

Пролиферация и апоптоз лимфоцитов у экспериментальных животных после многократной трансплантации клеток иммунной системы, проведенной в ювенильный период развития

Маркова Е.В., Савкин И.В., Аникеева О.С., Козлов В.А.

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определение субпопуляционного состава, пролиферативной активности и уровня апоптоза Т-лимфоцитов у половозрелых мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с различными функциональными показателями, характерными для животных с оппозитивными типами поведения.

Материалы и методы. Исследования проведены на самцах мышей (СВАхС57BL/6) F1 ($n = 190$), которым, начиная с 4–5-недельного возраста, была проведена трехкратная трансплантация иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. У сингенных реципиентов в половозрелом возрасте проводилось фенотипирование клеток селезенки методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, оценивались пролиферативная активность и апоптоз спленоцитов.

Результаты. Животные, подвергнутые в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток от сингенных доноров с оппозитивными типами поведения, в половозрелом возрасте характеризуются различными функциональными свойствами лимфоцитов селезенки. Причем наиболее выраженные изменения выявлены у животных, получивших трансплантат от доноров с пассивным типом поведения, лимфоциты которых характеризовались относительно низкой пролиферативной активностью и чувствительностью к Т-клеточному митогену, снижением доли апоптоза CD4⁺, CD8⁺ клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышением уровня активационного и дексаметазон-индуцированного апоптоза CD4⁺ лимфоцитов.

Ключевые слова: трансплантация, иммунные клетки, субпопуляции лимфоцитов, пролиферативная активность, апоптоз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Финансирование исследований производилось за счет средств субсидий, предоставляемой НИИФКИ на оказание государственных услуг, установленных государственным заданием.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 106 от 13.04.2018).

Для цитирования: Маркова Е.В., Савкин И.В., Аникеева О.С., Козлов В.А. Пролиферация и апоптоз лимфоцитов у экспериментальных животных после многократной трансплантации клеток иммунной системы, проведенной в ювенильный период развития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 119–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-119-126>.

✉ Маркова Евгения Валерьевна, e-mail: evgeniya_markova@mail.ru.

УДК 612.116.3:616-008.853.2-091.818]-053.6/.7-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-119-126>

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

Markova E.V., Anikeeva O.S., Savkin I.V., Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (RIFCI)
14, Yadrintsevskaya Str., 630099, Novosibirsk

ABSTRACT

The aim of the study was to determine subpopulation content, proliferative activity and T-lymphocyte apoptosis level in adult mice-recipients that in the juvenile period underwent multiple transplantation of immune cells with different functional properties from opposite behavioral types of donors.

Materials and methods. The study was carried out on male mice (CBAxС57BL/6) F1 ($n = 190$), which underwent transplantation of immune cells with definite functional properties three times starting from the age of 4–5-weeks. Phenotyping of recipients' spleen cells was carried out by flow cytometry with monoclonal antibodies against CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. Splenocyte proliferation and apoptosis were estimated.

Results. Animals that underwent threefold transplantation of immune cells from single opposite behavioral types of donors in the juvenile period revealed different functional properties of spleen lymphocytes in adults. The most pronounced changes were detected in the animals receiving the immune cells from donors with passive behavior type. The lymphocytes of these recipients were characterized by relatively low proliferative activity and T-mytogen sensitivity, decreased CD4⁺, CD8⁺ apoptosis level under deficient medium conditions and increased level of activation and dexamethasone-induced apoptosis in CD4⁺ lymphocytes.

Key words: transplantation, immune cells, lymphocytes subpopulations, proliferation, apoptosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the government aid granted to RIFCI for providing public services specified in the government order.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the ethics committee at RIFCI (Protocol No. 106 of 13.04.2018).

For citation: 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; 18 (2): 119–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-119-126>.

