

О.С. Аникеева, Е.В. Маркова

ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ РЕЦИПИЕНТОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Резюме. Пластичность основных гомеостатических систем, иммунной и нейроэндокринной, позволяет организму сопротивляться действиям неблагоприятных факторов, но, тем не менее, последние могут вызывать патологические изменения или приводить к ограничению функции данных систем. В работе представлены данные, демонстрирующие отдаленные эффекты проведенной в период раннего постнатального онтогенеза трансплантации иммунных клеток с различным функциональным фенотипом на функциональную активность эндокринной системы сингенных реципиентов, оцененной по уровню нейроактивных стероидных гормонов в центральной нервной системе (ЦНС) и в сыворотке крови. Актуальность данного исследования обусловлена активным развитием клеточных технологий и их успешным использованием в терапии многих нозологических форм иммунологических, онкологических и гематологических заболеваний, что позволило значительно повысить выживаемость и качество жизни пациентов; тем не менее, при этом остаются недостаточно изученными механизмы воздействия трансплантируемых клеток на организм в целом, особенно в детском возрасте, когда идет формирование регуляторных связей основных гомеостатических систем организма, поддерживающих динамический гомеостаз, и сложно прогнозировать отдаленный эффект терапии, поскольку, даже при направленном воздействии на одну из них, влияние оказывается на взаимосвязанное функционирование всех указанных систем. Ранее нами было показано, что иммунные клетки с различной функциональной активностью, характерной для особей с активным либо пассивным типом поведения, после трансплантации, проведенной на различных этапах онтогенеза, цитокин-опосредованным образом влияют на изменение/формирование определенного нейроиммунного статуса у сингенных реципиентов, включая поведенческий фенотип. В представленном исследовании показано, что после проведенного в ювенильном периоде трехкратного введения иммунных клеток к половозрелому возрасту у сингенных реципиентов формируется определенный гормональный статус: у всех реципиентов после клеточной трансплантации уровень кортикостерона в головном мозге и его отдельных структурах, равно как и в сыворотке периферической крови, был относительно выше такового у животных, выросших без адоптивного переноса клеток; при этом наблюдалась выраженная тенденция к повышению в сыворотке крови уровня тестостерона и зарегистрирован различный уровень тестостерона в гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и фронтальной коре. Отличительные особенности центрального и периферического уровней кортикостерона и тестостерона у реципиентов после многократной трансплантации спленоцитов в отдаленном периоде половозрелости детерминированы различным функциональным фенотипом введенных иммунных клеток.

Ключевые слова: иммунные клетки, кортикостерон, тестостерон, головной мозг, периферическая кровь

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Аникеева Ольга Сергеевна

osa7.7@mail.ru

Дата поступления 27.07.2022 г.

Образец цитирования:

Аникеева О.С., Маркова Е.В. Отдаленные эффекты введения иммунных клеток на функциональную активность эндокринной системы реципиентов: экспериментальное исследование. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 184–192, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-184-192

Введение

Изучение функциональных основ общих регуляторных реакций, по сути, единой нейроиммунно-эндокринной 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. 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 [2, 3, 11, 13, 17, 18, 19]. Межсистемное взаимодействие обеспечивается совокупностью прямых и обратных связей, обусловленных как действием цитокинов, гормонов, нейропептидов и транмиттеров, продуцируемых клеточными элементами указанных систем, так и в ряде случаев межклеточным взаимодействием [5, 12, 13, 16, 18]. 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; при этом остаются недостаточно изученными 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. Ранее нами было показано, что иммунокомпетентные клетки (ИКК) с различной функциональной активностью, характерной для особей с активным либо пассивным типом поведения, после трансплантации, проведенной на различных этапах онтогенеза, цитокин-опосредованным образом влияют на изменение/формирование определенного нейроиммунного статуса у сингенных реципиентов, включая поведенческий фенотип [1, 5, 6, 7, 9, 10, 14].

Целью данной работы было изучение отдаленных эффектов проведенной в период раннего постнатального онтогенеза трансплантации иммунных клеток с различным функциональным фенотипом, на функциональную активность эндокринной системы сингенных реципиентов, оцененной по уровню нейроактивных стероидных гормонов в ЦНС и в сыворотке крови.

