - P.415-417.
274. Markova, E.V. Dependence of behavior reaction on the initial immune state in mice / E.V. Markova, N.Yu. Gromykhina, V.A. Kozlov, V.V. Abramov // Annual of the International Congress ISNIM – 99. - 1999. - P. 58.
275. Markova, E.V. The peculiarities of the immune status in mice with different level of behavioral reaction / E.V. Markova, N.Yu. Gromykhina, V.A. Kozlov, V.V. Abramov // Russian Journal of Immunology. - 2000. - V.5. - N.1. - P. 89-95.
276. Markova, E.V. Parameters of cell immune response in Wistar and OXYS rats and their behavior in the open field test / E.V. Markova, L.A. Obukhova, N.G. Kolosova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2003. - T. 136. - № 6. – P. 588-590.
277. Markova, E. Perspectives of the cells therapy in the treatment of drug abuse / E. Markova, V. Kozlov // European Psychiatry. - 2015. - T. 30. - № S1. – P. 1567.

278. Markova, E.V. Mechanisms of neuroimmune interactions in realization of behavioral reactions / E.V. Markova // Krasnoyarsk Research and Innovation Center. – 2012. – P. 236.
279. Markova, E.V. Immune cells functioning features in individuals with aggressive – and depressive – like behaviors/ E.V. Markova, M.A. Knyazheva, T.V. Rumina, V.A. Kozlov // In the world of scientific discoveries. – 2014. – V. 8 (56). – P.131-148.
280. Markova, E.V. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior /E.V. Markova, M.A. Knyazeva, V.A. Kozlov // Applied and Fundamental Studies. Proceedings of the 1st International Academic Conference. Edited by Yan Maximov. - 2012. – P. 21-27.
281. Markova, E.V. Effect of transplantation of splenic lymphoid cells on functional activity of the immune and nervous system in experimental animals / E.V. Markova, V.V. Abramov, T.G. Ryabicheva, V.A. Kozlov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – V. 147 (4). – P. 453-457.
282. Masi, G. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression /G. Masi, P. Brovedani // CNS Drugs. - 2011.-V.25 (11). - P. 913-932.
283. Matsuwaki, T. Interleukin-1 $\beta$  induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis is dependent on interleukin-1 receptors on non-hematopoietic cells / T. Matsuwaki, A. Eskilsson, U. Kugelberg, J.I. Jönsson, A. Blomqvist // Brain Behavior and Immunity. – 2014. – V. 40. – P. 166-73.
284. McCusker, R.H. Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior / R.H. McCusker, K.W. Kelley //Journal of Experimental Biology. – 2013. - V. 216. - P. 84-98.

285. McEwen, B.S. Allostasis and allostatic load /B.S. McEwen, J.C. Wingfield // Encyclopedia of stress (second edition). Ed. by G. Fink. – USA; Academic Press. – 2007. – P. 135-141.
286. Morale, M.C. Blockade of central and peripheral luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors in neonatal rats with a potent LHRH-antagonist inhibits the morphofunctional development of the thymus and maturation of the cell-mediated and humoral immune responses / M.C. Morale, N. Batticane, G. Bartoloni // Endocrinology. - 1991. - V. 128. - P. 1073-1085.
287. Moyle, M. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches / M. Moyle, F. Cevikbas, J.L. Harden, E. Guttman-Yassky // Experimental Dermatology. – 2019. – V. 28(7). - P. 756-768.
288. Myers, B. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress / B. Myers, J.M. McKlveen, J.P. Herman // Front. Neuroendocrinology. – 2014. – V. 35(2). – P. 180-196.
289. Nagai, A. Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neuros, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture / A. Nagai, E. Nakagawa // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. - 2001. – V. 4(60). - P. 386-392.
290. Nguyen, A.D. Adrenal androgens in humans and nonhuman primates: production, zonation and regulation /A.D. Nguyen, A.J. Conley // Endocrinology Reviews. – 2008. – V. 13. – P. 33-54.
291. Nguyen, K.Q. Impaired TrkB signaling Underlies reduced BDNF-mediated trophic support of striatal neurons in the R6/2 mouse model of Huntington's disease /K.Q. Nguyen, V.V. Rymar, A.F. Sadikot // Frontiers of Cellular Neuroscience. - 2016. - V.10.