ВВЕДЕНИЕ

Апоптоз и пролиферация в качестве составляющих ряда фундаментальных иммунологических процессов являются формой ответа зрелых лимфоцитов на внешние сигналы. Назначение апоптоза, как запрограммированной, активной формы гибели клеток, состоит в поддержании постоянства численности клеток, обеспечении правильного соотношения различных клеточных

субпопуляций, удалении генетически дефектных клеток, что обеспечивает нормальное развитие и функционирование организма [1–5]. Роль апоптоза возрастает в условиях активации клеток (активационный апоптоз), когда он выступает в роли процесса, альтернативного пролиферации [6–8]. На ранних стадиях дифференцировки лимфоциты весьма чувствительны к сигналам, индуцирующим апоптоз, избежать которого клеткам удается

при достаточной концентрации ростовых факторов или при действии стимулов, приводящих к экспрессии bcl-2 или bcl-xL [9–12]. Характер функциональной активности иммунной системы в целом и лимфоцитов в частности, сформированный в процессе постнатального онтогенеза, в том числе и вследствие воздействия внешних факторов, определяет индивидуально-типологические особенности организма [13]. Ранее нами и другими исследователями установлено, что иммунные клетки животных с активным и пассивным типами поведения различаются по функциональной активности. Так, показано, что спленоциты мышей (СВА х С57BL/6)F1 с оппозитными типами поведения различны по фенотипическим характеристикам, спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности, уровню синтеза и продукции основных регуляторных цитокинов и экспрессии их генов [14–17]. Также продемонстрирована возможность направленного изменения параметров функциональной активности иммунной и нервной систем организма у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками [18–20].

Целью настоящего исследования было определение субпопуляционного состава, пролиферативной активности и апоптоза Т-лимфоцитов у половозрелых реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с различными функциональными показателями, характерными для животных с оппозитными типами поведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах мышей (СВА х С57BL/6)F1 ($n = 190$), полученных из лаборатории экспериментальных животных (моделей) НИИФКИ (г. Новосибирск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, не менее 2 нед до начала эксперимента на стандартной диете, при свободном доступе к воде и нормальном 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, № 267).

Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) половозрелых 3-месячных животных

(интактных – доноров и реципиентов после клеточной трансплантации) оценивали в тесте «открытое поле» [21]. Регистрировалась моторная и исследовательская активность мышей в течение 5 мин с интервалом в 1 мин. В качестве доноров для клеточной трансплантации использовали мышей с оппозитными (активным и пассивным) типами поведения, иммунные клетки которых характеризуются различной функциональной активностью [17, 18].

Выделение спленоцитов проводилось в стерильных условиях, согласно описанной ранее методике [16]. Далее иммунциты доноров с активным (группа 1) либо пассивным (группа 2) типами поведения трехкратно внутривенно вводили сингенным реципиентам, начиная с 4–5-недельного возраста, в концентрации 5×10^6 клеток в объеме 0,4 мл среды RPMI-1640 на одно животное с интервалом в 1 нед. Контрольной группе мышей в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI-1640.

У сингенных реципиентов в половозрелом возрасте оценивались субпопуляционный состав, пролиферативная активность и уровень апоптоза лимфоцитов селезенки. Фенотипирование спленоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с помощью аналитической системы FACS Calibur (Becton Dickinson, США) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (eBioscience, США), помеченными флуорохромами с отличающимися спектрами эмиссии.

Пролиферативный ответ спленоцитов оценивали общепринятым методом реакции бластной трансформации лимфоцитов, как это было описано ранее [17]. В качестве митогенов использовались субоптимальные концентрации ЛПС *E. coli* 0111:B4 (Sigma, США) и конкавалина А (Pharmacia, США), которые составляли соответственно 20 и 3 мкг/мл.

Для определения уровня апоптоза Т-лимфоцитов стерильно выделенную из суспензии спленоцитов на градиенте плотности (фиколл-верографин, 1,078) лимфоцитарную фракцию (по 2×10^5 кл./150,0 мкл обедненной (1% FSC) среды в нативных, индуцированных антиCD3 антителами (1 мкг/ 2×10^5 кл./150,0 мкл) и стимулированных дексаметазоном (1×10^{-4} М) вариантах помещали в 96-луночный планшет на 96 ч при 37 °С и 5% CO₂. Далее производилось поверхностное маркирование клеток моноклональными антителами, различающимися по спектру эмиссии: aCD8⁺, меченных PE-Cy5 и aCD4⁺, меченных

