УДК 577.27.084.053:575.155

ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ (CBAxC57BL6)F1 В УСЛОВИЯХ МНОГОКРАТНОГО ПЕРЕНОСА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ОТ СИНГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Аникеева О.С., Абрамова Т.Я., Козлов В.А.

НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Установлены особенности формирования уровня ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) неполовозрелых животных – мышей (CBAxC57Bl)F1, подвергшихся в процессе онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от взрослых сингенных животных с определенным уровнем поведенческой активности. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении доли пассивных животных в группе реципиентов, получавших спленоциты от низкоактивных доноров, и об увеличении доли мышей со средним уровнем ОИП в группах реципиентов, получавших клетки от доноров с высоким уровнем ОИП и от контрольной группы неполовозрелого возраста. Выявлены ассоциации уровня поведенческой активности реципиентов со структурно-функциональными особенностями клеток доноров: относительное повышение уровня ОИП при переносе спленоцитов от доноров с активированным моноцитарно-макрофагальным и подавление ОИП – от доноров с активированным Т-клеточным звеном иммунной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунокомпетентные клетки, уровень поведенческой активности, онтогенез.

Введение

Более 20 лет назад было сформулировано положение об интегративном характере взаимоотношения между нервной, эндокринной и иммунной системами, подразумевающее неразрывный, целостный характер их взаимодействия [1–3]. Комплекс результатов, подтверждающих существование интеграции, свидетельствовал о значительном структурном сходстве указанных систем, наличии функциональной асимметрии, способности к формированию памяти, а также к продукции единого комплекса биологически активных веществ и мембранных маркеров к данным веществам в указанных системах [4–8]. Взаимозависимость их функционирования предполагала также наличие связи между иммунной системой и высшей нервной деятельностью (ВНД). Были проведены исследования, определяющие характер данной взаимосвязи у здоровых молодых людей, позволившие выявить типы указанного взаимодействия, установить некоторые механизмы и зависимости этого процесса [3, 9].

Взаимозависимый характер функционирования указанных регуляторных систем, а также широкое применение в современной медицине методов клеточной терапии свидетельствуют о необходимости изучения механизмов влияния трансплантируемых иммунокомпетентных клеток не только на иммунную, но и на нервную систему реципиента. В настоящее время экспериментально установлено, что функциональная активность иммунной системы связана с уровнем ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП), являющегося одним из механизмов адаптации животных к окружающей среде. В частности, перекрестная трансплантация спленоцитов между сингенными группами мышей (CBAxC57BL/6)F1, характеризующихся разным уровнем ОИП в тесте «открытое поле», сопровождается закономерными изменениями ОИП у реципиентов [10–12]. Определены некоторые иммунологические механизмы этого явления, а также идентифицированы популяции иммунокомпетентных клеток, ответственных за указанную регуляцию [10, 11].

✉ ***Аникеева Ольга Сергеевна,*** тел.: 8 (383) 222-06-72, 8-913-796-3259; e-mail: osa7.7@mail.ru

Цель исследования – изучить особенности воздействия иммунокомпетентных клеток, перенесенных от мышей-доноров (CBAxC57BL/6)F1, различающихся по уровню ОИП в тесте «открытое поле», на формирование уровня поведенческой активности сингенных реципиентов – неполовозрелых животных – мышей (CBAxC57Bl)F1 в онтогенезе в период становления ВНД и иммунной системы.

Материал и методы

Исследование выполнено на 614 мышах-самцах гибридах первого поколения (CBAxC57BL/6)F1 различного возраста, из которых 469 составили группу «доноры» (379 мышей в возрасте 3 мес и 90 мышей – 4–5 нед) и 145 животных в возрасте 4–5 нед образовали группу «реципиенты». Мыши были получены из лаборатории экспериментальных животных (моделей) НИИ КИ СО РАМН (ныне НИИ ФКИ, г. Новосибирск). Содержание животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). У всех животных определяли уровень ОИП в тесте «открытое поле» [13] с регистрацией горизонтальной активности (периферической и центральной), вертикальной активности (пристеночные и свободные стойки), эмоционального напряжения. По характеру поведения животные подразделялись на три группы: с высоким, средним и низким уровнем ОИП [14].