292. Nguyen, V. Interleukin-7 and Immunosenescence // V. Nguyen, A. Mendelsohn, J.W. Larrick // *Journal of Immunology Research*. – 2017. – V. 2017. – id4807853.
293. Nusslock, R. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis / R. Nusslock, G.E. Miller // *Biology Psychiatry*. – 2016. – V. 80(1). – P. 23-32.
294. Nutma, E. Neuroimmunology – the past, present and future / E. Nutma, H. Willison, G. Martino, S. Amor // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2019. – V. 197(3). – P. 278–293.
295. O'Connor, T.M. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia / T.M. O'Connor, D.J. O'Halloran, F. Shanahan // *Quarterly Journal of Medicine*. – 2000. – V.93. – P.323-333.
296. Okuno, T. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis / T. Okuno, Y. Nakatsuji, A. Kumanogoh // *Review FEBS letters*. – 2011. – P. 3829—3835.
297. Olsen, N.J. Effects of androgens on T and B lymphocyte development / N.J. Olsen, W.J. Kovacs // *Immunology Research*. - 2001. - V. 23. - P. 281-288.
298. Olsen, N.J. Gonadal Steroids and Immunity / N.J. Olsen, W.J. Kovacs // *Endocrinology Reviews*. - 1996. - V. 17. - P. 369-384.
299. Oosterhof, N. Immune cell dynamics in the CNS: Learning from the zebrafish / N. Oosterhof, E. Boddeke, T.J. Van Ham // *Glia*. – 2015. – V. 63(5). – P. 719 —735.
300. Padgett, DA. Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice / D.A. Padgett, P.T. Marucha, J.F. Sheridan // *Brain Behavior and Immunity*. – 1998. – V. 12(1). – P. 64–73.

301. Paillard, T. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review / T. Paillard, Y. Rolland, P. De Souto Barreto // *Journal of Clinical Neurology*. - 2015.- V. 11.- P. 212–219.
302. Passweg, J.R. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, C. Bonini, S. Cesaro, P. Dreger, R.F. Duarte, C. Dufour, J. Kuball, D. Farge-Bancel, A. Gennery, N. Kröger, F. Lanza, A. Nagler, A. Sureda, M. Mohty // *Bone Marrow Transplant*. – 2014. – V. 51(6). – P. 786–792.
303. Passweg, J.R. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually/ J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, C. Bonini, S. Cesaro, P. Dreger, R.F. Duarte, C. Dufour, J. Kuball, D. Farge-Bancel, A. Gennery, N. Kröger, F. Lanza, A. Nagler, A. Sureda, M. Mohty // *Bone Marrow Transplant*. – 2016. – V.51(6). – P.786-792.
304. Patapoutian, A. Trk receptors: mediators of neurotrophin action / A. Patapoutian, L.F. Reichardt// *Current Opinion in Neurobiology*. - 2001.- V.11(3). - P. 272-280.
305. Penkowa, M. IL-6 deficiency leads to reduced metallothionein- I + II expression and increased oxidative stress in the brain stem after 6-aminonicotinamide treatment / M. Penkowa, J. Hidalgo // *Journal of Experimental Neurology*. – 2000. – V. 163(1). – P. 72—84.
306. Pereira Suarez, A.L. Prolactin in inflammatory response / A.L. Pereira Suarez, G. López-Rincón, P.A. Martínez Neri, C. Estrada-Chávez // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. - 2015. – V. 846. – P. 243–264.
307. Petersdorf, E.W. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation / E.W. Petersdorf // *Best Practice Research of Clinical Haematology*. – 2007. – Vol. 20. – P. 155–170.