Материалы и методы

Исследование выполнено на мышах-самцах F1 (СВАхС57BL/6) 4–5 недельного и 3-х месячного возраста. Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, не менее 2-х недель до начала эксперимента на стандартной диете, при свободном доступе к воде и нормальном световом режиме. Исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), и правилами лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, № 267) и этического комитета НИИФКИ.

Мышам-реципиентам, начиная с 4-недельного возраста проводилась трехкратная внутривенная трансплантация спленоцитов от сингенных доноров 3-месячного возраста с оппозитными (активным — группа 1 и пассивным — группа 2) типами поведения в «открытом поле». Животным контрольной группы в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI-1640.

У реципиентов обеих групп и мышей контрольной группы по достижении половозрелого возраста проводилась сравнительная оценка уровней нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в супернатантах лизатов головного мозга и его отдельных структур (фронтальная

кора, гипоталамус, гиппокамп, стриатум) и в сыворотке периферической крови. Количественное содержание гормонов определяли методом ИФА (ELISA) с использованием специфических тест-систем Bio-Rad (Germany) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

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 (σ), 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. Для множественного сравнения показателей использовали критерий Крускала – Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами и другими исследователями было показано, что спленциты мышей F1 (СВАхС57BL/6) с оппозитными (активным и пассивным) типами поведения различны по функциональному фенотипу, включая различие по пролиферативной активности, экспрессии поверхностных рецепторов, синтезу и продукции ряда цитокинов [5, 6, 14, 20]. В настоящем исследовании установлено, что после 3-кратного введения ИКК с различным функциональным фенотипом, проведенного в ювенильном периоде, у сингенных реципиентов в отдаленном половозрелом возрасте содержание нейроактивных стероидных гормонов в ЦНС и сыворотке периферической крови достоверно различалось, равно как и отличалось от такового у контрольных мышей, которые выросли без адоптивного переноса иммунных клеток.

Показано, что у всех реципиентов после клеточной трансплантации уровень кортикостерона в головном мозге был значительно выше относительно такового в контрольной группе мышей. Количественное содержание кортикостерона в мозге различалось также между двумя группами реципиентов. Так, у реципиентов, которым многократно трансплантировали спленциты от доноров с активным типом поведения, уровень кортикостерона в мозге был выше относительно реципиентов оппозитной группы, получившей ИКК от доноров с пассивным типом поведения, за счет более высокого содержания гормона в стриатуме, фронтальной коре и гиппокампе; относительно же контрольной группы мышей — за счет его более высокого содержания в гиппокампе и стриатуме (Рисунок 1).

У сингенных реципиентов, которым неоднократно вводили иммунные клетки от доноров с пассивным типом поведения, регистрировался более высокий по сравнению с контрольной группой животных уровень кортикостерона в головном мозге, преимущественно за счет его относительно высокого содержания в гипоталамусе, при этом уровень гормона в коре мозга был ниже (Рисунок 1).

При исследовании уровня тестостерона в головном мозге половозрелых реципиентов после трансплантации спленцитов от доноров с активным типом поведения в гипоталамусе было зарегистрировано более низкое содержание гормона, в то время как в гиппокампе и фронтальной коре — более высокое относительно контрольной группы мышей без адоптивного переноса клеток. По сравнению со второй группой реципиентов, которым проводилась трансплантация ИКК от доноров с пассивным типом поведения, относительно высокий уровень тестостерона выявлен в гиппокампе и стриатуме, а относительно низкий — в гипоталамусе (Рисунок 2).

При этом уровень тестостерона в головном мозге реципиентов, достигших половозрелого возраста, после трансплантации спленцитов от доноров с пассивным типом поведения был относительно более высоким во фронтальной коре и более низким в стриатуме по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 2).

Также в настоящем исследовании установлено, что после многократной трансплантации ИКК с различным функциональным фенотипом, проведенной в ювенильном периоде, у сингенных-реципиентов в отдаленном периоде половозрелости имеются достоверные различия в уровнях и соотношениях кортикостерона и тестостерона в сыворотке периферической крови. Так, у реципиентов,