Животным (реципиенты) с 4–5-недельного возраста проводилась трехкратная еженедельная трансплантация спленоцитов (внутривенно, $10{,}0 \cdot 10^6$ клеток в 0,4 мл RPMI) от мышей трехмесячного возраста («взрослые» доноры), а также от мышей соответствующего реципиентам возраста («маленькие» доноры).

Были сформированы две опытные группы: группа I – реципиенты, получавшие клетки от «взрослых» доноров с высоким уровнем поведенческой активности ($n = 37$); группа II – реципиенты, получавшие клетки от «взрослых» доноров с низким уровнем поведенческой активности ($n = 36$); и две контрольные: группа III – реципиенты, получавшие клетки от «маленьких» доноров ($n = 36$); группа IV – мыши, которым вводили 0,4 мл RPMI ($n = 36$).

В группах мышей-доноров исследовались количественные и функциональные характеристики трансплантата – нефракционированной взвеси спленоцитов. Фенотип иммунокомпетентных клеток определялся методом проточной цитофлюориметрии с помощью аналитической системы FACSCalibur фирмы Becton Discinson (США) согласно инструкции по эксплуатации с моноклональными антителами против $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD14^+$, $CD115^+$ фирмы Ebioscience. Функциональная активность спленоцитов выявлялась в тесте спонтанной, а также Con-A (Pharmacia Fine Chemicals (Швеция), в концентрации 3 мкг/мл) и LPS (DIFCO Laboratories (США), в концентрации 5 мкг/мл) индуцированной пролиферации. Пролиферативную активность клеток оценивали через 48 ч по включению ^{3}H-тимидина в нуклеотидные фракции клеток. Параметры клеточного иммунного ответа устанавливали по высоте реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по методу Y. Yoshikai (1979).

Для математической обработки полученных данных применялась статистическая компьютерная программа Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). При статистическом анализе использовался метод непараметрической статистики (Манна–Уитни). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (25%-й и 75%-й перцентили). Различия частот в независимых группах анализировались с помощью точного критерия Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты

На первом этапе исследований был проанализирован уровень поведенческой активности мышей-доноров. Более низкий уровень ОИП выявлен у мышей-доноров 4–5-недельного возраста относительно группы доноров 3-месячного возраста по всем исследуемым параметрам. Суммарная горизонтальная активность составила по группам 58,5 (7,0–97,0); 95,0 (24,0–159,5) ($p \leq 0{,}0001$),
а суммарная вертикальная активность – 3,5 (1,0–6,0); 5,0 (2,0–11,0) соответственно ($p = 0{,}0001$). При этом группу «маленьких» животных характеризовало более выраженное эмоциональное напряжение (3 (1–4); 2 (0–3) соответственно, $p = 0{,}0001$).

В дальнейшем исследовались фенотипические характеристики трансплантата – взвеси спленоцитов «взрослых» мышей-доноров (CBAxC57Bl)F1 с высоким (группа 1), низким (группа 2) уровнем ОИП и «маленьких» (группа 3) (табл. 1). Полученные результаты свидетельствовали о значительно более низком содержании Т-лимфоцитов как суммарно, так и по отдельным субпопуляциям в группе 3 относительно обеих донорских групп «взрослых» мышей. «Взрослые» животные с разным уровнем ОИП различались по содержанию Т-лимфоцитов с более высокими показателями в группе 2.

Следует отметить, что количество клеток, экспрессирующих маркеры, характерные для моноцитарно-

макрофагальной фракции, в частности $CD14^+$, было более значимо представлено в селезенке мышей группы 3. Тем не менее содержание клеток, несущих рецептор к моноцитарно-макрофагальному колонестимулирующему фактору (M-CSF), $CD\ 115^+$, было выше в суспензии спленоцитов половозрелых животных. Между группами не установлено различий по содержанию В-лимфоцитов.

