

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ МАКРОФАГОВ M2-ФЕНОТИПА НА ГЕМОПОЭЗ ПРИ ДЕПРЕССИВНО- ПОДОБНОМ СОСТОЯНИИ

**Орловская И.А., Топоркова Л.Б., Княжева М.А., Савкин И.В.,
Серенко Е.В., Гойман Е.В., Шевченко Ю.А., Маркова Е.В.**

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

Резюме. Психологический хронический социальный стресс провоцирует тревожное поведение и депрессивные расстройства. Вызванные длительным стрессом нейроэндокринные сигналы изменяют функционирование иммунных (центральных и периферических) органов. В костном мозге наблюдается усиленный миелопоэз, в ущерб лимфо- и эритропоэзу, с усиленной эмиграцией костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию и приобретением ими «воспалительного» фенотипа. Последующая миграция таких моноцитов в мозг с дифференцированием в макрофаги первого типа (M1), формирующие воспалительные сигналы, их воздействие на эндотелиальные клетки и микроглию, приводит к повышенной продукции цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, что ускоряет аккумуляцию мигрирующих в мозг костномозговых моноцитов. Сигналы от костномозговых моноцитов и активированной микроглии обеспечивают нейровоспалительный статус, что и ведет к изменению поведения. Данные о присутствии в мозге у депрессивных пациентов нерезидентных костномозговых макрофагов обосновывают необходимость исследования гемопоэза при депрессивно-подобных состояниях. Характерной особенностью макрофагов является выраженная пластичность, способность приобретать M1- или M2-фенотип в зависимости от сигналов микроокружения. M1 проявляют высокую провоспалительную активность и обладают нейродеструктивными свойствами, тогда как M2 характеризуются низкой провоспалительной активностью и выраженным регенераторным потенциалом за счет продукции комплекса растворимых медиаторов и цитокинов, включая нейротрофические и иммунорегуляторные, в том числе противовоспалительные факторы, обеспечивающие нейропротекцию, стимулирующие нейрогенез, синаптогенез, рост и миелинизацию аксонов, что теоретически обосновывает возможность использования потенциала M2-макрофагов в терапии депрессии. В настоящей работе исследовалось влияние растворимых факторов человеческих макрофагов, поляризованных в клетки с M2-фенотипом в условиях депривации сыворотки, на костномозговую гемопоэз и показатели периферической крови в модели стресс-индуцированной депрессии. Показано усиление гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки ГСК и нарастание популяции моноцитов в периферической крови у депрессивно-подобных мышей. Формирование у животных депрессивно-подобного состояния сопровождалось снижением количества как эритроидных предшественников в костном мозге, так и эритроцитов/гемоглобина периферической крови.

Адрес для переписки:

*Орловская Ирина Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и фундаментальной иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск., ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (913) 474-09-30.
E-mail: irorl@mail.ru*

Address for correspondence:

*Orlovskaya Irina A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 8 (913) 474-09-30.
E-mail: irorl@mail.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Орловская, Л.Б. Топоркова, М.А. Княжева,
И.В. Савкин, Е.В. Серенко, Е.В. Гойман, Ю.А. Шевченко,
Е.В. Маркова «Влияние растворимых факторов
макрофагов M2-фенотипа на гемопоэз при
депрессивно-подобном состоянии» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1057-1064.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2516
© Орловская И.А. и соавт., 2022*

For citation:

*I.A. Orlovskaya, L.B. Toporkova, M.A. Knyazheva,
I.V. Savkin, E.V. Serenko, E.V. Goiman, Yu.A. Shevchenko,
E.V. Markova "Influence of soluble factors from the M2
phenotype macrophages on hematopoiesis in depression-
like state", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1057-1064.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2516
DOI: 10.15789/1563-0625-IOS-2516*

Интраназальное введение растворимых факторов макрофагов (M2-SFs) в течение 7 дней оказывало корректирующее воздействие на упомянутые показатели, достоверное в отношении моноцитов периферической крови. Полученные данные свидетельствуют об эффективности противовоспалительных эффектов M2-SFS в коррекции изменений гемопоэза, обусловленных социальным стрессом, у депрессивно-подобных животных.

