

УДК 612.017.1:576.3:159.929

Для цитирования: Маркова Е.В., Анисеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 15–20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-15-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-15-20)

Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками

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

НИИ фундаментальной и клинической иммунологии
Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Основные регуляторные системы организма – иммунная и нервная, функционируя во взаимодействии, играют важную роль в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза; причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов и его резервные возможности. Ранее нами продемонстрирована возможность направленного изменения параметров функциональной активности указанных систем у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. **Цель** исследования – оценка показателей нейроиммунного статуса половозрелых реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с разными функциональными показателями, характерными для животных с оппозитными типами поведения, **Методы**. Исследования проведены на мышах-самцах (СВАхС57ВЛ/6) F1, которым с 4–5-недельного возраста проведена трехкратная трансплантация иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. Фенотипирование трансплантируемых клеток и спленоцитов реципиентов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺, помеченными флуорохромами с отличающимися спектрами эмиссии. У сингенных реципиентов в половозрелом возрасте оценивались также параметры ориентировочно-исследовательского поведения, пролиферативная активность спленоцитов, интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа. **Результаты**. Мыши (СВАхС57ВЛ/6) F1, подвергнутые в ювенильный период развития 3-кратной трансплантации иммунных клеток от сингенных доноров с оппозитными типами поведения, в половозрелом возрасте характеризуются различным нейроиммунным статусом, выражающимся в формировании определенного преимущественного стереотипа поведения, различной интенсивности гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, различиями в фенотипических характеристиках и пролиферативной активности иммунных клеток, **Заключение**. У животных, выросших в условиях многократной трансплантации клеток иммунной системы с различными функциональными характеристиками, формируется определенный характер нейроиммунного взаимодействия, обеспечивающий различные адаптационные возможности реципиентов.

Ключевые слова: иммунные клетки, трансплантация, иммунный ответ, поведение.

ВВЕДЕНИЕ

Основные регуляторные системы организма – иммунная и нервная, обладая общим полем гуморальных факторов и контактируя посредством своих клеточных элементов, характеризующихся выраженным фенотипическим и функциональным сходством, функционируют в тесном взаимодействии и играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза; причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов и его резервные адаптационные возможности [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Ранее нами была продемонстрирована возможность направленного изменения параметров функциональной активности указанных адаптационных систем организма у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками [10, 11, 12, 13].

Поскольку способность к непосредственному контакту и взаимодействию клеток иммунной и нервной систем приобретает на ранних этапах эмбриогенеза, не исключено влияние транспланта-

ции иммунных клеток, проведенной на ранних этапах постнатального онтогенеза, на формирование определенного характера нейроиммунных взаимоотношений реципиентов.

В связи с вышеизложенным **целью** исследования являлась оценка показателей нейроиммунного статуса половозрелых реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными показателями, характерными для животных с оппозитными типами поведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на мышах-самцах (СВАхС57ВЛ/6) F1 (n=280), полученных из лаборатории экспериментальных животных НИИФФМ (Новосибирск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, не менее 2 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 правилами лабораторной практики (приказ № 267 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003).

Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) половозрелых 3-месячных животных (интактных и после клеточной трансплантации) оценивали в тесте «открытое поле» [14]. Регистрировалась моторная и исследовательская активность мышей в течение 5 минут с интервалом в 1 минуту. В качестве доноров для клеточной трансплантации использовали мышей с оппозитными (активным и пассивным) типами поведения, иммунные клетки которых характеризуются различной функциональной активностью [15, 16, 17, 18].

Выделение спленоцитов проводилось согласно описанной ранее методике [11, 12]. Далее иммунциты доноров с активным (группа 1) либо пассивным (группа 2) типами поведения внутривенно вводили сингенным реципиентам, начиная с 4–5-недельного возраста, трехкратно в концентрации 5×10^6 клеток в объеме 0,4 мл среды RPMI-1640 на одно животное с интервалом в 1 неделю. Контрольной группе мышей в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI 1640.

Фенотипирование клеток селезенки мышей-доноров (CBAxС57Bl/6) F1 с активным и пассивным типами поведения и сингенных реципиентов после клеточной трансплантации проводилось методом проточной цитофлуориметрии с помощью аналитической системы FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺ (Ebioscience), помеченными флуорохромами с отличающимися спектрами эмиссии.