Таблица 1

Фенотипическая характеристика спленоцитов групп мышей-доноров (CBAxC57Bl)F1 12–14-недельного возраста с высоким, низким уровнем ОИП и 4–5-недельного возраста (*Me* (Q_1–Q_3))

Показатель	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 18)	Группа 3 (n = 9)	p
$CD3^+$, %	29 (27–35)	38 (37–39)	23 (22–25)	0,033 (p_{1-2}) 0,052 (p_{1-3}) 0,00008 (p_{2-3})
$CD4^+$, %	23 (21–24)	23,5 (21–27)	16 (16–17)	0,27 (p_{1-2}) 0,026 (p_{1-3}) 0,015 (p_{2-3})
$CD8^+$, %	12 (11–14)	14 (11–15)	9 (7–11)	0,24 (p_{1-2}) 0,036 (p_{1-3}) 0,017 (p_{2-3})
$CD14^-/115^+$, %	6 (5–7)	4 (3–4)	4 (3–4)	0,002 (p_{1-2}) 0,002 (p_{1-3})
$CD14^+115^+$, %	7 (4–10)	7 (5–9)	6 (5–6)	0,33 (p_{2-3})
$CD14^+/115^-$, %	10 (9–15)	10 (9–11)	15 (15–16)	0,001 (p_{2-3})

Далее определялась функциональная активность спленоцитов по уровню спонтанной и митогениндуцированной пролиферации (табл. 2).

Таблица 2

Пролиферативная активность (имп/мин) спленоцитов мышей (CBAxC57Bl)F1 12–14-недельного возраста с высоким, низким уровнем ОИП и 4–5-недельного возраста (*Me* (Q_1–Q_3))

Группа	Спонтанная	Con-A	LPS
1 (n = 9)	400 (392–650)	3776 (2914–4177)	2339 (929–5339)
2 (n = 9)	349 (283–355)*	9337 (8180–10316)	5776 (1281–6727)
3 (n = 15)	502,5 (450–954)	1960,5 (974–3275)	2819 (1158–7956)
p	0,015 (p_{2-3})	0,001 (p_{2-3})	

По параметрам пролиферативной активности первая группа не отличалась от второй и третьей, в то время как вторую относительно третьей группы характеризовали более низкая спонтанная и значимо более высокая Con-A индуцированная пролиферативная активность. Учитывая высокие количественные и функциональные характеристики Т-лимфоцитов в группе мышей-доноров с низким уровнем ОИП, был проанализирован уровень системного иммунного ответа по параметрам реакции ГЗТ (рис. 1). Индекс реакции (ИР) ГЗТ группы 2 значимо превышал показатели группы 3. При этом первую группу характеризовали показатели ИР ГЗТ, не отличающиеся от показателей второй и третьей групп. Таким образом, здоровых животных с низким уровнем поведенческой активности характеризуют относительно высокие показатели Т-клеточного иммунного ответа.