выросших в условиях 3-кратной трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения, в половозрелом возрасте относительно контрольной группы животных, не подвергавшихся введению ИКК, в сыворотке крови регистрировался более высокий уровень кортикостерона ($474,1 \pm 27,59$ и $352,49 \pm 12,67$ соответственно, $p < 0,01$), и отмечалась выраженная тенденция к повышению уровня тестостерона ($6,34 \pm 0,37$ и $7,19 \pm 0,53$ соответственно, $p = 0,064$). В группе реципиентов, которым 3-кратно вводились спленоциты от доноров с пассивным типом поведения, также наблюдался повышенный уровень кортикостерона относительно такового в контрольной группе мышей ($474,1 \pm 27,59$ и $352,49 \pm 12,67$ соответственно, $p < 0,01$), однако при этом регистрировался низкий уровень тестостерона ($4,39 \pm 0,28$ и $6,34 \pm 0,37$ соответственно, $p < 0,01$)

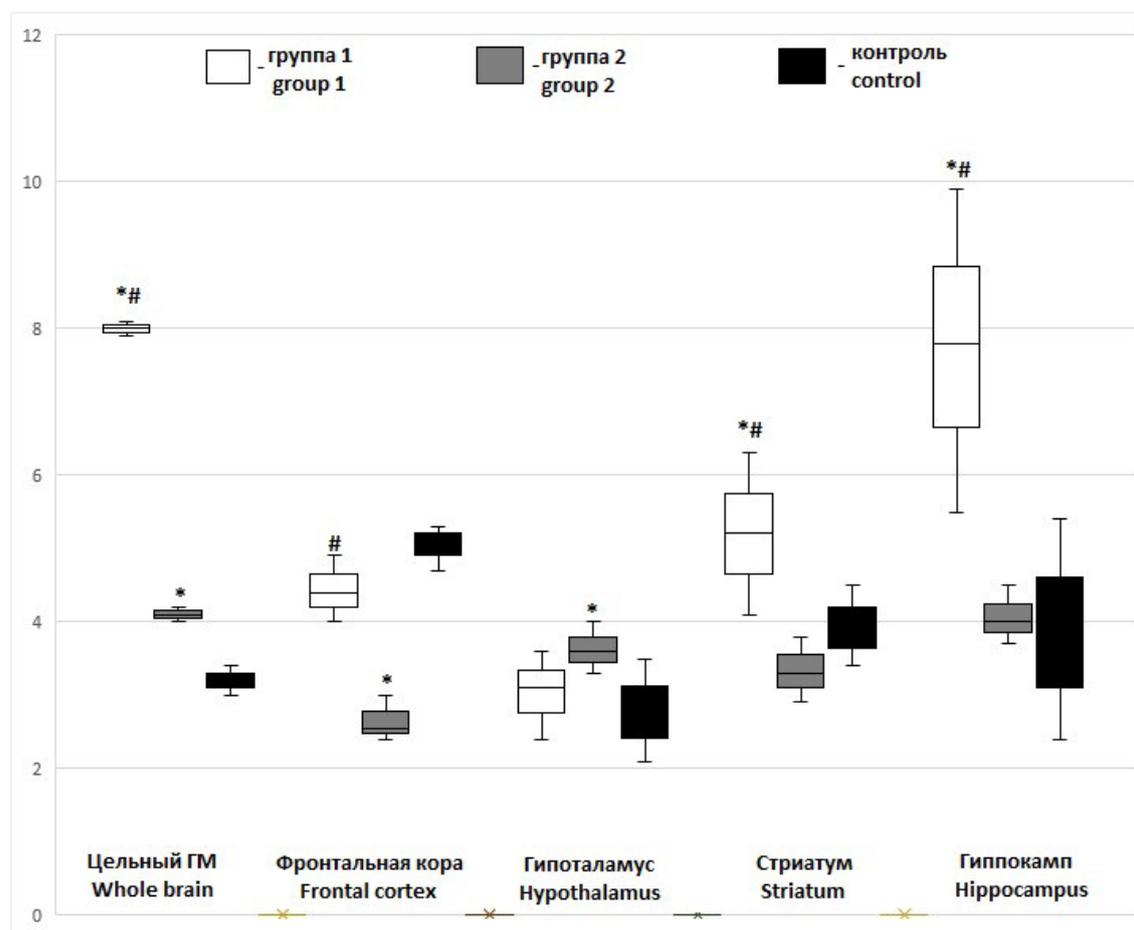


Рисунок 1. Уровень (пг/мл) кортикостерона в головном мозге и его структурах половозрелых мышей-реципиентов F1 (CBAx57Bl/6) после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

Figure 1. Level (pg/ml) of corticosterone in the brain and its structures of mature F1 (CBAx57Bl/6) recipient mice after transplantation of syngeneic splenocytes from active (group 1) and passive (group 2) donors in the juvenile period.