Для оценки интенсивности основных звеньев иммунного ответа мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (5% – 0,5 мл).

Гуморальный иммунный ответ оценивали на 5-е сутки после иммунизации по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде. Определение количества антителообразующих клеток в селезенке (АОК) проводилось модифицированным методом A.J. Cunningham [19].

Для определения высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) через 96 часов после иммунизации внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0,5% – 0,5 мл) вводили разрешающую дозу указанного антигена (50% – 0,05 мл) под апоневроз задней стопы. Формирование реакции ГЗТ оценивали через 24 часа после разрешающей инъекции по степени опухания лапы (изменения её толщины по сравнению с позитивно-контрольной задней лапой того же животного, в которую была введена среда RPMI 1640). Индекс реакции (ИР) выражали в процентах и определяли для каждой мыши по формуле [20]:

$$IP = (P_o - P_k) / P_k$$

Пролиферативный ответ спленоцитов оценивали общепринятым методом реакции бластной трансформации лимфоцитов, как это было описано ранее [10, 15, 18]. В качестве митогенов использовались субоптимальные концентрации ЛПС *E. coli* 0111: B4 (Sigma) и конкавалина А (Pharmacia), которые составляли соответственно 20 мкг/мл и 3 мкг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением парного критерия Манна-Уитни (компьютерная программа STATISTICA 10.0 for Windows, StatSoft USA). Данные представлены в виде $M \pm SD$ либо медианы и интерквартильных размахов (25% и 75% процентиля). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами и другими исследователями было установлено, что ИКК животных с активным и пассивным типами поведения различаются по функциональной активности. В частности показано, что спленоциты мышей (CBAxС57Bl/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 [10, 15, 16, 17, 18, 21].

При анализе поведения половозрелых 12-недельных реципиентов, выросших в условиях многократной трансплантации указанных иммунных клеток, проведенной в ювенильный период развития, установлено, что в случае введения клеток от доноров с активным типом поведения в популяции реципиентов регистрируется 7-кратное увеличение процентного содержания особей с активным типом поведения по сравнению с контрольной группой мышей, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили среду RPMI 1640 (29,2% и 4,2% соответственно), и 2,5-кратный рост указанного показателя по сравнению с таковым в группе интактных животных соответствующего возраста (29,2% и 11,9% соответственно). При этом регистрируется 5-кратное снижение процентного содержания особей с пассивным типом поведения по сравнению с таковым в обеих контрольных группах (4,2% относительно 22,9% и 19,1% в указанных выше контрольных группах соответственно).

В популяции реципиентов после трансплантации спленоцитов от сингенных доноров с пассивным типом поведения процентное содержание особей с пассивным типом поведения двукратно увеличивалось по сравнению с таковым в контрольной группе мышей, где в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI 1640 (42,5% и 22,9%), и с группой интактных животных соответствующего возраста (42,5% и 19,1%). При этом регистрировалось двукратное снижение процентного содержания особей с активным типом поведения по сравнению с таковым в группе мышей после аналогичного введения среды RPMI 1640 (4,2% и 2,5% соответственно) и снижение в 4,8 раза по сравнению с группой

интактных животных соответствующего возраста (11,9% и 2,5% соответственно) [21]. Результаты свидетельствуют о формировании у подавляющей части животных, выросших в условиях многократной трансплантации ИКК, стереотипа поведения, свойственного животным – донорам клеток.

Поведенческий фенотип половозрелых реципиентов после проведенной в ювенильный период онтогенеза многократной трансплантации спленоцитов от доноров с оппозитными типами ОИП сопряжен с определенной интенсивностью гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа. После

трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения у реципиентов по сравнению с контрольной группой животных регистрируется более низкая интенсивность гуморального и иммунного ответов (относительного числа АОК) и более высокий уровень реакции ГЗТ. Реципиенты после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения характеризуются низким уровнем как гуморального, оцененного по числу (относительному и абсолютному) АОК, так и клеточного иммунного ответа, оцененного по высоте реакции ГЗТ (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа у мышей-реципиентов (СВАхС57В1/6) F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения (M±SD).			
Исследуемый показатель	Группа животных		
	Контрольная	Группа 1	Группа 2
АОК/10 ⁶	167,7±79,2	121,4±71,9*	67,2±30,7** [‡]
АОК абсол.	36949,7±22675,6	29469,6 ±23636,3	16732,±10619,7** [‡]
ГЗТ(ИР)	27,2±21,02	38,7±10,6**	17,1±3,9** ^{‡‡}

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; [‡] – p<0,05, ^{‡‡} – p<0,01 между группами животных 1 и 2; n=15 и n=18 в каждой группе животных.