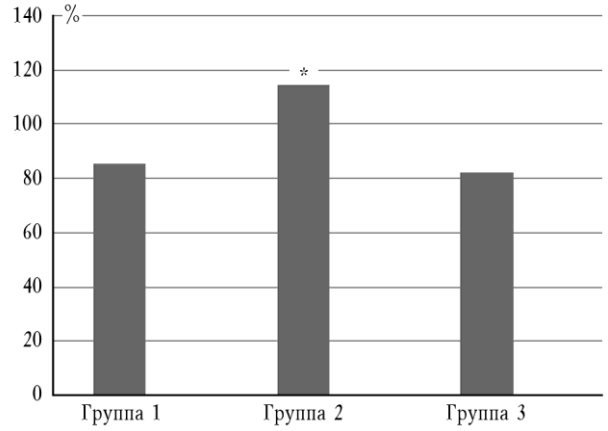


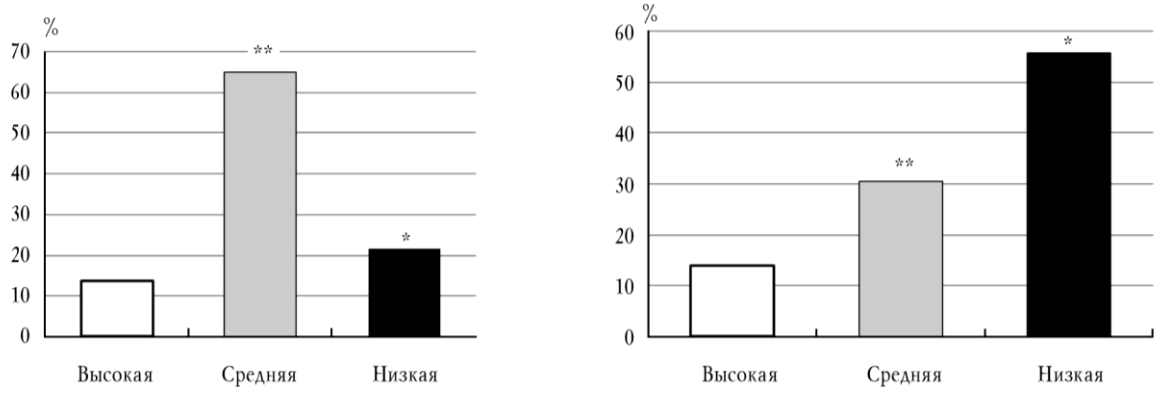
Рис. 1. Индекс реакции ГЗТ в группах мышей-доноров (CBAxC57Bl)F1 12–14-недельного возраста с высоким (группа 1, n = 5), низким (группа 2, n = 5) уровнем ОИП и 4–5-недельного возраста (группа 3, n = 35). Критерий Манна–Уитни; * – $p \le 0{,}05$ относительно значений группы 3

Введение донорских иммунокомпетентных клеток по указанной схеме повлияло на соотношение групп с разным уровнем ОИП у животных, выросших в условиях трехкратной трансплантации (рис. 2).

Было установлено, что в группе II (рис. 2, *б*) доля животных с низким уровнем поведения значимо превышала соответствующую долю в I опытной (рис. 2, *а*; 20 мышей из 36 (55,6%) и 8 животных из 37 (21,6%) соответственно, p = 0,039) и III контрольной группах (рис. 3, *а*; 20 животных из 36 (55,6%) и 9 мышей из 36 (25%) соответственно, p = 0,016), а также в группе IV – на уровне тенденции (рис. 3, *б*, 20 животных из 36 (55,6%) и 12 мышей из 36 (33,3%) соответственно). Число низкоактивных животных в опытной группе II также превышало долю пассивных животных в интактной группе половозрелых мышей-доноров (20 животных из 36 (55,6%) и 144 мыши из 379 (37,9%), p = 0,049). При этом опытная группа II характеризовалась более низким количеством животных со средней степенью активности (11 мышей из 36 (30,6%) и 181 животное из 379 (47,8%) соответственно, p = 0,05) относительно интактных «взрослых» мышей-доноров.

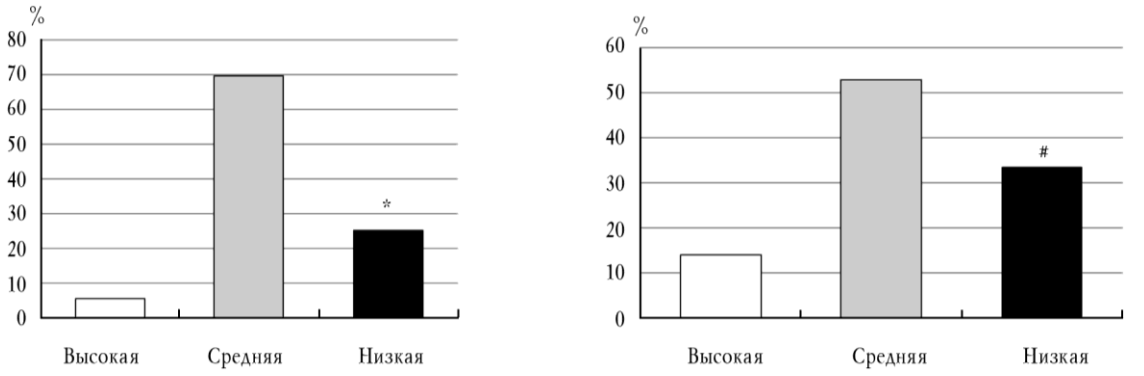
Частотного преобладания высокоактивных мышей в группе I, получавшей клетки от группы мышей-доноров с высоким уровнем ОИП, не выявлено. При этом в данной группе значимо увеличилась доля животных со средним уровнем активности. В частности, относительно опытной группы II (24 мыши из 37 (64,9%) и 11 животных из 36 (30,6%) соответственно, p = 0,005), а также