Примечание: результаты представлены в виде Me; 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 группы реципиентов.

Note: results are presented as Me; n=7 in each group; control — a group of mice of the appropriate age, which were injected with RPMI 1640 medium under similar experimental conditions; * — $p < 0.05$ relative to the control group, # — $p < 0.05$ relative to the second group of recipients.

Важным для физиологической адаптации является баланс гормонов, то есть индексы соотношения гормонов. В настоящем исследовании установлено, что у реципиентов после многократной трансплантации спленоцитов с функциональным фенотипом, характерным для особей с активным типом поведения, равно как и в группе мышей без адоптивного переноса ИКК, индексы соотношения кортикостерон/тестостерон сходны (66 и 56, соответственно в группах реципиентов и контроля), несмотря на вышеуказанные различия в уровнях гормонов в этих группах. В случае,

если донорами клеток выступали мыши с пассивным типом поведения, у сингенных реципиентов в отдаленном периоде половозрелости индекс соотношения указанных гормонов равнялся 110, т.е. практически на 50% превышал таковой в оппозитной группе реципиентов, равно как и в группе мышей, не подвергавшихся введению ИКК. Выявленное резкое отличие в гормональном балансе у взрослых реципиентов после трансплантации ИКК с функциональным фенотипом, характерным для особей с пассивным типом поведения, обусловлено, по всей видимости, низким уровнем тестостерона, зарегистрированным в этой группе реципиентов, и указывает с физиологической точки зрения на гормональный дисбаланс/напряжение [4, 15].

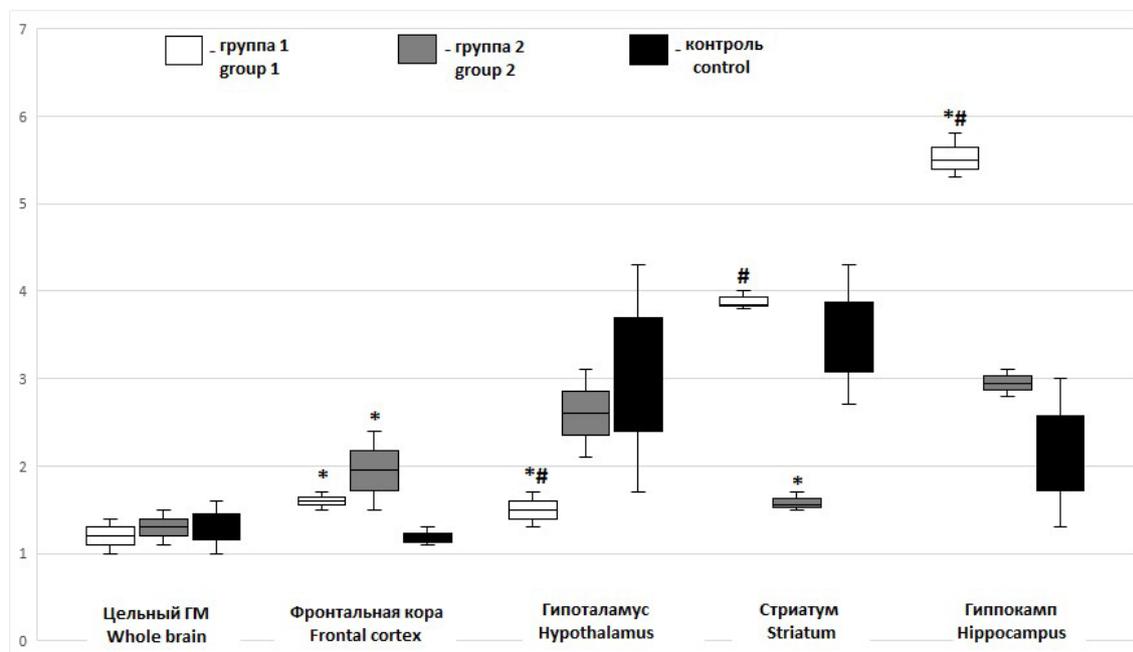


Рисунок 2. Уровень (пг/мл) тестостерона в головном мозге и его структурах половозрелых мышей-реципиентов F1 (CBAx57Bl/6) после проведенной в ювенильном периоде трансплантации сингенных спленоцитов от доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типом поведения.