Ключевые слова: депрессия, мыши, M2-макрофаги, гемопоэз, костный мозг, клетки периферической крови

INFLUENCE OF SOLUBLE FACTORS FROM THE M2 PHENOTYPE MACROPHAGES ON HEMATOPOIESIS IN DEPRESSION-LIKE STATE

Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Knyazheva M.A., Savkin I.V., Serenko E.V., Goiman E.V., Shevchenko Yu.A., Markova E.V.

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

Abstract. Chronic psychosocial stress provokes anxious behavior and depressive disorders. The longitudinal stress-induced neuroendocrine signals may alter functioning of immune (central and peripheral) organs. Increased myelopoiesis is observed in bone marrow, being detrimental to lympho- and erythropoiesis, with increased emigration of monocytic bone marrow cells to the periphery and their acquisition of “inflammatory” phenotype. The subsequent migration of such monocytes to the brain with differentiation into the M1 type macrophages which form inflammatory signals, and their effect upon endothelial cells and microglia leads to increased production of cytokines, chemokines, and adhesion molecules, thus accelerating accumulation of bone marrow-derived monocytes migrating to the brain. The signals from bone marrow monocytes and activated microglia promote neuroinflammatory condition which leads to behavioral changes. Current data on the presence of non-resident bone marrow macrophages in the brain of depressed patients require studies of hematopoiesis in depression-like states. Pronounced plasticity is a characteristic feature of macrophages, i.e., their ability to acquire M1 or M2 phenotype depending on the microenvironment signals. M1 exhibit high pro-inflammatory activity and have neurodestructive properties, whereas M2 cells are characterized by low pro-inflammatory activity and pronounced regenerative potential, due to the production of multiple soluble mediators and cytokines, including neurotrophic and immunoregulatory factors, anti-inflammatory substances that provide neuroprotection, stimulate neurogenesis, synaptogenesis, growth and myelination of axons, thus theoretically substantiating an opportunity of using the potential of M2 macrophages in the treatment of depression. In this work, we studied the effect of soluble factors of human macrophages, polarized into cells with M2 phenotype under the conditions of serum deprivation, upon bone marrow hematopoiesis and peripheral blood cells in a model of stress-induced depression. We have shown enhanced differentiation of hematopoietic stem cells into the granulocyte-macrophage (CFU-GM) lineage, along with increased monocyte population in peripheral blood in the depressive-like murine model. Development of a depressive-like state in the animals was associated with reduced amounts of both erythroid precursors in bone marrow and erythrocytes/hemoglobin in peripheral blood. Intranasal administration of soluble M2 macrophage factors (M2-SFs) for 7 days was accompanied by a corrective effect on the above parameters, being significant for peripheral blood monocytes. The data obtained suggest effectiveness of the M2-SFS anti-inflammatory effects in correcting changes in hematopoiesis caused by social stress in depressive-like animals.

Keywords: psychosocial depression, mice, M2 macrophages, hematopoiesis, bone marrow, peripheral blood cells

Введение

Психологический хронический социальный стресс провоцирует тревожное поведение и депрессивные расстройства; при этом в последние годы существенная роль в формирова-

нии характерного для стресса поведения отводится костномозговым клеткам моноцитарного ряда, мигрирующим в мозг [13, 15]. Во многих моделях стресса микроглия (резидентные иммунные клетки) рассматривается как источник