Выявлено также значимое различие в уровнях спонтанной и Кон А-индуцированной пролиферативной активности спленоцитов мышей-реципиентов, которым трансплантировали клетки от доноров с оппозитными типами поведения (табл. 2). При этом у реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведе-

ния наблюдается также более низкая спонтанная и КонА-индуцированная пролиферативная активность иммунных клеток по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе мышей, что может опосредовать низкий уровень развиваемых клеточных иммунных реакций в этой группе мышей.

Таблица 2

Пролиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов СВАхС57В1/6)F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения (M±SD)			
Пролиферативная активность (имп/ мин)	Группа животных		
	Контрольная (n=36)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)
Спонтанная	751,8±81,8	1240,3±136,5*	703,9±80,5** ^{‡‡}
Кон А	15902,5±450,6	14736,2±652,2	12218,6±547,9** [‡]
ЛПС	23122,5±6674,9	24689,9±8667,2	24722,5±8522,2

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; [‡] – p<0,05, ^{‡‡} – p<0,01 между группами животных 1 и 2.

Фенотипические характеристики ИКК мышей-реципиентов исследуемых групп различны и также сопряжены с функциональной активностью донорских клеток. Так, для группы 1 мышей-реципиентов в половозрелом возрасте было характерно относительно низкое содержание CD4⁺-, тенденция к снижению CD8⁺- и повышение CD19⁺-лимфоцитов в селезенке относительно контрольной группы животных. Животных группы 2 характеризовало относительно высокое содержание CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов. При этом для мышей, составляющих группу 2, по сравнению с животными группы 1 характерно относительно низкое содержание CD19⁺ и более высокое содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, сопряженное, как показано выше, с низким пролиферативным ответом на КонА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что после проведенной в ювенильный период онтогене-

за многократной трансплантации иммунных клеток с различными функциональными характеристиками, свойственными животным с оппозитными типами поведения, у реципиентов формируется различный нейроиммунный статус, определяемый перераспределением процентного содержания в популяции половозрелых особей с активным и пассивным типами поведения, сопряженными с определенными количественными и функциональными показателями иммунной системы. При этом особи, выросшие в условиях трансплантации иммуноцитов от доноров с пассивным типом ОИП, характеризуются преимущественно пассивным типом поведения, относительно низким уровнем развиваемых иммунных реакций и пролиферативной активности клеточных элементов иммунной системы. Всё это указывает на снижение адаптационных возможностей организма с повышенным риском развития соматической и психической патологии [1, 2, 8, 21, 22, 23].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ фундаментальной и клинической иммунологии № 80 от 22 июня 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007 (1): 1269.
- 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
- Heo Y., Zhang Y., Gao D., Miller V.M., Lawrence D.A. Aberrant Immune Responses in a Mouse with Behavioral Disorders. *PLoS One.* 2011; 6 (7): 20912.
- Hickey W.F. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin. Immunol.* 1999; 11: 125–137.
- Kadiiski D., Svetoslavova M., Kristov I., Losev B. Interrelation between cells of the nervous and immune systems in vitro. *Morfologia.* 2001; 119 (2): 29–32.
- Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы. *Успехи физиологических наук.* 2004; 35 (4): 49–64.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лобачева О. А., Невидимова Т. И., Стоянова И. Я. Система иммунитета и психологическая защита в механизмах психоэмоционального стресса. Ижевск: Изд-во «КнигоГрад»; 2014: 124.
- Rotenberg V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior.* 2009; 51 (1): 12–44.
- Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Изд-во РАСКО, 2003: 300.
- Маркова Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций. Красноярск: Научно-инновационный центр; 2012: 236.
- Маркова Е.В., Абрамов В.В., Короткова Н.А., Козлов В.А. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на ориентировочно-исследовательское поведение и экспрессию генов цитокинов в головном мозге животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142 (9): 309–312.
- 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.
- 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): 9–52.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991: 399.
- Маркова Е.В., Чернова Т.Г., Филлимонов П.Н., Короткова Н.А., Абрамов В.В., Козлов В.А. Иммуноморфологические особенности животных с разным уровнем ориентировочно-исследовательского поведения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138 (10): 466–469.
- Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивно- и депрессивно-подобными типами поведения. *В мире научных открытий.* 2014; 8 (56): 131–148.
- Viveros M.P., Fernandes B., Guayervas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenescence. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114: 80–88.
- Markova E.V., Knyazeva M.A., Kozlov V.A. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior // Applied and Fundamental Studies; Proceedings of the 1st International Academic Conference / Edited by Yan Maximov. 2012: 1–27.
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature.* 1965; 207: 1106–1107.
- Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. et al. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice. *Immunol.* 1979; 38 (3): 577–583.
- Маркова Е.В., Аникеева О.С. Влияние иммунокомпетентных клеток на формирование поведенческого стереотипа в онтогенезе. *В мире научных открытий.* 2015; 2 (62): 154–170.
- Shushpanova T.V., Solonskii A.V., Novozheeva T.P., Uduv V.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156 (6): 813–818.
- Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Uduv V.V. Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S. Korsakova.* 2014; 114 (5): 50–54.