Figure 2. The level (pg/ml) of testosterone in the brain and its structures of sexually mature F1 (CBAx57Bl/6) recipient mice after transplantedation of syngeneic splenocytes from donors with active (group 1) and passive (group 2) types of behavior performed in the juvenile period.

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; * — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, # — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями второй группы реципиентов.

Note: results are presented as Me (Q1–Q3); n=7 in each group; control — a group of mice of the appropriate age, which were injected with RPMI 1640 medium under similar experimental conditions; * — $p < 0.05$ compared with the corresponding indicators of the control group, # — $p < 0.05$ compared with the corresponding indicators of the second group of recipients.

Следовательно, реципиенты после многократной трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения, судя по индексам соотношения нейроактивных стероидных гормонов в сыворотке крови, находятся в относительно стабильном состоянии в отличие от реципиентов, выросших в условиях трансплантации клеток с функциональным фенотипом, характерным для особей с пассивным типом поведения. Учитывая этот факт, а также принимая во внимание показанные нами ранее отличительные особенности нейроиммунного статуса этой группы реципиентов, проявляющиеся сниженными показателями иммунитета, повышенным содержанием в структурах головного мозга ряда провоспалительных цитокинов и пониженным уровнем мозгового нейротрофического фактора BDNF, а также доминированием пассивного типа поведения [1, 5, 8, 14], можно обоснованно полагать снижение у этих реципиентов адаптационных возможностей организма с повышенным риском развития соматической, неврологической и психической патологии с нейроиммунным компонентом в патогенезе, что указывает на необходимость исследования функцио-

нального фенотипа ИКК при проведении терапевтических манипуляций с использованием клеточных технологий, что позволит прогнозировать или даже влиять на отдаленный результат терапии.

Заключение

Таким образом, продемонстрированы отдаленные эффекты иммунных клеток, трехкратно введенных в организм в раннем постнатальном онтогенезе, на функциональную активность эндокринной системы, проявляющиеся в показателях эндокринного статуса половозрелых сингенных реципиентов; при этом отличительные особенности центрального и периферического уровней кортикостерона и тестостерона детерминированы различным функциональным фенотипом введенных иммунных клеток.

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований по теме «Обоснование и разработка новых технологий иммуномодуляции, стимуляции репаративных процессов и коррекции поведенческих и аддиктивных расстройств на основе использования миелоидных, лимфоидных и стволовых клеток и/или продуктов их секрета» №. 122011800324-4 (2021–2023).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникеева О.С., Маркова Е.В. Нейроиммунные показатели у реципиентов, подвергнутых многократной трансплантации иммунных клеток // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 2. – С. 51–54.
2. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Мандель А.И., Бойко А.С., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Факторы иммуноэндокринной регуляции при алкогольной зависимости на этапе формирования терапевтической ремиссии // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), №2. – С. 183-186. [DOI: 10.31857/S102872210006447-6]
3. Захарова Л.А. Отдаленные последствия перинатального стресса в функционировании иммунной и нейроэндокринной систем // Медицинская иммунология. – 2017. – Т.9., №5. – С. 405.
4. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – С.102–109.
5. Маркова Е.В. Имунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии / Красноярск: Научно-инновационный центр. – 2021. – 184 с. [DOI: 10.12731/978-5-907208-67-4]
6. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Имунокомпетентные клетки и регуляция поведения у животных // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – Т. 27., – № 2. – С. 6–9.
7. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения у животных путем трансплантации иммунокомпетентных клеток // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129., – № 4. – С. 348–354.
8. Маркова Е.В., Аникеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. Пролиферация и апоптоз лимфоцитов у экспериментальных животных после многократной трансплантации клеток иммунной системы в проведенной в ювенильный период развития // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18., – №2. – С. 119–126. [doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-119-126]
9. 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.
10. Маркова Е.В., Козлов В.А. Механизмы регуляции ориентировочно-исследовательского поведения мышей (СВА Х С57BL/6)F1 иммунокомпетентными клетками // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2–1 (29). – С. 49–51.
11. Черешнев В.А., Гамбурцев А.Г., Сигачев А.В., Верхотуров Л.Ф., Горбаренко Е.В., Гамбурцева Н.Г. Внешние воздействия - стрессы – заболеваемость. – М. – 2016. – 168 с.
12. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiology Reviews.*, 2018, Vol. 98(1), pp. 477–504. [doi: 10.1152/physrev.00039.2016.]
13. Hodo T. W., Prudente de Aquino M.T., Shimamoto A., Shanker A. Critical Neurotransmitters in the

Neuroimmune Network. Front. Immunol., 2020. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01869]

14. Markova E.V., Anikeeva O.S. Immune cells influence on the behavioral stereotype's formation in ontogenesis. In the World of Scientific Discoveries, Series B, 2015, Vol. 3, no. 1, pp. 53–61.