нейровоспалительных сигналов. Следствием стресса является активация микроглии с повышением продукции в мозге провоспалительных цитокинов — ключевых регуляторов настроения и поведения [10]. Активация ЦНС индуцирует нейроэндокринные сигналы, изменяющие функционирование иммунных (центральных и периферических) органов. В костном мозге исследователи наблюдают усиленный миелопоэз, в ущерб лимфо- и эритропоэзу, с усиленной эмиграцией костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию и приобретением ими «воспалительного» фенотипа [8]. Доказано, что такие моноциты мигрируют в мозг и дифференцируются в макрофаги, формирующие воспалительные сигналы (M1); следствием их воздействия на эндотелиальные клетки и микроглию является повышенная продукция цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, что ускоряет аккумуляцию мигрирующих в мозг костномозговых моноцитов. Сигналы от костномозговых моноцитов и активированной микроглии обеспечивают нейровоспалительный статус, что и ведет, в частности, к изменению поведения [11]. Смещение баланса в сторону макрофагов с M2-фенотипом обсуждается в последние годы в качестве новой терапевтической стратегии в коррекции психо-неврологических расстройств. M2-макрофаги обладают низкой провоспалительной активностью и выраженным регенераторным потенциалом за счет высокого уровня продукции целого комплекса нейротрофических, нейропротективных и ангиогенных факторов [12]. Показано, что внутривенное введение растворимых факторов M2-макрофагов значительно улучшает обучаемость и память у иммунодефицитных мышей с исходно сниженными когнитивными параметрами [3]. Охарактеризован антидепрессивный эффект интраназального введения растворимых факторов M2-макрофагов (M2-SFs): у депрессивно-подобных мышей регистрируется стимуляция двигательной и исследовательской активностей при сниженной эмоциональной реактивности, ослабление проявлений депрессивно-подобного поведения, тревожности и ангедонии; коррекция поведенческих расстройств сопровождается снижением содержания IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ в патогенетически значимых структурах головного мозга [2, 6].

Целью настоящей работы была оценка влияния M2-SFs на костномозговую гемопоэз и клеточный состав периферической крови в модели стресс-индуцированной депрессии. Использование для моделирования депрессии фактора длительного социального стресса, вызванного многократным опытом поражений, позволяло индуцировать у мышей-самцов тревожно-депрессивное состоя-

ние, сходное по симптоматике, этиологии и чувствительности к антидепрессантам с аналогичной патологией у людей [1, 5].

Материалы и методы

Исследование выполнено на мышках-самцах (CBA \times C57Bl/6)F1 в возрасте 3,5-4 мес., массой 25-30 г, полученных из питомника НИИ фармакологии и регенеративной медицины Томского НИМЦ РАН. Животных содержали в условиях вивария в клетках по 10 особей в каждой, не менее двух недель 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 одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИФКИ.

Учитывая наличие в популяции мышей (CBA \times C57Bl/6)F1 особей с активным и пассивным типами поведения, представители которых характеризуются определенными структурно-функциональными характеристиками нервной и иммунной систем и различной психофизиологической реакцией на стресс [1], все мыши были предварительно протестированы в «открытом поле», и в исследование были включены только особи с пассивным типом поведения, наиболее чувствительные к стрессовым воздействиям. Депрессивно-подобное состояние было сформировано у мышей в результате повторного опыта поражений в ежедневных (20 дней) агонистических взаимодействиях с агрессивным партнером (метод парного дистантного сенсорного контакта) [4, 5]. Формирование депрессивно-подобного поведения было подтверждено поведенческим фенотипированием (тест вынужденного плавания, тест «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт с использованием современного аппаратно-программного комплекса EthoVision XT (Noldus Information Technology, Нидерланды); ангедонию оценивали с помощью теста предпочтения сахарозы), как это было описано ранее [1, 7]. Далее депрессивно-подобные животные были индивидуально рассажены в клетки для исключения агонистического взаимодействия и разделены на 2 группы: первой группе депрессивно-подобных мышей интраназально вводилась M2-SFs (30 мкл в каждый носовой ход, дважды в день, в течение 7 дней); второй группе — в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI-1640 (контроль 2). Контрольную группу составили также интактные самцы (CBA \times C57Bl/6)F1 аналогичного возраста (контроль 1).

M2-макрофаги человека генерировали в течение 7 сут. из адгезивной фракции моноклеональных клеток периферической крови доноров в присутствии GM-CSF (50 нг/мл; Sigma-Aldrich) в условиях дефицита сыворотки (2% аутоплазмы) [12]. Аликвоты кондиционированной среды (M2-SFs) замораживали при -80°C до исследования.