на уровне тенденции относительно интактных «взрослых» животных (24 мыши из 37 (64,9%) и 181 животное



а *б*

Рис. 2. Поведенческая активность в опытных группах. Соотношение животных с разным уровнем поведенческой активности, выросших в условиях введения клеток от доноров высоким (группа I, $n = 37$) (*а*) и низким (группа II, $n = 36$) (*б*) уровнем ОИП; * – $p < 0,05$ между группой II и группами I и III (низкий уровень ОИП); ** – $p < 0,05$ между группами I и II (средний уровень ОИП)



а *б*

Рис. 3. Поведенческая активность в контрольных группах. Соотношение животных с разным уровнем поведенческой активности, выросших в условиях введения клеток от доноров 4–5-недельного возраста (группа III, $n = 36$) (*а*) и среды РПМИ (группа IV, $n = 36$) (*б*); * – $p < 0,05$ между группой II и группами I и III (низкий уровень ОИП); # – $p = 0,054$ между группами II и IV

из 379 (47,8%) соответственно, $p = 0,058$). Следует отметить также, что доля животных со средним уровнем поведенческой активности была значимо выше в контрольной группе III, получавшей перенос клеток от «маленьких» относительно групп мышей-доноров как «взрослых» (25 животных из 36 (69,4%) и 181 мышь из 379 (47,8%) соответственно, $p = 0,015$), так и «маленьких» (25 животных из 36 (69,4%) и 43 мыши из 90 (47,8%), $p = 0,03$). И обе контрольные группы продемонстрировали более высокий уровень эмоционального напряжения по числу фекальных болюсов относительно «взрослых» интактных мышей.

Обсуждение

В настоящее время большинством исследователей принята эпигенетическая концепция развития поведения как результата взаимодействия генотипа и среды [7]. С точки зрения эпигенетики такой фактор внешней среды как трансплантируемые спленоциты способен повлиять не только на структуру и организацию реактивных систем организма, но и на эффекты самих генов. При этом перенесенные клетки в целостном организме изменяют вектор взаимодействия реактивных систем (в частности, нервной и иммунной), что особенно актуально в процессе онтогенеза.

В проведенном исследовании была установлена возможность иммуноопосредованного воздействия на формирование уровня поведенческой активности у неполовозрелых животных – мышей (CBAxC57Bl)F1 в период становления ВНД и иммунной системы. В качестве одного из подходов к решению вопроса о механизмах влияния перенесенных клеток на нервную и иммунную систему реципиента исследовались структурно-функциональные особенности трансплантата –

взвеси спленоцитов мышей-доноров (CBAxC57Bl)F1 разного возраста и разного уровня поведенческой активности. Наиболее выраженный эффект был установлен при переносе клеток от доноров с низким уровнем ОИП. При этом спленоциты доноров данной группы характеризовались выраженной количественной и функциональной активацией Т-клеток: повышением пролиферативной активности, содержания зрелых Т-клеток и уровня реакции ГЗТ. Как известно, ГЗТ относят к клеточно-опосредованным эффекторным механизмам адаптивного иммунитета, обусловленным действиями антигенспецифических CD4 Т-клеток (Th1) [8]. Выделяющиеся при этом цитокины (IFNγ,β, TNFβ, IL-2, IL-12) служат основными индукторами клеточно-опосредованного иммунного ответа и ассоциированных с ним воспалительных реакций. Нефракционированная взвесь спленоцитов доноров с низким уровнем ОИП, содержащая клетки, активированные по Th1-типу, способна повлиять на формирование преимущественно низкого уровня поведенческой активности в группе реципиентов, поскольку цитокины, выделяемые данной клеточной субпопуляцией, помимо индукции воспаления подавляют поведенческую активность, формируя «болезненное поведение» [16].