15. McEwen B.S., Wingfield J.C. Allostasis and allostatic load. Encyclopedia of stress (second edition). Ed. by G. Fink, USA, Academic Press., 2007, pp. 135–141.

16. Morimoto K., Nakajim K. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. Front. Neuroscience, 2019, Vol.13, pp. 916. [doi: 10.3389/fnins.2019.00916]

17. Nusslock R., Miller G.E. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. Biology Psychiatry, 2016, Vol. 80(1), pp. 23–32. [DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017]

18. Shanker A. Neuroendocrine crosstalk of immunity. J Blood Lymph., 2011, Vol. 1, pp. 1–2. [doi: 10.4172/2165-7831.1000e105]

19. Schwartz M., Kipnis J., Rivest S., Prat A. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? Journal of Neuroscience, 2013, Vol. 33., pp. 17587–17596. [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3241-13.2013]

20. Viveros M.P., Fernandes B., Guayerbas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenescence. Journal of Neuroimmunology, 2001, Vol.114, pp. 80–88. [DOI: 10.1016/s0165-5728(00)00457-4]

Авторы

Аникеева Ольга Сергеевна

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии
osa7.7@mail.ru

Маркова Евгения Валерьевна

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник и заведующая лабораторией нейроиммунологии

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

630099, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

O.S. Anikeeva, E.V. Markova

LONG-TERM EFFECTS OF THE IMMUNE CELLS INTRODUCTION ON THE RECIPIENTS ENDOCRINE SYSTEM FUNCTIONAL ACTIVITY: EXPERIMENTAL STUDY

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The plasticity of the main homeostatic systems immune and neuroendocrine allows the body to resist the actions of adverse factors, but, nevertheless, the latter can cause pathological changes or lead to a limitation in the function of these systems. The paper presents data demonstrating the long-term effects of the immune cells with different functional phenotypes transplantation performed during early postnatal ontogenesis on the syngeneic recipients endocrine system functional activity, assessed by the neuroactive steroid hormones level in the CNS and in blood serum. The relevance of this study is due to the active development of cellular technologies and their successful use in the treatment of many nosological forms of immunological, oncological and hematological diseases, which has significantly improved the survival rate and quality of patient's life; however the mechanisms of the transplanted cells effect on the body as a whole remain insufficiently studied, especially in childhood, when the formation of regulatory connections of the main homeostatic systems of the body that maintain dynamic homeostasis is taking place, and it

is difficult to predict the long-term effect of therapy, because, even with a directed effect on one of them, influence is exerted on the interconnected functioning of all these systems. Previously, we have shown that immune cells with different functional activities, which is characteristic of individuals with an active or passive type of behavior, after transplantation performed at different stages of ontogenesis, in a cytokine-mediated manner affect the change/formation of a certain neuroimmune status in syngeneic recipients, including the behavioral phenotype. The presented study shows that after a threefold administration of immune cells in the juvenile period, a certain hormonal status is formed in syngeneic recipients by puberty: in all recipients, after cell transplantation, the level of corticosterone in the brain and its separate structures, as well as in the peripheral blood serum, was relatively higher than that in animals raised without adoptive cell transfer; at the same time, there was a pronounced tendency to increase the level of testosterone in the blood serum, and different levels of testosterone were recorded in the hypothalamus, hippocampus, striatum, and frontal cortex. Distinctive features of the central and peripheral levels of corticosterone and testosterone in recipients after multiple transplantation of splenocytes in the late period of maturity are determined by the different functional phenotype of the injected immune cells.

