

КОРРЕКЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДУЛИРОВАННЫМИ *IN VITRO* ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ

М.А. Княжева¹, Е.В. Серенко², Г.С. Карпович²

¹ Лаборатория нейроиммунологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск;

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

EDITING THE BEHAVIOR OF EXPERIMENTAL ANIMALS MODULATED *IN VITRO* BY IMMUNE CELLS

M.A. Knyazheva¹, E.V. Serenko², G.S. Karpovich²

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

serenko.evgeniy@mail.ru

Целью исследования является редактирование гиперактивного поведения экспериментальных животных путем трансплантации иммуноцитов с модулированной *in vitro* нейролептиком функциональной активностью. **Материалы и методы.** Экспериментальная модель: мыши-самцы (СВАхС57В1/6) F1 трехмесячного возраста с гиперактивным поведением. Иммунные клетки, *in vitro* обрабатывали хлорпромазином, вводили внутривенно сингенным реципиентам, у которых оценивались параметры поведения в тесте «открытое поле» и содержание цитокинов в головном мозге методом ИФА. **Результаты.** Трансплантация прекультивированных с нейролептиком спленоцитов у мышей-реципиентов сопровождалась снижением показателей исследовательского и моторного компоненты поведения, регистрируемых на фоне изменения содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в головном мозге.

Ключевые слова: поведение; иммунные клетки; цитокины; хлорпромазин.

The aim of the study is to edit the hyperactive behavior in experiments using immunocyte transplantation using *in vitro* modules with neuroleptic functional activity. **Materials and methods.** Experimental model: male mice (СВАхС57В1/6) F1 of three months of age with hyperactive behavior. Immune cells were treated with chlorpromazine in a test tube, injected intravenously into the recipient, in which the behavior parameters in the open field test and the cytokine content in the brain were determined by ELISA. **Results.** Transplantation of precision and neuroleptic components contained in recipient mice is accompanied by a decrease in the indices of research and motor components, as well as the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF α cytokines in the brain.

Keywords: behavior; immune cells; cytokines; chlorpromazine.

Введение. Нарушение нейроиммунного взаимодействия является существенным звеном в патогенезе поведенческих расстройств, оказывая негативное влияние на их течение. Нейролептики достаточно широко используются для коррекции психомоторного возбуждения: антипсихотическое действие указанных препаратов проявляется в достижении седативного эффекта. Однако, как и другие психоактивные вещества, они обладают рядом побочных эффектов, ограничивающих их длительное использование. Учитывая тесную функциональную взаимосвязь нервной и иммунной систем [1, 2], возможным подходом к решению проблемы коррекции поведенческих расстройств может быть использование иммунных клеток в качестве модельных объектов, поскольку установлено, что иммуноциты с определенной функциональной активностью способны направленно изменять функциональную активность центральной нервной системы, в том числе и поведенческие реакции [2–4].

Целью исследования является редактирование гиперактивного поведения экспериментальных животных путем трансплантации иммуноцитов с модулированной *in vitro* нейролептиком функциональной активностью.

Материалы и методы. Экспериментальная модель: мыши-самцы (СВАхС57В1/6) F1 трехмесячного возраста ($n = 60$) с гиперактивным типом поведения. Животных содержали в условиях лабораторного вивария по 10 особей в клетке при стандартной диете, свободном доступе к воде и нормальном световом режиме. Все эксперименты проводились в период времени с 10 до 14 часов. Параметры поведения мышей определяли в тесте «открытое поле», как это было описано ранее [4, 5]. Иммунные клетки в стерильных условиях получали из суспензии спленоцитов, обрабатывали *in vitro* хлорпромазином в течение 20 минут, трехкратно отмывали от препарата и вводили внутривенно сингенным мышам-реципиентам из расчета 15 млн/мышь. Манипуляции с контрольной группой мышей

Параметры ориентировочно-исследовательского поведения мышей-реципиентов после трансплантации иммунных клеток, прекультивированных с хлорпромазином ($M \pm SD$)