Повышение уровня поведенческой активности в группах было сопряжено с переносом клеток от разных доноров, тем не менее спленоциты указанных донорских групп характеризовала активация моноцитарно-макрофагальной фракции клеток. При этом спленоциты «взрослых» доноров с высоким уровнем ОИП отличало повышение содержания клеток, экспрессирующих M-CSF, который, как известно, обладает выраженным стимулирующим действием на клетки-предшественники гемопоэза моноцитарно-макрофагального ростка и усиливает цитотоксические свойства зрелых моноцитов. Кроме клеток моноцитарно-макрофагального ростка рецепторы к M-CSF имеются на клетках нервной системы [11]. Фенотипическая характеристика спленоцитов «маленьких» животных – доноров с несформировавшимся уровнем поведенческой активности свидетельствовала о незрелости клеток иммунной системы: повышенное содержание клеток, экспрессирующих рецепторы к LPS, и относительно высокий уровень спонтанной пролиферации. Как известно, активация $CD14^+$ запускает синтез и секрецию медиаторов воспаления, в частности TNFα. При этом сигнал многократно усиливается и передается другим клеткам и тканям. Учитывая интегративный характер нейроиммунного взаимодействия, логично предположить у данных животных повышение активности микроглии, относящейся к системе мононуклеарных фагоцитов и осуществляющей функции фагоцитарной защиты мозга.

В последнее время появились данные о роли микроглии в формировании структур нервных сетей головного мозга. Так, в опубликованном в интернет-издании журнала Science сообщении ученых Европейской лаборатории молекулярной биологии (European Molecular Biology Laboratory, EMBL) в Монтеротондо (Италия) выдвигается предположение, что изменения функциональной активности микроглии могут оказаться главным фактором, изменяющим структуру нейронных связей. Было показано, что микроглия активно поглощает вещество синапсов и играет важную роль в их разрушении в период постнатального развития у мышей. Это открытие связывает надзорную функцию микроглии с созреванием синапсов и показывает, что ослабление функции микроглии может способствовать развитию аномалий структуры межнейронных связей, наблюдаемых при некоторых нарушениях развития нервной системы. По нашему мнению, повышение уровня поведенческой активности в контрольной группе мышей в процессе переноса клеток от животных с окончательно несформировавшимся поведением, также может быть обусловлено незрелостью нервной системы реципиента, ее повышенной возбудимостью и неспецифичностью ответа на источник возбуждения.

Заключение

Таким образом, установлена возможность иммуноопосредованного влияния на формирование уровня поведенческой активности у неполовозрелых животных – мышей (CBAxC57Bl)F1 – в период становления ВНД и иммунной системы. Указанная возможность обусловлена, вероятно, особенностями фенотипа спленоцитов мышей-доноров (CBAxC57Bl)F1 разного возраста и разного уровня поведенческой активности, определяющими функциональные характеристики клеток.

Литература

1. *Абрамов В.В.* Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, 1988. 165 с.
2. *Абрамова Т.Я.* Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при иммунопатологических процессах // Фундаментальные проблемы нейронаук. М., 2014. С. 6–13.
3. *Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Егоров Д.Н. и др.* Высшая нервная деятельность и иммунитет. Новосибирск: СО РАМН, 2001. 123 с.
4. *Захарова Л.А.* Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии // Известия РАН. 2014. № 5. С. 437–447.
5. *Dantzer R.* How do cytikines say hello to the brain? Neural versus humoral mediation // Eur. Cytokine Netw. 1994. V. 5, № 3. P. 271–273.