308. Petitto, J.M. Association of genetic differences in social behavior and cellular immune responsiveness: effects of social experience /J.M. Petitto, D.T. Lysle, J.L. Gariepy, M.H. Lewis // *Brain Behavior and Immunity*. — 1994. – V. 8 (2). – P. 111-122.
309. Petitto, J.M. Behavioral genetics and immunity / J.M. Petitto // *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.). — San Diego (Ca): Elsevier Academic Press / Ed. Ader R et al. – 2001. – V. 2. – P. 173-186.
310. Pham, K. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSANCAM expression in adult rat dentate gyrus /K. Pham, J. Nacher, P.R. Hof, B.S. McEwen // *European Journal of Neuroscience*. - 2003.-V.17.- P. 879-886.
311. Pinoli, M. Dopaminergic Regulation of Innate Immunity: a Review / M. Pinoli, F. Marino, M. Cosentino // *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. – 2017. – V. 12(4). – P. 602-623.
312. Pitts, E.G. Prefrontal cortical BDNF: A regulatory key in cocaine- and food-reinforced behaviors /E.G. Pitts, J.R. Taylor, S.L. Gourley // *Neurobiology Diseases*. - 2016.- V. 91.- P. 326–335.
313. Popova, N.K. Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem / N.K. Popova, Naumenko V.S. // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. - 2019.- V.23(3). - P. 227-237.
314. Poveschenko, A.F. Cytokine Gene Expression in Cerebral Hemispheres and Behavioral Reactions of (CBA× C57Bl) F1 Mice / A.F. Poveschenko, E.V. Markova, N.A. Korotkova, E.V. Yakushenko, V.V. Abramov, V.A. Kozlov // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2002. – V. 133 (1). – P. 65-67.
315. Provinciali, M. Models and mechanisms of neuroendocrine-immune interactions during ontogeny / M. Provinciali, N. Fabris // *Advances in Neuroimmunology*. - 1991. - V. 1. - P. 124-138.

316. Pruett, S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation / S.B. Pruett // *Journal of International Immunopharmacology*. – 2001. – V. 1(3). – P. 507—520.
317. Quan, N. Brain-immune communication pathways / N. Quan, W. A. Banks // *Brain, Behavior, and Immunity*. - 2007.- V. 21 (6). - P. 727-735.
318. Raap, U. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases / U. Raap, A. Kapp // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – V. 5(5). – P. 419—424.
319. Redelman, D. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network / D. Redelman, L.A. Welniak, D. Taub, W.J. Murphy // *Cellular Immunology*. – 2008. – V. 252 (1–2). – P. 111–121.
320. Reyes, T.M. Prenatal manipulations reduce the proinflammatory response to a cytokine challenge in juvenile monkeys / T.M. Reyes, C.L. Coe // *Brain Research*. - 1997. - V. 769. - P. 29-35.
321. Ribases, M. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations / M. Ribases, M. Gratacos, F. Fernandez-Aranda, L. Bellodi, C. Boni, M. Anderluh, M. Cristina Cavallini, E. Cellini, D. Di Bella, S. Erzegovesi, C. Foulon, M. Gabrovsek, P. Gorwood, J. Hebebrand, A. Hinney, J. Holliday, X. Hu, A. Karwautz, A. Kipman, R. Komel, B. Nacmias, H. Remschmidt, V. Ricca, S. Sorbi, M. Tomori, G. Wagner, J. Treasure, D.A. Collier, X. Estivill // *European Journal of Human Genetic*. - 2006.- V. 13.- P. 428-434.
322. Rilett, K.C. Loss of T cells influences sex differences in behavior and brain structure / K.C. Rilett, M. Friedel, J. Ellegood, R.N. MacKenzie, J.P. Lerch, J.A. Foster // *Brain Behavior and Immunity*. – 2015. – V. 46. – P. 249–260.