фикозитрином (PE). После проведения фиксации и пермеабилзации относительное содержание клеток с гиподиплоидным (апоптотические клетки) набором ДНК определяли по степени флуоресценции внутриядерного красителя 7-актиноаминомицина D(7-AAD). Исследование проводилось на проточном цитометре FACS CantoII (Becton Dickinson, США) с использованием программы BD FACS Diva. Результаты представлены в процентах (%).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Для попарного сравнения показателей применяли непараметрический *U*-критерий Ман-

на – Уитни (для независимых выборок), для множественного сравнения показателей использовали критерий Краскела – Уоллиса. Результаты представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей *Me* (Q_1-Q_3). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субпопуляционный состав лимфоцитов селезенки мышей-реципиентов, выросших в условиях многократной трансплантации клеток иммунной системы с различными функциональными показателями, характерными для животных с противоположными типами поведения, представлен в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов селезенки мышей-реципиентов (СВАхС57Bl/6)F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения, %, <i>Me</i> (Q_1-Q_3)			
Spleen lymphocyte subpopulation content of mouse-recipient (CBAx57Bl/6)F1 that underwent threefold transplantation of splenocytes from mature donors with active (group 1) and passive (group 2) behavioral types in the juvenile period, %, <i>Me</i> (Q_1-Q_3)			
Показатель Indicator	Контроль, <i>n</i> = 10 Control, <i>n</i> = 10	Группа 1, <i>n</i> = 10 Group 1, <i>n</i> = 10	Группа 2, <i>n</i> = 10 Group 2, <i>n</i> = 10
CD4 ⁺	25,4 (23,8–26,0)	22,75 (21,35–24,5) $p_1 = 0,050$	26,7 (25,9–27,1) $p_1 = 0,049$ $p_2 = 0,044$ $p_3 = 0,048$
CD8 ⁺	16,6 (12,7–18,3)	14,05 (13,3–14,9)	17,0 (15,5–17,0) $p_2 = 0,048$ $p_3 = 0,049$

Примечание. Здесь и в табл. 2: уровень значимости при сравнении показателей по критерию Краскела – Уоллиса: p_1 – в группе контроля; p_2 – в группах 1 и 2, p_3 – во всех группах.

Note. Here and in Table 2: statistical significance when comparing indicators according to the Kruskal – Wallis test: p_1 – in the control group; p_2 – in groups 1 and 2, p_3 – in all groups.

Полученные результаты демонстрируют уменьшение доли CD4⁺ лимфоцитов в группе 1 и увеличение доли CD4⁺ лимфоцитов в группе 2 по сравнению с контрольными животными. При этом выявлено более низкое содержание CD8⁺ лимфоцитов в селезенке мышей группы 1 по сравнению с таковыми в селезенке группы 2. Результаты исследования пролиферативной активности спленоцитов мышей-реципиентов, которым были трансплантированы иммунные клетки от доноров с противоположными типами поведения, представлены в табл. 2.

Выявлен более высокий уровень спонтанной пролиферативной активности спленоцитов мышей – реципиентов группы 1 (доноры с активным типом поведения) и более низкий уровень спонтан-

ной пролиферации указанных клеток у мышей – реципиентов группы 2 (доноры с пассивным типом поведения) по сравнению с контрольными животными. По сравнению с последними у животных группы 2 был также показан низкий ответ лимфоцитов на Т-клеточный митоген (КонА). При этом различий в уровне ответа селезеночных лимфоцитов всех исследуемых реципиентов на В-клеточный митоген не выявлено.

Результаты исследования чувствительности CD4⁺ лимфоцитов селезенки указанных выше групп мышей-реципиентов к индукции апоптоза в обедненной культуральной среде в присутствии антиCD3антител (aCD3) и дексаметазона представлены в табл. 3.

Таблица 2

Table 2

Пролиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов CBAx57Bl/6)F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения, имп/мин, $Me (Q_1-Q_3)$

Proliferative activity of splenocytes of mouse-recipients (CBAx57Bl/6)F1 that underwent threefold transplantation of splenocytes from mature donors with active (group 1) and passive (group 2) behavioral types in the juvenile period, impulse/min, $Me (Q_1-Q_3)$