6. *Rotenberg V.S.* Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions // Activitas Nervosa Superior. 2009. 51 (1). P. 12–44.
7. *Gaufo G., Diamond M.C.* Prolactin increases CD4/CD8 cell in ratio in thymus-fgrafted congenitally athymic nude mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93, № 9. P. 4165–4169.
8. *Kaaijk P., Pals S.T., Morsink F. et al.* Differential expression of CD44 splice variants in the normal human CNS // J. of Neuroimmunol. 1997. V. 73, № 1,2. P. 70–76.
9. *Абрамова Т.Я., Повещенко А.Ф. и др.* Функциональная асимметрия иммунной, кроветворной и нейроэндокринной систем. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009. С. 274–302.
10. *Маркова Е.В., Княжева М.А., Козлов В.А.* Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 49–52.
11. *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. 348–355.
12. *Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А.* Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивно- и депрессивно-подобным типами поведения // В мире научных открытий. 2014. № 8 (56). С. 131–148.
13. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991. 399 с.
14. *Кудаева О.Т., Гаврилова Е.Д., Колесникова О.П., Козлов В.А.* Формирование иммунной памяти при стимуляции первичного гуморального ответа // Рос. иммунол. журн. 2010. Т. 4 (13), № 3. С. 237–247.
15. *Дьюсбери Д.* Поведение животных: сравнительные аспекты. М.: Мир, 1981. 480 с.
16. *Goodkin K., Visser A.P.* Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorders, and Health // American Psychiatric Press. 2000.
17. *Цымбалюк В.И., Пичкур Л.Д., Руденко В.А., Лисяный Н.И., Пичкур Н.А., Гордиенко О.В.* Иммунологические аспекты трансплантации эмбриональной нервной ткани // Вопросы нейрохирургии. 2001. № 3.

Поступила в редакцию 15.07.2014 г.
Утверждена к печати 04.02.2015 г.

Аникеева Ольга Сергеевна (✉) – мл. науч. сотрудник лаборатории нейроиммунологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

Абрамова Татьяна Яковлевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

Козлов Владимир Александрович – д-р мед. наук, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммунопатологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

✉ **Аникеева Ольга Сергеевна,** тел.: 8 (383) 222-06-72, 8-913-796-3259; e-mail: osa7.7@mail.ru

EFFECT OF IMMUNE CELLS ON THE BEHAVIORAL ACTIVITY LEVEL OF MICE (CBAxC57Bl/6)F1 DURING ONTOGENESIS

Anikeeva O.S., Abramova T.Ya., Kozlov V.A.

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

ABSTRACT

The features of forming of the orientation and exploratory behavior level (OEB) was established on sexually immature animals – mice (CBAxC57/Bl)F1, which underwent triple transplantation of splenocytes from adult syngeneic animals with a certain level of OEB during ontogenesis. Obtained data testifies an increase the part of passive animals in recipients group receiving splenocytes from low-level in behavior donors and an increase the part of animals with average level of OEB in recipients group receiving cells from donors with high OEB level and immature control group. The associations of recipients behavioral activity level with structural and functional features of donor cells was revealed: a relative increase in the OEB level under splenocytes transfer from donors with activated monocyte-macrophage link of immune system and a supression of OEB – from donors with activated T-cells.

KEY WORDS: immune cells, orientation and exploratory behavior level, ontogenesis.