323. Rios, M. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity /M. Rios, G. Fan, C. Fekete, J. Kelly, B. Bates, R. Kuehn, R.M. Lechan, R. Jaenisch // *Molecular Endocrinology*. - 2001.- V. 15. - P.1748–1757.
324. Rios, M. Severe deficits in 5-HT<sub>2A</sub>-mediated neurotransmission in BDNF conditional mutant mice /M. Rios, E.K. Lambe, R. Liu, S. Teillon, J. Liu, S. Akbarian, S. Roffler-Tarlov, R. Jaenisch, G.K. Aghajanian // *Journal of Neurobiology*. - 2006. - V. 66. - P. 408–420.
325. Robbins, P.F. Tumor re-gression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 /P.F. Robbins, R.A. Morgan, S.A. Feldman // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. - V. 29 (7). - P. 917–924.
326. Ronchetti, S. Defining the role of glucocorticoids in inflammation / S. Ronchetti, G. Migliorati, S. Bruscoli, C. Riccardi // *Clinical Science (London)*. - 2018b. – V. 132(14). – P. 1529-1543.
327. Ronchetti, S. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life / S. Ronchetti, E. Ricci, G. Migliorati, M. Gentili, C. Riccardi // *International Journal of Molecular Science*. - 2018a. – V. 19(12). – P. 4090.
328. Roper, R.J. Interacting quantitative trait loci control loss of peripheral tolerance and susceptibility to autoimmune ovarian dysgenesis after day 3 thymectomy in mice / R.J. Roper, R.Z. Ma, J.E. Biggins // *Journal of Immunology*. - 2002. - V. 169. - P. 1640-1646.
329. Rotenberg, V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions / V.S. Rotenberg // *Activitas Nervosa Superior*. - 2009. - V. 51. - N.1. - P. 12-44.
330. Rubnitz, J. Childhood Acute Myeloid Leukaemia /J. Rubnitz, H. Inaba // *British J. of Haematology*. – 2012. – V. 159(3). – P. 259-76.

331. Sabado, R.L. Dendritic cell-based immunotherapy /R.L. Sabado, S. Balan, N. Bhardwaj // Cell Research. - 2017. - V. 27(1). - P. 74–95.
332. Sacta, M.A. Glucocorticoid Signaling: An Update from a Genomic Perspective / Sacta, M.A., Y. Chinenov, I. Rogatsky // Annual Review of Physiology. – 2016. – V. 78. – P. 155-80.
333. Salim, S. Inflammation in Anxiety Elsevier / S. Salim, G. Chugh, M. Asghar // Advances of Protein Chemistry and Structural Biology. – 2012. – V. 88. – P. 1-25.
334. Samuelsson, M.K.R. P57<sup>kip2</sup>, a glucocorticoid-induced inhibitor of cell cycle progression in HeLa cells / M.K.R. Samuelsson, A. Pazirandeh, B. Davani, S. Okret //Molecular Endocrinology. – 1999. – V.13. – P.1811-1822.
335. Sarah M. Clark. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behaviour during adolescence in immune-deficient mice / Sarah M. Clark, Chloe N. Vaughn, Jennifer A. Soroka, Xin Li and Leonardo H. Tonelli // European Journal of Neuroscience – 2018. - V. 47. - P. 968–978.
336. Sarasa, M. Cardiac differentiation induce by dopamine in undifferentiated cells of early chick embryo /M. Sarasa, S. Climent // Developmental Biology. - 1991. - V. 148. - P. 243-248.
337. Savino, W. Hormonal control of T-cell development in health and disease / W. Savino, D.A. Mendes-da-Cruz, A. Lepletier, M. Dardenne // Nature Review Endocrinology. – 2016. – V. 12(2). – P. 77-89.
338. Savino, W. Control of the thymic microenvironment by growth hormone/insulin-like growth factor-I mediated circuits /W. Savino, V.de Mello-Coelho, M. Dardenne // Neuroimmunomodulation. - 1995. - V. 2. - P. 313-318.
339. Schmidt, M. Role of the CD95/CD95 ligand system in glucocorticoid-induced monocyte apoptosis /M. Schmidt, N. Lüngering, A. Lüngering, H-G.