Группы животных-реципиентов	Горизонтальная двигательная активность			Вертикальная двигательная активность		
	периферическая	центральная	суммарная	свободная	с опорой на стенку	суммарная
контроль ($n = 27$)	44,0 ± 13,9	8,0 ± 4,0	52,0 ± 17,9	0,8 ± 0,2	2,2 ± 1,1	2,9 ± 1,3
опыт ($n = 27$)	20,7 ± 9,9*	0,4 ± 0,1*	21,1 ± 10,1*	0,2 ± 0,5*	0,7 ± 0,1*	1,0 ± 0,6*

Примечание. * $p < 0,01$ между контрольной и опытной группами животных.

проводились в аналогичных условиях за исключением того, что иммуноциты прекультивировали без нейрелептика. Пролиферативную активность спленоцитов оценивали стандартным методом, как это было описано ранее [2, 5]. После клеточной трансплантации у животных-реципиентов оценивались параметры ориентировочно-исследовательского поведения, количественное содержание цитокинов в лизатах головного мозга методом ИФА с использованием компонентов к цитокинам мыши производства фирмы "R&D Systems", (Великобритания), согласно инструкции фирмы производителя. Статистическая обработка результатов проводилась с применением парного критерия Манна – Уитни (компьютерная программа STATISTICA 10.0). Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования показано, что прекультивирование иммунных клеток с нейрелептиком модулирует функциональную активность клеток, проявляющуюся в снижении спонтанной пролиферативной активности ($628,9 \pm 204$ имп/мин и $144,0 \pm 47,6$ имп/мин в контрольной и опытной группах соответственно; $p < 0,05$). Трансплантация прекультивированных с нейрелептиком спленоцитов у мышей-реципиентов сопровождалась изменениями параметров ориентировочно-исследовательского поведения, проявляющимися в снижении показателей вертикальной и го-

ризонтальной двигательной активности, отражающих исследовательский и моторный компоненты поведения соответственно (табл. 1).

Указанные изменения в поведении мышей-реципиентов регистрировали на фоне следующего изменения количественного содержания цитокинов в головном мозге животных контрольной и опытной групп реципиентов соответственно: ИЛ-1 β ($82,7 \pm 37,0$ и $135,4 \pm 22,3$ пг/мл, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($688,5 \pm 101$ и $976,7 \pm 117$ пг/мл, $p < 0,01$), ФНО α ($152,5 \pm 25,3$ и $202,9 \pm 46,7$ пг/мл, $p < 0,01$). Указанные цитокины принимают участие в реализации поведенческих реакций высших позвоночных, равно как и в патогенезе поведенческих расстройств [1, 2, 6]. Изменение содержания указанных регуляторных цитокинов в центральной нервной системе может быть одним из механизмов показанного редактирования гиперактивного поведения модулированными психоактивным веществом иммунными клетками.

Заключение. Следовательно, с помощью трансплантации модулированных *in vitro* нейрелептиком иммунных клеток достигается редактирование поведения экспериментальных животных. Данный подход исключает нежелательные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме нейротропных лекарственных средств, что расширяет возможности использования последних; также, как и возможности применения клеточных технологий для воздействия на нейроиммунную функциональную взаимосвязь.

Литература

1. Ader R. Psychoneuroimmunology. *University of Chicago Press*. 2007;1:1269.
2. Маркова Е.В. Иммунная система и высшая нервная деятельность. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации и регуляции поведенческих реакций // Saarbrücken, 2012.
3. Маркова Е.В., Княжева М.А., Козлов В.А. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 49–52.
4. Markova EV, Obukhova LA, Kolosova NG. Parameters of cell immune response in Wistar and OXYS rats and their behavior in the open field test. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003;136(6):588-590.
5. Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивным и депрессивноподобным типами поведения // В мире научных открытий. – 2014. – № 8 (56). – С. 131–147.
6. Идова Г.В., Маркова Е.В., Геворгян М.М., и др. Изменения продукции цитокинов клетками селезенки мышей линии C57BL/6J при агрессии, индуцированной социальным стрессом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160. – № 11. – С. 631–634.