Для оценки количества костномозговых гемопоэтических предшественников костный мозг вымывали из бедренной кости с помощью шприца кондиционной средой RPMI1640, содержащей 10% FCS. Подсчитывали количество клеток костного мозга в 1 мл с помощью гематологического анализатора PCE-90 (ERMA Inc., Japan). Для определения количества коммитированных предшественников клетки костного мозга животных в концентрации $2,0 \times 10^4/\text{мл}$ инкубировали в 24-луночных планшетах в метилцеллюлозной среде M 3434 (Stem Cell Technology, Canada), содержащей цитокины SCF, EPO, IL-3, IL-6. Гранулоцитарно-макрофагальные (КОЕ-ГМ), эритроидные (ранние БОЕ-Э, поздние КОЕ-Э) и гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарные

(КОЕ-ГЭММ) колонии подсчитывали под инвертированным микроскопом после 14-дневной инкубации при температуре 37°C , во влажной атмосфере, содержащей 5% CO_2 , согласно рекомендациям Stem Cell Technologies, Canada. Данные представлены как количество КОЕ/ 10^5 ККМ.

Клеточный состав периферической крови мышей оценивали с помощью гематологического анализатора PCE-90 (ERMA Inc., Япония). Относительное количество форменных элементов крови подсчитывали в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета лицензированных программ Statistica 8.0 с использованием критерия Манна–Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Формирование депрессивно-подобного состояния у мышей сопровождалось оживлением миелоидной дифференцировки: количество гра-

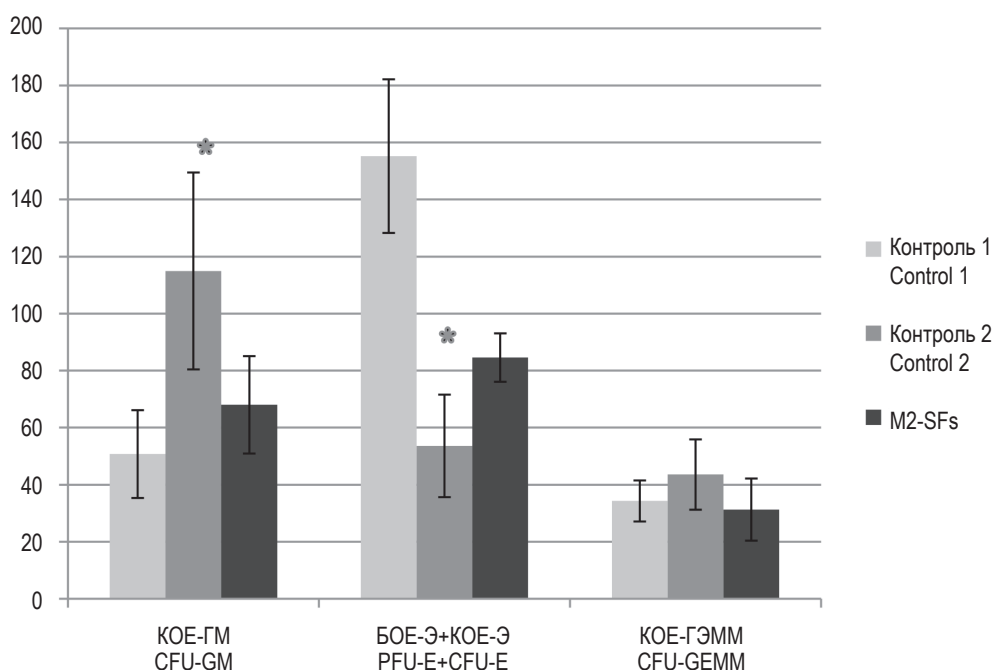


Рисунок 1. Колониеобразующая активность костномозговых гемопоэтических предшественников депрессивноподобных мышей (CBA×C57Bl/6)F1 после интраназального введения M2-Sfs

Примечание. Светло-серые столбики – Контроль 1 (интактные мыши). Темно-серые столбики – Контроль 2 (депрессивно-подобные мыши, которым в аналогичных условиях эксперимента интраназально вводили среду RPMI-1640). Черные столбики – M2-SFs (депрессивно-подобные мыши после интраназального введения M2-Sfs).