- Pauels, K. Schulze-Osthoff, W. Domschke, T. Kucharzik // *Journal of Immunology*. – 2001. – V.166. – P.1344-1351.
340. Schroder, K. The Inflammasomes / K. Schroder, J. Tschopp // *Cell*. - 2010. - № 6 (140). – P. 821–832.
341. Schulz K.M. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development / K.M. Schulz, C.L. Sisk // *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. – 2016. – V. 70 – P. 148-158.
342. Schulze, J. Catecholamines, steroids and immune alterations in ischemic stroke and other acute diseases / J. Schulze, A. Vogelgesang, A. Dressel // *Aging Diseases*. – 2014. – V. 5(5). – P. 327—39.
343. Schwartz, M. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? / M. Schwartz, J. Kipnis, S. Rivest, A. Prat / *Journal of Neuroscience*. – 2013. – V. – 33. – P. 17587–17596.
344. Scola, G. The role of neurotrophins in bipolar disorder /G. Scola, A.C. Andreazza // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. - 2015.- V. 56.- P. 122–128.
345. Sferruzzi-Perri, A.N. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth / A.N. Sferruzzi-Perri, J.A. Owens, K.G. Prigle, C. T. Roberts // *Journal of Physiology*. - 2011. - V. 589. - P. 7-20.
346. Siegel, A. The neuroimmunological basis of behavior and mental disorders / A. Siegel, S.S. Zalcman // Springer Science and Business Media LLC, 2009. - 438 p.
347. Sitte, N. Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation in vivo / N. Sitte, M. Busch, S.A. Mousa, D. Labuz, H. Rittner, C. Gore // *Journal of Neuroimmunology*. - 2007. – V. 183(1). – P. 133—145.

348. Slavin, S. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases / S. Slavin, A. Nagler, E. Naparstek // *Blood*. – 1998. – V. 91. – P. 756–763.
349. Slotkin, T.A. Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids / T.A. Slotkin, J. Zhang, E.C. McCook // *Developmental Brain Research*. - 1998. - V. 111. - P. 11-24.
350. Smith, S.M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress / S.M. Smith, W.W. Vale // *Dialogues Clinical Neuroscience*. – 2006. – V.8(4). – P. 383–395.
351. Soliman F. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human / F. Soliman, C.E. Glatt, K.G. Bath, L. Levita, R.M. Jones, S.S. Pattwell, D. Jing, N. Tottenham, D. Amso, L.H. Somerville, H.U. Voss, G. Glover, D.J. Ballon, C. Liston, T. Teslovich, T. Van Kempen, F.S. Lee, B.J. Casey // *Science*. - 2010.- V. 327.- P. 863-866.
352. Sopova, K. Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies / K. Sopova, K. Gatsiou, K. Stellos, C. Laske // *Current Alzheimer Research*. - 2014.- V. 11. - P. 27–39.
353. Sotelo, J. The nervous and the immune systems: conspicuous physiological analogies / J. Sotelo // *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural and Behavioral Physiology*. – 2015. – V. 201 (2). – P. 185—194.
354. Staci, D. Bilbo and Jaclyn M. Schwarz. The Immune System and Developmental Programming of Brain and Behavior / D. Staci // *Front Neuroendocrinology*. – 2012. – V. 33(3). – P. 267–286.



355. Staples, J.E. Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations / J.E. Staples, T.A. Gasiewicz, N.C. Fiore // *Journal of Immunology*. - 1999. - V. 163. - P. 4168-4174.
356. Stavrou, S. Pediatric stress: from neuroendocrinology to contemporary disorders / S. Stavrou, N.C. Nicolaides, E. Critselis, C. Darviri, E. Charmandari, G.P. Chrousos // *European Journal of Clinic Investigations*. – 2017. – V. 47(3). – P. 262-269.
357. Stevenson, J.R. Effects of corticosterone on responses of murine splenic B and T cells to phytohemagglutinin, concanavalin A, and lipopolysaccharide / J.R. Stevenson, J.A. Kreiling, R. Taylor // *Immunology Investigations*. – 1989. – V. 18. – P.951-960.
358. Storb, R. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers / R. Storb, K. Blume, M. O'Donnell // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2001. – V. 7. – P. 39–44.
359. Straub, R.H. Psychoneuroimmunology-developments in stress research / R.H. Straub, M. Cutolo // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2018. – V.168(3-4). - P.76-84.
360. Suter, T. The brain as an immune privileged site: dendritic cell of the central nervous system inhibit T cell activation / T. Suter, G. Biollaz, D. Gatto // *European Journal of Immunology*. - 2003. - V. 33(11). - P. 2998-3006.
361. Suvisaari, J.I. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review / J.I. Suvisaari, O. Mantere // *Infectious Disorders Drug Targets*. — 2013. — V. 13(1). – P. 59-70.
362. Tagegahara, N. Semaphorins: a new class of immunoregulatory molecules / N. Tagegahara, A. Kumanogoh, H. Kikutani // *Philosophical transactions of the royal society*. – 2005. – V. 360. – P.1673—1680.