Keywords: immune cells, corticosterone, testosterone, brain, peripheral blood

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Olga S. Anikeeva

osa7.7@mail.ru

Received 27.07.2022 †

For citation:

Anikeeva O.S., Markova E.V. Long-term effects of the immune cells introduction on the recipients endocrine system functional activity: experimental study. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 184–192. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-184-192 (In Russ)

REFERENCES

1. Anikeeva O.S., Markova E.V. Neuroimmune indicators in recipients exposed to immune cells multiple transplantation. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2017. No. 2. pp. 51-54.(in Russ)
2. Vetlugina T. P., Nikitina V. B., Mandel A. I., Boiko A. S., Prokopieva V. D., Bokhan N. A. Factors of immunogendocrine regulation in alcohol dependence at the stage of formation of therapeutic remission. *Russian Journal of Immunology*. 2019. Vol. 13 (22), No.2. pp. 183-186. (in Russ) DOI: 10.31857/S102872210006447-6
3. Zakharova L.A. Long-term consequences of perinatal stress in the functioning of the immune and neuroendocrine systems. *Meditinskaya Immunologiya*. 2017. Vol. 9., No. S. p. 405. (in Russ)
4. R.V. Koubassov. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014. No. 9–10. pp. 102–109. (in Russ)
5. Markova E.V. Immune cells and regulation of behavioral reactions in health and disease Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center. 2021. 184 p. (in Russ) DOI: 10.12731/978-5-907208-67-4
6. Markova E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Immune cells and regulation of behavior in animals. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007. Vol. 27., No. 2. pp. 6-9. (in Russ)
7. Markova E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Regulation of Exploratory Behavior in Animals by Transplantation of Immunocompetent Cells. *Biology Bulletin Reviews*. 2009. Vol. 129., No.4. pp.348-354. (in Russ)
8. Markova E.V., Anikeeva O.S., Savkin I.V., Kozlov V.A. Proliferation and apoptosis of experimental animal's lymphocytes after multiple transplantation of immune cells from opposite behavioral types of donors carried out in the juvenile period. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019. Vol. 18., No. 2. pp.119-126. (in Russ) DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-119-126
9. Markova E. V., Knyazheva M. A., Kozlov V. A. Cellular mechanisms of neuroimmune interactions

in the regulation of the exploratory behavior. Siberian herald of psychiatry and addiction psychiatry. 2013. No. 1 (76). pp. 49-52. (In Russ)

10. Markova E. V., Kozlov V. A. Mechanisms of regulation of exploratory behavior in mice (CBA X C57BL/6)F1 by immunocompetent cells. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2010. No. 2–1 (29). pp. 49–51. (in Russ)

11. Chereshev V.A., Gamburtsev A.G., Sigachev A.V., Vershoturova I.f., Gorbarenko E.V., Gamburtseva N.G. External influences-stress-morbidity. – Moscow. 2016. 168 p. (in Russ)

12. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. Physiology Reviews. 2018, Vol. 98(1), pp. 477–504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016.

13. Hodo T. W., Prudente de Aquino M.T., Shimamoto A., Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. Front. Immunol. 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01869

14. Markova E.V., Anikeeva O.S. Immune cells influence on the behavioral stereotype's formation in ontogenesis. In the World of Scientific Discoveries, Series B. 2015, Vol. 3, no. 1, pp. 53–61. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27446681_93422982.pdf]

15. McEwen B.S., Wingfield J.C. Allostasis and allostatic load. Encyclopedia of stress (second edition). Ed. by G. Fink, USA, Academic Press. 2007, pp. 135–141. [<https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-stress/fink/978-0-08-056977-2>]

16. Morimoto K., Nakajim K. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. Front. Neuroscience. 2019, Vol.13, pp. 916. [doi: 10.3389/fnins.2019.00916]

17. Nusslock R., Miller G.E. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. Biology Psychiatry. 2016. Vol. 80 (1), pp. 23–32. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017

18. Shanker A. Neuroendocrine crosstalk of immunity. J Blood Lymph., 2011, Vol. 1, pp. 1–2. doi: 10.4172/2165-7831.1000e105

19. Schwartz M., Kipnis J., Rivest S., Prat A. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? Journal of Neuroscience, 2013, Vol. 33., pp. 17587–17596. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3241-13.2013

20. Viveros M.P., Fernandes B., Guayerbas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenescence. Journal of Neuroimmunology, 2001, Vol.114, pp. 80–88. DOI: 10.1016/s0165-5728(00)00457-4

Authors

Olga S. Anikeeva

Ph.D, Researcher of the Neuroimmunology Lab.

osa7.7@mail.ru

Evgeniya V. Markova

M.D., Ph.D. D.Sc., Chief Researcher and Head of Neuroimmunology Lab.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology»

14 Yadrintsevskaya st. Novosibirsk Russian Federation 630099