* – достоверные различия между показателями интактных и депрессивно-подобных животных ($p < 0,05$).

Figure 1. Colony-forming activity of bone marrow hematopoietic precursors in depressive-like (CBA×C57Bl/6)F1 mice after M2-SFs intranasal administration

Note. Light grey bars, Control 1 (intact mice). Dark grey bars, Control 2 (depressive-like mice, which were intranasal injected with RPMI-1640 medium under similar experimental conditions). Black bars, M2-SFs (depressive-like mice, which were intranasal treated with M2-SFs);

*, significant differences between the parameters of intact and depressive-like animals ($p < 0.05$).

нулоцитарно-макрофагальных предшественников в костном мозге значительно превышало контрольные показатели (рис. 1).

Количество моноцитов в периферической крови депрессивно-подобных мышей также достоверно превышало их уровень в контрольной группе интактных животных; аналогичным образом на стресс реагировали гранулоциты, количество которых повышалось, хотя и недостоверно. При этом среди гранулоцитов наблюдалось повышенное количество сегментоядерных нейтрофилов (табл. 1), что наблюдается при воспа-

лительных, в том числе связанных со стрессом, состояниях [9].

Усиление миелоидного направления дифференцировки при хроническом социальном стрессе показано ранее во множестве работ [9, 11]. Показано также, что усиленный миелопоэз, обусловленный социальным стрессом, может сопровождаться угнетением лимфопоэза [8]. В данном исследовании мы не обнаружили вышеобозначенных изменений у депрессивно-подобных самцов (CBA×C57Bl/6)F1 (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫХ МЫШЕЙ (CBA×C57Bl/6)F1 ПОСЛЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ M2-SFs

TABLE 1. RELATIVE AMOUNT OF BLOOD CELLS IN DEPRESSIVE-LIKE (CBA×C57Bl/6)F1 MICE AFTER M2-SFs INTRANASAL ADMINISTRATION

Группы мышей Mouse groups	Моноциты Monocytes	Палочкоядерные нейтрофилы Stab neutrophils	Сегментоядерные нейтрофилы Segmented neutrophils	Лимфоциты Lymphocytes
Контроль 1 Control 1	0,71±0,30	1,30±0,45	22,0±3,8	71,0±4,6
Контроль 2 Control 2	3,20±0,55*	2,0±0,4	34,20±7,79	61,00±7,01
M2-SFs	2,20±0,34**	1,83±0,34	30,2±5,3	65,2±5,8

Примечание. Контроль 1 – интактные мыши. Контроль 2 – депрессивно-подобные, мыши, которым в аналогичных условиях эксперимента интраназально вводили среду RPMI-1640. * – достоверные различия ($p < 0,05$) между соответствующими показателями в группах контроля (интактных и депрессивно-подобных животных); ** – достоверные различия между соответствующими показателями депрессивно-подобных животных (Контроль 2) и после введения M2-SFs ($p < 0,05$).

Note. Control 1, intact mice. Control 2, depressive-like mice, which were intranasally injected with RPMI-1640 medium under similar experimental conditions. *, significant differences ($p < 0.05$); between the corresponding indicators in the control groups (intact and depressive-like animals); **, significant differences between the corresponding indicators of depressive-like animals (Control 2) and after the introduction of M2-SFs ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КОЛИЧЕСТВА ЭРИТРОЦИТОВ/ГЕМОГЛОБИНА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫХ МЫШЕЙ (CBA×C57Bl/6)F1 ПОСЛЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ M2-SFs

TABLE 2. PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTE/HEMOGLOBIN VALUES IN DEPRESSIVE-LIKE (CBA×C57Bl/6)F1 MICE AFTER M2-SFs INTRANASAL ADMINISTRATION

Группы мышей Mouse groups	Эритроциты Erythrocytes	Гемоглобин Hemoglobin
Контроль 1 Control 1	7,05±0,10	44,76±10,26
Контроль 2 Control 2	5,93±0,23*	104,17±3,72*
M2-SFs	6,25±0,15	107,17±2,24

Примечание. Контроль 1 – интактные мыши. Контроль 2 – депрессивно-подобные, мыши, которым в аналогичных условиях эксперимента интраназально вводили среду RPMI-1640. * – достоверные различия между показателями интактных (Контроль 1) и депрессивно-подобных (Контроль 2) животных ($p < 0,05$).