363. Takaki, S. Enhanced hematopoiesis by hematopoietic progenitor cells lacking intracellular adaptor protein, LNK / S. Takaki, H. Morita, Y. Tezuka, K. Takatsu // *Journal of Experimental Medicine*. – 2002. – V. 195. – P. 151–160.
364. Takayasu, S. Involvement of nuclear factor-kB and Nurr-1 in cytokine-induced transcription of proopiomelanocortin gene in AtT20 corticotroph cells / S. Takayasu, Y. Iwasaki, T. Nigawara, M. Asai, M. Yoshida, K. Kageyama // *Neuroimmunomodulation*. – 2010. – V. 17(2). – P. 88—96.
365. Talaber, G. ACTH controls thymocyte homeostasis independent of glucocorticoids / G. Talaber, J.P. Tuckermann, S. Okret // *Faseb Journal* – 2015. – V. 29(6). – P. 2526-2534.
366. Tang, L. Sympathetic nerve activity maintains an anti-inflammatory state in adipose tissue in male mice by inhibiting TNF- $\alpha$  gene expression in macrophages /L. Tang, S. Okamoto, T. Shuichi, C. Toda, K. Takagi, T. Sato, K. Saito, S. Yokota, Y. Minokoshi // *Endocrinology*. – 2015. – V.156 (10). – P.3680-3694.
367. Tanriverdi, F. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity / F. Tanriverdi, L.F. Silveira, G.S. MacColl, P.M. Bouloux // *Journal of Endocrinology*. - 2003. - V. 176. - P. 293-304.
368. Taves, M.D. Steroid profiling reveals widespread local regulation of glucocorticoid levels during mouse development / M.D. Taves, A.W. Plumb, B.A. Sandkam, C. Ma, J.G. Van Der Gugten, D.T. Holmes, D.A. Close, N. Abraham, K.K. Soma // *Endocrinology*. – 2015. – V. 156(2). – P. 511-22.
369. Tishkina, A. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response / A. Tishkina, M. Stepanichev, I. Kudryashova, S. Freiman, M. Onufriev, N. Lazareva, N. Gulyaeva // *Behavioral Brain Research*. – 2016. – V. 304. – P. 1-10.

370. Todosenko, N.M. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids / N.M. Todosenko, Yu. A. Koroleva, O.G. Khaziakhmatova // *Genes and Cells*. – 2017. – V. 12(1). - P. 27-33.
371. Trofimov, A.N. Effects of neonatal increases in interleukin-1p levels on the formation of spatial memory in adult rats / A.N. Trofimov, O.E. Zubareva, A.S. Simbirtsev, V.M. Klimenko // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2014. – V. 44(3). – P. 359-364.
372. Turnbull, A. V. Inhibition of gonadotropin-induced testosterone secretion by the intracerebroventricular injection of interleukin-1 beta in the male rat / A. V. Turnbull, C. Rivier // *Endocrinology*. – 1997. – V. 138. – P. 1008-1013.
373. Turrin, N.P. Cytokine-cytokine interactions and the brain / N.P. Turrin, C.R. Plata-Salaman // *Brain Research Bull.* - 2000. - V. 51(1). - P. 3-9.
374. Van den Berghe, W. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6 / W. Vanden Berghe, L. Vermeulen, G. de Wilde, K. de Bosscher, E. Boone, G. Haegeman // *Biochemistry Pharmacology*. – 2000. – V. 60. – P.1185-1195.
375. Van den Broek, H.H. The influence of sex hormones on cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: a review / H.H. Van den Broek, J.G. Damoiseaux, M.H. De Baets, R.M. Huperts // *Multiple Sclerosis Journal*. - 2005. - V. 11. - P. 349-359.
376. Viveros, M.P. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenscence / M.P. Viveros, B. Fernandes, N. Guayerbas, M.D. Fuente // *Journal of Neuroimmunology*. – 2001. – V.114. – P. 80-88.
377. Walsh, J.T. T cells in the central nervous system: messengers of destruction or purveyors of protection? / J.T. Walsh, N. Watson, J. Kipnis // *Immunology*. – 2014. – V. 141(3). – P. 340—344.