Показатель Indicator	Контроль, $n = 36$ Control, $n = 36$	Группа 1, $n = 45$ Group 1, $n = 45$	Группа 2, $n = 45$ Group 2, $n = 45$
Спонтанная Spontaneous	496,0 (276,0–796,0)	562,5 (444,5–1 909,5) $p_1 = 0,050$	264,0 (163,0–593,0) $p_1 = 0,049$ $p_2 = 0,049$ $p_3 = 0,046$
Кон А ConA	16 944,0 (12 001,0–19 230,0)	14 560,0 (10 192,0–18 848,0)	11 216,0 (7 923,0–15 106,0) $p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,044$ $p_3 = 0,027$
ЛПС LPS	23 563,0 (16 520,5–27 542,0)	24 805,0 (18 194,0–30 806,0)	26 175,0 (20 051,0–30 078,0)

Таблица 3

Table 3

Уровень апоптоза $CD4^+$ лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения, % от общего числа $CD4^+$, $Me (Q_1-Q_3)$

$CD4^+$ lymphocyte apoptosis level (% of total $CD4^+$) in spleen cell cultures of mice-recipients (CBAx57Bl/6)F1 that underwent threefold transplantation of splenocytes from mature donors with active (group 1) and passive (group 2) behavioral types in the juvenile period, % from the total number of $CD4^+$, $Me (Q_1-Q_3)$

Группа животных Group of animals	Спонтанный Spontaneous	aCD3	Дексаметазон Dexamethasone
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	40,1 (39,2–41,7)	10,6 (9,5–12,3)	28,3 (26,7–30,2)
Группа 1, $n = 9$ Group 1, $n = 9$	38,7 (34,9–42,1)	10,4 (9,8–12,0)	22,4 (20,0–28,3)
Группа 2, $n = 9$ Group 2, $n = 9$	31,6 (25,5–38,2) $p_1 = 0,045$ $p_3 = 0,044$	16,0 (15,2–17,1) $p_1 = 0,044$ $p_3 = 0,046$	31,8 (30,6–34,1) $p_1 = 0,049$ $p_3 = 0,045$

Примечание. Здесь и в табл. 4: уровень значимости p_1 – по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, p_3 – при сравнения соответствующих показателей в всех группах по критерию Краскела – Уоллиса.

Note. Here and in Table 4: statistical significance p_1 – as opposed to the corresponding indicator in the control group; p_3 – when comparing corresponding indicators in all the groups according to the Kruskal – Wallis test.

Таблица 4

Table 4

Апоптоз $CD8^+$ лимфоцитов в культурах клеток селезенки мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения, % от общего числа $CD8^+$, % от общего числа $CD8^+$, $Me (Q_1-Q_3)$

$CD8^+$ lymphocyte apoptosis level in spleen cell cultures of mice-recipients (CBAx57Bl/6)F1 that underwent threefold transplantation of splenocytes from mature donors with active (group 1) and passive (group 2) behavioral types in the juvenile period, % from the total $CD8^+$, $Me (Q_1-Q_3)$

Группа животных Group of animals	Спонтанный Spontaneous	aCD3	Дексаметазон Dexamethasone
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	45,8 (43,5–48,3)	6,9 (6,2–7,8)	28,0 (25,9–31,1)
Группа 1, $n = 9$ Group 1, $n = 9$	47,5 (45,6–50,2)	5,2 (4,6–7,1)	27,9 (22,7–33,0)
Группа 2, $n = 9$ Group 2, $n = 9$	30,2 (28,9–32,6) $p_1 = 0,021$ $p_3 = 0,031$	6,7 (6,1–8,3)	36,3 (35,3–39,2) $p_1 = 0,044$ $p_3 = 0,046$

Установлено, что в группе 2 реципиентов доля апоптоза CD4⁺ клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды, ниже по сравнению с таковой у контрольных животных; при этом выявлен более высокий уровень апоптоза в присутствии aCD3 или при дополнительной стимуляции дексаметазоном. Результаты исследования чувствительности CD8⁺ лимфоцитов селезенки мышей-реципиентов к индукции апоптоза в обедненной культуральной среде в присутствии aCD3 и дексаметазона представлены в табл. 4.