Note. Control 1, intact mice. Control 2, depressive-like mice, which were intranasally injected with RPMI-1640 medium under similar experimental conditions. *, significant differences between the parameters of intact (Control 1) and depressive-like (Control 2) animals ($p < 0.05$).

После интраназального введения M2-SFs мы наблюдали осязаемое снижение объема популяции гемопоэтических предшественников, хотя и не достигающее такового в группе интактного контроля (рис. 1). Количество моноцитов периферической крови снижалось достоверно; также мы наблюдали достоверное снижение количества гранулоцитов (табл. 1). Полученные данные могут свидетельствовать о корректирующем эффекте M2-SFs на миелопоэз депрессивно-подобных мышей. Вероятно, коррекция нейровоспалительного статуса со снижением содержания провоспалительных цитокинов в структурах головного мозга под воздействием M2-SFs, показанная нами ранее [2, 6], обеспечивает снижение интенсивности продукции гемопоэтических предшественников в костном мозге и моноцитов крови [11].

Известно, что усиленный миелопоэз, наблюдаемый при ряде иммуноопосредованных заболеваний, способствует «удержанию» ГСК/ранних гемопоэтических предшественников в костномозговой нише, блокируя их миграцию на периферию и отменяя их участие в воспалении (в том числе противовоспалительные эффекты) [14]. Можно предполагать участие аналогичного механизма при формировании нейровоспалительных и нейродегенеративных изменений, характерных для депрессивных расстройств и показанных также на используемой модели стресс-индуцированной депрессии [5, 6, 7]. В настоящем исследовании мы наблюдали лишь достоверное увеличение популяции ранних предшественников (КОЕ-ГЭММ) в костном мозге депрессивно-подобных мышей; интраназальное введение

M2-SFs приводило к недостоверному снижению количества КОЕ-ГЭММ (рис. 1).

Ранее показано, что усиленный миелопоэз в условиях социального стресса сопровождается угнетением эритропоэза с мобилизацией гемопоэтических предшественников в селезенку [8, 9]. Настоящая работа подтверждает эти данные: хронический стресс, индуцировавший депрессивно-подобное состояние у мышей, способствовал как достоверному снижению количества эритроидных предшественников (КОЕ-Э + БОЕ-Э) в костном мозге (рис. 1), так и эритроцитов периферической крови. Гемоглобин крови также достоверно снижался у депрессивно-подобных животных (табл. 2).

После интраназального введения M2-SFs мы наблюдали недостоверное повышение показателей, характеризующих эритроидный росток.

Заключение

Таким образом, социальный стресс существенно усиливал гранулоцитарно-макрофагальное (КОЕ-ГМ) направление дифференцировки ГСК, что сопровождалось нарастанием популяции моноцитов в периферической крови у депрессивно-подобных мышей. Формирование у животных депрессивно-подобного состояния сопровождалось также снижением количества как эритроидных предшественников в костном мозге, так и эритроцитов/гемоглобина в периферической крови. Интраназальное введение M2-SFs оказывало корректирующее воздействие на упомянутые показатели, достоверное в отношении моноцитов периферической крови.