378. Weissmiller, A.M. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders / A.M. Weissmiller, C. Wu // *Translational Neurodegeneration*. - 2012.- V. 1.
379. Wong, M.L. Immunological assays for understanding neuroimmune interactions /M.L. Wong, E.M. Sternberg // *Arch. Neurol.*- 2000. - V. 57 (7). - P. 948-952.
380. Xu, Y. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice / Y. Xu // *Brain, Behavior, and Immunity*. - 2016. – V. 56. - P. 175–186.
381. Yi, B. 520-d Isolation and confinement simulating a flight to Mars reveals heightened immune responses and alterations of leukocyte phenotype / B. Yi, M. Rykova, M. Feurecker // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2014. – V.40. – P. 203–210.
382. Yirmiya, R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2011. – V. 25(2). – P. 181-213.
383. Youm, Y.-H. Canonical Nlrp3 Inflammasome Links Systemic Low-Grade Inflammation to Functional Decline in Aging / Y.-H. Youm // *Cell Metabolism*. - 2013. - № 4 (18). – P. 519–532.
384. Yu-Lee, L. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses / L.Yu-Lee // *Recent Prog. Horm Res.* – 2002. – V. 57. – P. 435–455.
385. Zakharova, L. Hypothalamic control of cell-mediated immunity and of the Luteinizing Hormone-Releasing Hormone level in thymus and peripheral blood of rat fetuses / L. Zakharova, I.Y. Ermilova, V. Melnikova // *Neuroimmunomodulation*. - 2005. - V. 12. - P. 85-91.
386. Zakharova, L.A. Interactions between the reproductive and immune systems during ontogenesis: the role of GnRH, sex steroids and

immunomediators / L.A. Zakharova, M.S. Izvolskaia // Sex Steroids / Ed. Scott M/K/ Zagreb.: InTech. - 2012. - P. 341-370.

387. Zala, S.M. Genetic resistance to infection influence a male's sexual attractiveness and modulation of testosterone / S.M. Zala, B.K. Chan, S.D. Bilbo // Brain, Behavior, and Immunity. - 2008. - V. 22. - P. 381-387.
388. Zhang, Y. NLRP3 Inflammasome Mediates Chronic Mild Stress-Induced Depression in Mice via Neuroinflammation / Y. Zhang // International Journal of Neuropsychopharmacology. - 2015. - № 8 (18). – P. 6.
389. Zhang, Y. P2X7 receptor blockade protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice by decreasing the activities of inflammasome components, oxidative stress and caspase-3 / Y. Zhang // Toxicology and Applied Pharmacology. - 2014. - № 1 (281). – P. 1–10.
390. Zhang, H.X. Difference in proinflammatory cytokines produced by monocytes between patients with major depressive disorder and healthy controls / H.X. Zhang, Y.Q. Xu, Y.Y. Li, M.F. Lu, S.X. Shi, J.L. Ji, L.W. Wang // Journal of Affect Disorders. – 2018. – V. 234. – P. 305-310.
391. Zheng, G. Dexamethasone promotes tolerance in vivo by enriching CD11c<sup>lo</sup> CD40<sup>lo</sup> tolerogenic macrophages / G. Zheng, S. Zhong, Y. Geng // European Journal of Immunology. – 2013. – V. 43(1). – P. 219–227.
392. Zuccato, C. Huntington's disease / C. Zuccato, E. Cattaneo // Handb. Experimental Pharmacology. - 2014. - V. 220. - P. 357–409.
393. Zuo, Y. Inhibition of Heat Shock Protein 90 by 17-AAG Reduces Inflammation via P2X7 Receptor/NLRP3 Inflammasome Pathway and Increases Neurogenesis After Subarachnoid Hemorrhage in Mice / Y. Zuo // Frontiers in Molecular Neuroscience. - 2018. – V. 11. – P. 401.