Установлено значимое снижение доли апоптоза CD8⁺ клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды в группе 2 мышей-реципиентов (доноры с пассивным типом поведения) относительно животных, которым были трансплантированы иммуноциты от доноров с активным типом поведения и животных контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунная и нервная системы, функционируя в тесном взаимодействии, играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза. Причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов, в том числе поведенческий фенотип и особенности функциональной активности клеточных элементов иммунной системы [22–24]. Ранее нами показано, что у подавляющей части половозрелых мышей-реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с различными функциональными показателями, характерными для животных с оппозитивными типами поведения, преимущественно формируется поведенческий фенотип, свойственный животным – донорам клеток, сопряженный с интенсивностью клеточного иммунного ответа [25].

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что животные, выросшие в условиях многократной трансплантации иммуноцитов от сингенных доноров с оппозитивными типами поведения, в половозрелом возрасте характеризуются различными функциональными свойствами лимфоцитов. При этом функциональная активность лимфоцитов реципиентов, выросших в условиях многократной трансплантации иммуноцитов от доноров с активным типом поведения сходна с таковой у контрольной группы мышей, за исключением более высокой спонтанной пролиферативной активности клеток. Наиболее выраженные изменения выявлены у животных, получивших трансплантат от

доноров с пассивным типом поведения, проявляющиеся в снижении уровня спонтанной пролиферации спленоцитов, снижении чувствительности спленоцитов к Т-клеточному митогену, снижении доли апоптоза CD4⁺, CD8⁺ клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышении уровня апоптоза CD4⁺ лимфоцитов в присутствии aCD3 или при стимуляции дексаметазоном.

Количество клеток в ткани регулируется двумя процессами – пролиферацией клеток и их физиологической гибелью (апоптозом). Оба процесса находятся в организме под контролем стимулирующих и ингибирующих факторов, в том числе цитокинов. Важное место в этих процессах принадлежит фактору некроза опухоли α (ФНО α), биологические функции которого реализуются путем взаимодействия с двумя типами специфических мембраносвязанных рецепторов. При этом взаимодействие цитокина с рецептором 1-го типа стимулирует апоптоз, а передача сигнала через рецепторы 2-го типа – клеточную пролиферацию, хотя в некоторых случаях стимуляция рецепторов 2-го типа также может приводить к апоптозу клеток [26, 27]. Нами показано, что у реципиентов двух исследуемых групп различное содержание указанного цитокина в головном мозге и селезенке, равно как и его низкая спонтанная и стимулированная митогеном продукция спленоцитами реципиентов, выросших в условиях многократной трансплантации иммуноцитов от доноров с пассивным типом поведения [28], может быть одним из механизмов низкой пролиферативной активности и сниженного апоптоза лимфоцитов у этих животных.

Выявленные особенности функциональной активности лимфоцитов указанной группы реципиентов могут также служить одним из механизмов регистрируемого у этих мышей низкого клеточного иммунного ответа, оцениваемого по высоте реакции гиперчувствительности замедленного типа [20, 25]. Принимая во внимание одностороннее действие нейроактивных стероидных гормонов на клетки иммунной и нервной систем, показанная повышенная чувствительность лимфоцитов к дексаметазону может в какой-то мере обуславливать формирующийся у этих животных преимущественно пассивный тип поведения.

Можно предполагать, что реципиенты, выросшие в условиях многократной трансплантации клеток иммунной системы с функциональными характеристиками особей с пассивным типом поведения, будут обладать сниженными резервными возможностями организма с повышенным