Поступила в редакцию 19.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Маркова Евгения Валерьевна, зав. лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник, д.м.н.
Аникеева Ольга Сергеевна, м.н.с. лаборатории нейроиммунологии.
Савкин Иван Владимирович, н.с. лаборатории нейроиммунологии.
Козлов Владимир Александрович, научный консультант НИИФКИ, академик РАН, профессор, д.м.н.

✉ Маркова Евгения Валерьевна, evgeniya_markova@mai.ru

УДК 612.017.1:576.3:159.929

For citation: Markova E.V., Anikeeva O.S, Savkin I.V., Kozlov V.A. Neuroimmune parameters in adult recipients after the repeated transplantation of immune cells with different functional characteristics which was held in the juvenile development period. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018; 2 (99): 15–20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-15-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-15-20)

Neuroimmune parameters in adult recipients after the repeated transplantation of immune cells with different functional characteristics which was held in the juvenile development period

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

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14, Yadrintzevskaya Street, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The main regulatory systems of the body immune and nervous functioning in close interaction play a crucial role in maintaining homeostasis at all stages of ontogenesis; and the nature of their interaction determines the characteristics of the psychophysiological status of individuals and its reserve capabilities. Earlier, we demonstrated the possibility of a directed change in the parameters of the functional activity of these systems in sexually mature animals by transplantation of immune cells with certain functional characteristics. The aim of the study was to investigate the neuroimmune parameters in adult recipients which repeated transplantation of immune cells with different functional parameters, peculiar animals with opposing types of behavior, was performed in the juvenile development period. **Methods:** Studies were carried out on male (CBAx57BL/6) F1 mice, starting from 4–5-week age, 3 times transplantation of immune cell with certain functional characteristics was conducted. Phenotyping of transplanted cells and splenocytes of recipients was carried out by flow cytometry with monoclonal antibodies against CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺, labeled by fluorochromes with different emission spectra. In syngeneic recipients in the 12-week age parameters of the exploratory behavior, proliferative activity of splenocytes, and the intensity of the humoral and cellular immune response were also evaluated. **Results:** Mice (CBAx57BL/6) F1, subjected to the juvenile period of development of a 3-fold transplantation of immune cells from syngeneic donors with opposing types of behavior, were characterized by a different neuroimmune status in the sexually mature age, that was expressed in the formation of a certain predominant stereotype of behavior, different intensity of the humoral and cellular links of the immune response, differences in the phenotypic characteristics and proliferative activity of immune cells. **Conclusion:** In animals that grew under conditions of multiple transplantation of immune system cells with various functional characteristics, a certain nature of neuroimmune interaction was formed, which provided various adaptive capabilities of recipients.

Keywords: immune cells, transplantation, immune response, behavior.