Список литературы / References

1. Маркова Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021. 184 с. [Markova E.V. Immune cells and regulation of behavioral reactions in health and disease]. Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center, 2021. 184 p.
2. Маркова Е.В., Шевела Е.Я., Княжева М.А., Савкин И.В., Серенко Е.В., Ращупкин И.М., Амстиславская Т.Г., Останин А.А., Черных Е.Р. Влияние растворимых факторов макрофагов M2-фенотипа на поведенческий паттерн и продукцию цитокинов в головном мозге депрессивноподобных мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2021. Т. 172, № 9. С. 334-338. [Markova E.V., Shevela E.Y., Knyazeva M.A., Savkin I.V., Serenko E.V., Rashchupkin I.M., Amstislavskaya T.G., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Effect of M2 macrophage-derived soluble factors on behavioral patterns and cytokine production in various brain structures in depression-like mice. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2022, Vol. 172, no. 3, pp. 341-344. (In Russ.)]
3. Derecki N.C., Quinnes K.M., Kipnis J. Alternatively activated myeloid (M2) cells enhance cognitive function in immune compromised mice. *Brain. Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 3, pp. 379-385.
4. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhanaeva S.Y., Cytokine production by splenic cells in C57Bl/6J mice with depression-like behaviour depends on the duration of social stress. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, Vol. 164, no. 5, pp. 645-649.
5. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Vishnivetskaya G.B. Repeated positive fighting experience in male inbred mice. *Nat. Protoc.*, 2014, Vol. 9, no. 11, pp. 2705-2717.

6. Markova E., Shevela K., Knyazheva M., Savkin I., Amstislavskaya T., Ostanin A., Chernykh E.. Human type 2 macrophages biologically active soluble products in the editing of stress-induced depressive-like behavior. *Eur. Psych.*, 2021, Vol. 64, no. S 1, 764. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2023.
7. Markova E.V., Knyazheva M.A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 699-704. doi: 10.15789/1563-0625-ica-2277.
8. McKim D.B., Yin W., Wang Y., Cole S.W., Godbout J.P., Sheridan J.F. Social stress mobilizes hematopoietic stem cells to establish persistent splenic myelopoiesis. *Cell Rep.*, 2018, Vol. 25, no. 9, pp. 2552-2562. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.102
9. Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Lvova M.N., Sorokina I.V., Katokhin A.V., Vishnivetskaya G.B., Goiman E.V., Kashina E.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A., Avgustinovich D.F. Social defeat stress exacerbates the blood abnormalities in *Opisthorchis felinus*-infected mice. *Exp. Parasitol.*, 2018, Vol. 193, pp. 33-44.
10. Quinn M.E., Stanton C.H., Slavich G.M., Joormann J. Executive control, cytokine reactivity to social stress, and depressive symptoms: testing the social signal transduction theory of depression. *Stress*, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 60-68.
11. Reader B.F., Jarrett B.L., McKim D.B., Wohleb E.S., Godbout J.P., Sheridan J.F. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, 2015, Vol. 289, pp. 429-442.
12. Sakhno L.V., Shevela E.Y., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. The phenotypic and functional features of human M2 macrophages generated under low serum conditions. *Scand. J. Immunol.*, 2016, Vol. 83, no. 2, pp. 151-159.
13. Torres-Platas S.G., Cruceanu C., Chen G.G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav. Immun.*, 2014, Vol. 42, pp. 50-59.
14. Winkler I.G., Sims N.A., Pettit A.R., Barbier V., Nowlan B., Helwani F., Poulton I.J., van Rooijen N., Alexander K.A., Raggatt L.J., Lévesque J.P. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 23, pp. 4815-4828.
15. Wohleb E.S., McKim D.B., Sheridan J.F., Godbout J.P. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.*, 2015, Vol. 8, 447. doi: 10.3389/fnins.2014.00447.

Авторы:

Орловская И.А. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Топоркова Л.Б. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Княжева М.А. — младший научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», Новосибирск, Российская Федерация

Authors:

Orlovskaya I.A., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Toporkova L.B., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Knyazheva M.A., Junior Research Associate, Laboratory of Neuroimmunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

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

Гойман Е.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шевченко Ю.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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

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

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

Goiman E.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Experimental Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shevchenko Yu. A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 12.05.2022
Принята к печати 22.05.2022

Received 12.05.2022
Accepted 22.05.2022