риском развития соматической и психической патологии, которые обусловлены сформированными к половозрелому возрасту особенностями функциональной активности основных адаптационных систем организма – иммунной и нервной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Животные, подвергнутые в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток от сингенных доноров с оппозитивными типами поведения, в половозрелом возрасте характеризуются различными функциональными свойствами лимфоцитов селезенки. Причем наиболее выраженные изменения выявлены у животных, получивших трансплантат от доноров с пассивным типом поведения, лимфоциты которых характеризовались сниженной пролиферативной активностью, чувствительностью к Т-клеточному митогену, сниженной долей апоптоза CD4⁺, CD8⁺ клеток, находящихся в условиях обедненной культуральной среды и повышением уровня активационного и дексаметазон-индуцированного апоптоза CD4⁺ лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hildeman D., Jorgensen T., Kappler J., Marrack P. Apoptosis and the homeostatic control of immune responses. *Current Opinion in Immunology*. 2007; 19: 516–521. DOI: 10.1016/j.coi.2007.05.005/
- Kaur M., Velmurugan B., Rajamanickam S., Agarwal R., Agarwal C. Gallic acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against prostate carcinoma xenograft growth in nude mice. *Pharmaceutical Research*. 2009; 26 (9): 2133–2140. DOI: 10.1007/s11095-009-9926-y.
- You B.R., Moon H.J., Han Y.H., Park W.H. Gallic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via apoptosis and/or necrosis. *Food and Chemical Toxicology*. 2010; 48 (5): 1334–1340. DOI: 10.1016/j.fct.2010.02.034.
- Yoon C.H., Chung S.J., Lee S.W., Park Y.B., Lee S.K., Park M.C. Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Joint Bone Spine*. 2013; 80 (3): 274–279. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.08.010.
- You B.R., Kim S.Z., Kim S.H., Park W.H. Gallic acid-induced lung cancer cell death is accompanied by ROS increase and glutathione depletion. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011; 357 (1–2): 295–303. DOI: 10.1007/s11010-011-0900-8.
- Riou C., Yassine-Diab B., van Grevenynghe J., Somogyi R., Greller L.D., Gagnon D., Gimmig S., Wilkinson P., Shi Y., Cameron M.J. Convergence of TCR and cytokine signaling leads to FOXO3a phosphorylation and drives the survival of CD4⁺ central memory T cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (1): 79–91. DOI: 10.1084/jem.20061681.
- Sabbagh L., Srokowski C.C., Pulle G., Snell L.M., Sedgmen B.J., Liu Y., Watts T. A critical role for TNF receptor-associated factor 1 and Bim down-regulation in CD8 memory T cell survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103 (49): 18703–18708. DOI: 10.1073/pnas.0602919103.
- Tripathi P., Mitchell T.C., Finkelman F., Hildeman D.A. Cutting Edge: Limiting amounts of IL-7 do not control contraction of CD4⁺ T cell responses. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (7): 4027–4031. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4027.
- Adams J.M., Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Current Opinion in Immunology*. 2007; 19 (5): 488–496. DOI: 10.1016/j.coi.2007.05.004.
- Hotchkiss R.S., Strasser A., McDunn J.E., Swanson P.E. Cell death. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361 (16): 1570–1583. DOI: 10.1056/NEJMr0901217.
- Szegezdi E., MacDonald D.C., Ní Chonghaile T., Gupta S., Samali A. Bcl-2 family on guard at the ER. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009; 296 (5): C941–953. DOI: 10.1152/ajpcell.00612.2008.
- Mérino D., Giam M., Hughes P.D., Siggs O.M., Heger K., O'Reilly L.A., Bouillet P. The role of BH3-only protein Bim extends beyond inhibiting Bcl-2-like prosurvival proteins. *The Journal of Cell Biology*. 2009; 186 (3): 355–362. DOI: 10.1083/jcb.200905153.
- Литвинова Л.С., Тодосенко Н.М., Хазиахматова О.Г., Малинина И.П., Юрова К.А. Клеточные реакции CD3⁺ CD4⁺ CD45RO⁺ Т-лимфоцитов на дексаметазон в норме и при ревматоидном артрите в системе *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 207–219. [Litvinova L.S., Todosenko N.M., Khaziakhmatova O.G., Malinina I.P., Yurova K.A. Cellular reactions of CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺ T-lymphocytes on dexamethasone in healthy patients and patients with rheumatoid arthritis *in vitro*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 207–219 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-207-219.
- Markova E.V., Knyazeva M.A., Kozlov V.A. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior. In: Applied and Fundamental Studies; Proceedings of the 1st International Academic Conference. Ed. by Yan Maximov. 2012, 21–27.
- Viveros M.P., Fernandes B., Guayerbas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenescence. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114 (1–2): 80–88. DOI: 10.1016/S0165-5728(00)00457-4.
- Poveshchenko A.F., Markova E.V., Korotkova N.A., Yakushenko E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Cytokine gene expression in cerebral hemispheres and behavioral reactions of (CBA/C57Bl) F1 mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133 (1): 65–67.
- Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной

- системы у особей с агрессивно- и депрессивноподобными типами поведения. *В мире научных открытий*. 2014; 8 (56): 131–147. [Markova E.V., Knyazheva M.A., Ryumina T.V., Kozlov V.A. Functional peculiarities of immune cells in animals with aggressive- and depressive-like types of behavior. *In the World of Scientific Discoveries*. 2014; 8 (56): 131–147 (in Russ.)].
18. Markova E.V., Abramov V.V., Ryabicheva T.G., Kozlov V.A. Effect of transplantation of splenic lymphoid cells on functional activity of the immune and nervous system in experimental animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147 (4): 453–457.
 19. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения у животных путем трансплантации иммунокомпетентных клеток. *Успехи современной биологии*. 2009; 129 (4): 348–354. [Markova E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Regulation of Exploratory Behavior in Animals by Transplantation of Immunocompetent Cells. *Advances In Current Biology*. 2009; 129 (4): 348–354 (in Russ.)].
 20. Маркова Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций. Красноярск: Научно-инновационный центр; 2012: 235. [Markova E.V. Mechanisms of neuroimmune interactions in behavior expression. Krasnoyarsk: Publishing House Science and Innovation Center Publ., 2012: 236 (in Russ.)].
 21. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991: 399. [Buresh Ya., Bureshova O., Houston J.P. Methods and Basic experiments in Studies of the Brain and Behavior. Moscow: Vysshaya Shkola Publ., 1991: 399 (in Russ.)].
 22. Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007: 1: 1269.
 23. Straub R.H., Cutolo M. Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wien Med. Wochenschr*. 2018; 168 (3–4): 76–84. DOI: 10.1007/s10354-017-0574-2.
 24. Rotenberg V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior*. 2009; 51 (1): 12–44. DOI: 10.1007/BF03379921.
 25. Маркова Е.В., Аникеева О.С. Влияние иммунокомпетентных клеток на формирование поведенческого стереотипа в онтогенезе. *В мире научных открытий*. Серия Б. 2015; 2 (62): 154–170. [Markova E.V., Anikeeva O.S. Immune cells influence on the behavioral stereotypes formation in ontogenesis. *In the World of Scientific Discoveries*. Series B. 2015; 2 (62): 154–170 (in Russ.)].
 26. Cabal-Hierro L., Lazo P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cell Signal*. 2012; 24 (6): 1297–1305. DOI: 10.1016/j.celsig.2012.02.006.
 27. Cabal-Hierro L., Artime N., Iglesias J., Prado M.A., Ugarte-Gil L., Casado P., Fernández-García B., Darnay B.G., Lazo P.S. A TRAF2 binding independent region of TNFR2 is responsible for TRAF2 depletion and enhancement of cytotoxicity driven by TNFR1. *Oncotarget*. 2014; 5 (1): 224–236.
 28. Аникеева О.С., Маркова Е.В. Содержание цитокинов и нейростероидных гормонов у животных после многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12 (4): 602–605. [Anikeeva O.S., Markova E.V. Level of cytokines and neurosteroid hormones in animals after multiple transplantation of immune cells with certain functional characteristics. *Russian J. of Immunology*. 2018; 12 (4): 602–605 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Маркова Евгения Валерьевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией нейроиммунологии, гл. науч. сотрудник, НИИФКИ, г. Новосибирск.

Аникеева Ольга Сергеевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, НИИФКИ, г. Новосибирск.

Савкин Иван Владимирович, науч. сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, НИИФКИ, г. Новосибирск.

Козлов Владимир Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный консультант НИИФКИ, г. Новосибирск.

✉ **Маркова Евгения Валерьевна**, e-mail: evgeniya_markova@mail.ru.

Authors information

Markova Evgeniya V., DM, Head of the Neuroimmunology Laboratory, RIFCI, Novosibirsk, Russian Federation.

Anikeeva Olga S., Junior Researcher, Neuroimmunology Laboratory, RIFCI, Novosibirsk, Russian Federation.

Savkin Ivan V., Researcher, Neuroimmunology Laboratory, RIFCI, Novosibirsk, Russian Federation.

Kozlov Vladimir A., DM, Professor, Academician of RAS, Scientific Consultant of the RIFCI, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Markova Evgeniya V.**, e-mail: evgeniya_markova@mail.ru.

Received 07.06.2018

Accepted 14.12.2018

Поступила в редакцию 07.06.2018

Подписана в печать 14.12.2018