REFERENCES

- Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007 (1): 1269.
- 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.
- Heo Y., Zhang Y., Gao D., Miller V. M., Lawrence D. A. Aberrant Immune Responses in a Mouse with Behavioral Disorders. *PLoS One.* 2011; 6 (7): 20912.
- Hickey WF. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin. Immunol.* 1999; 11: 125–137.
- Kadiiski D., Svetoslavova M., Kristov I., Losev B. Interrelation between cells of the nervous and immune systems in vitro. *Morfologia.* 2001; 119 (2): 29–32.
- Arushanyan E. B., Bejer E. V. Vzaimosvyaz psixoemotsionalnogo sostoyaniya i immunnnoj sistemy [Interrelation of psychoemotional state and immune system]. *Uspexi fiziologicheskikh nauk – Progress in Physiology.* 2004; 35 (4): 49–64 (in Russian).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Nevidimova T.I., Stoyanova I.Ya. Sistema immuniteta i psixologicheskaya zashhita v mexanizmax psixoemotsionalnogo stressa [Immunity system and psychological defense in the mechanisms of psychoemotional stress]. Izhevsk: Izd-vo «KnigoGrad»; 2014: 124 (in Russian).
- Rotenberg, V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior.* 2009; 51 (1): 12–44.
- Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Klinicheskaya psikhoneuroimmunologiya [Clinical psychoneuroimmunology]. Tomsk: Publishing House RASKO, 2003: 300 (in Russian).
- Markova E.V. Mexanizmy nejroimmunnyh vzaimodejstvij v realizacii povedencheskih reakcij [Mechanisms of neuroimmune interactions in the realization of behavioral reactions]. Krasnoyarsk: Nauchno-innovacionny' jcentr – Krasnoyarsk: Research and Innovation Center; 2012: 236 (in Russian).
- Markova E.V., Abramov V.V., Korotkova N.A., Kozlov V.A. Vliyaniye transplantacii immunokompetentnyh kletok na orientirovochno-issledovatel'skoe povedeniye i ekspressiyu genov citokinov v golovnom mozge zhivotnyh. [Effect of transplantation of immunocompetent cell on oriental and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals]. *Byulleten eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 142 (9): 309–312 (in Russian).
- Markova E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Pegulyaciya orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya u zhivotnyh putem transplantacii immunokompetentnyh kletok. [The regulation of orienting-research behavior in animals by transplantation of immunocompetent cells]. *Uspexi sovremennoj biologii – Advances in Modern Biology.* 2009; 129 (4): 348–354 (in Russian).
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Kozlov V.A. Kletochnye mexanizmy nejroimmunnyh vzaimodejstvij v regulyacii orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya [Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of orienting-research behavior]. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2013; 1 (76): 9–52 (in Russian).
- Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D.P. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior]. M., 1991: 399 (in Russian).
- Markova E.V., Chernova T.G., Fillimonov P.N., Korotkova N.A., Abramov V.V., Kozlov V.A. Immunomorfologicheskie osobennosti zhivotnyh s raznym urovnem orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya [Immunomorphological characteristics of animals with different levels of orientation and exploratory behavior]. *Byulleten eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138 (10): 466–469 (in Russian).
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Ryumina T.V., Kozlov V.A. Osobennosti funkcionirovaniya kletok immunnnoj sistemy u osobej s agressivno- i depressivno-podobnym tipami povedeniya. [Immune cells functioning features in individuals with aggressive- and depressive-like behaviors]. *V mire nauchnyh otkrytij – In the World of Scientific Discoveries.* 2014; 8 (56): 131–148 (in Russian).
- Viveros M.P., Fernandes B., Guayerbas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenscence. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114: 80–88.
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Kozlov V.A. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior // Applied and Fundamental Studies; Proceedings of the 1st International Academic Conference / Edited by Yan Maximov. 2012: 21–27.
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature.* 1965; 207: 1106–1107.
- Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. et al. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice. *Immunol.* 1979; 38 (3): 577–583.
- Markova E.V., Aniseeva O.S. Vliyaniye immunokompetentnyh kletok na formirovaniye povedencheskogo stereotipa v ontogeneze [Influence of immunocompetent cells on the formation of behavioral stereotype in ontogenesis]. *V mire nauchnyh otkrytij. – In the World of Scientific Discoveries.* 2015; 2 (62): 154–170 (in Russian).
- Shushpanova T.V., Solonskii A.V., Novozheeva T.P., Udut V.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156 (6): 813–818.

23. Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Udut V.V. Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S. Korsakova*

– *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114 (5): 50–54.

Received February 19.2018
Accepted April 2.2018

Markova Eugenia V., MD, Head of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Anikeeva Olga S., junior researcher of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

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

Kozlov Vladimir A., MD, Professor, academician of RAS, scientific consultant of the institute, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.



Markova Eugenia V., evgeniya_markova@mai.ru