***Bulletin of Siberian Medicine,* 2015, vol. 14, no. 1, pp. 5–11**

References

1. Abramov V.V. *Vzaimodeistvie immunnoy i nervnoy sistem* [Interaction between immune and nervous systems]. Novosibirsk, Science Publ., 1988. 165 p. (in Russian).
2. Abramova T.Ya. Vzaimodeystvie nervnoy i immunnoy sistem v norme i pri immunnopatologicheskih processah [The interaction of the nervous and immune systems in health and immunopathologically processes]. *Fundamental'nye problemy nejronauk* [Fundamental problems of neuroscience]. Moscow, 2014. Pp. 6–15. (in Russian).
3. Abramov V.V., Abramova T.Ya., Yegorov D.N. et al. *Vysshaya nervnaya dejatel'nost' i immunitet* [Higher nervous activity and immunity]. Novosibirsk, RAMS SB Publ., 2001. 123 p. (in Russian).
4. Zakharova L.A. Plastichnost' neyroendokrinnoy i immunnoy sistem v rannem razvitii [Plasticity of neuroendocrine and immune systems in early ontogenezis]. *Izvestiya RAN – News of RAS*, 2014, no. 5, pp. 437–447 (in Russian).
5. Dantzer R. How do cytikines say hello to the brain? Neural versus humoral mediation. *Eur. Cytokine Netw.*, 1994, vol. 5, no. 3, pp. 271–273.
6. Rotenberg V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior*, 2009, 51 (1), pp. 12–44.
7. Gaufo G., Diamond M.C. Prolactin increases CD4/CD8 cell in ratio in thymus-fgrafted congenitally athymic nude mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, no. 9, pp. 4165–4169.
8. Kaaijk P., Pals S.T., Morsink F. et al. Differential expression of CD44 splice variants in the normal human CNS. *J. of Neuroimmunol.*, 1997, vol. 73, no. 1, 2, pp. 70–76.
9. Abramova T.Ya., Poveshchenko A.F. et al. *Funkcional'naya asimmetriya immunnoy, krovetvornoy i neyroendokrinnoy sistem. Rukovodstvo po funkcional'noy mezhpolusharnoy asimmetrii* [Functional asymmetry of the immune, hematopoietic and neuroendocrine systems. Manual functional hemispheric asymmetry]. Moscow, Scientific World Publ., 2009. Pp. 274–302 (in Russian).
10. Markova Ye.V., Knyazheva M.A., Kozlov V.A. Kletochnye mehanizmy neyroimmunnyh vzaimodejstviy v reguljacii orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya [Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of approximately research behavior]. *Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii – Siberian Gerald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2013, no. 1, pp. 49–52 (in Russian).
11. Markova Ye.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Reguljaciya orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya u zhivotnyh putem transplantacii immunokompetentnyh kletok [Regulation of the behavior parameters behavior at animals by transplantation of immune cells]. *Uspehi sovremennoy biologii – Biology Bulletin Reviews*, 2009, vol. 129, no. 4, pp. 348–355(in Russian).
12. Markova Ye.V., Knyazheva M.A., Ryumina T.V., Kozlov V.A. Osobennosti funkcionirovaniya kletok immunnoy sistemy u osobey s agressivno- i depressivno-podobnym tipami povedeniya [Immune cells functioning features in individuals with aggressive- and depressive-like behaviors]. *V mire nauchnyh otkrytiy – In the World of Scientific Discoveries*, 2014, no. 8 (56), pp. 131–148 (in Russian).
13. Buresh Ya., Bureshova O., Huston D.P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Techniques and basic experiments to study the brain and behavior]. Moscow, 1991.
14. Kudayeva O.T., Gavrilova Ye.D., Kolesnikova O.P., Kozlov V.A. Formirovanie immunnoy pamyati pri stimulyacii pervichnogo gumoral'nogo otveta [The formation of immune memory under the stimulation of primary antibody response]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Immunology*, 2010, vol. 4 (13), no. 3, pp. 237–247 (in Russian).
15. Dusbery D. *Povedenie zhivotnyh: sravnitel'nye aspekty* [Animal Behaviour: Comparative aspects]. Moscow, World Publ., 1981. 480 p. (in Russian).
16. Goodkin K., Visser A.P. Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorders, and Health. *American Psychiatric Press*, 2000.
17. Tsimbalyuk V.I., Pichkur L.D., Rudenko V.A., Lisyanyj N.I., Pichkur O.V. Immunologicheskie aspekty transplantacii embrional'noy nervnoy tkani [Immunological aspects of transplantation of embryonic nerve tissue]. *Voprosy neyrohirurgii – Journal of Neurosurgery*, 2001, no. 3 (in Russian).

Anikeeva Olga S. (✉), Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Abramova Tatyana Ya., Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Kozlov Vladimir A., Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Anikeeva Olga S.,** Ph.: +7 (383) 222-06-72, +7-913-796-3259; e-mail: osa7.7@mail.ru