

Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на поведенческие и иммунологические параметры у животных с синдромом хронической морфиновой зависимости

МАРКОВА Е.В.

к.м.н., с.н.с. лаборатории нейроиммунологии

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

АБРАМОВ В.В.

д.м.н., профессор, зав. лаборатории нейроиммунологии

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

СТАРОСТИНА М.В.

к.б.н., в.н.с. лаборатории центральных механизмов регуляции и управления

Института молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, Новосибирск

КОЗЛОВ В.А.

д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Показано, что характер изменения параметров ориентировочно-исследовательского поведения мышей (СВА х С57Bl/6)F1 в состоянии хронической морфиновой зависимости определяется их исходным поведенческим статусом. Состояние абстиненции, сопровождающееся типичными поведенческими особенностями, характеризуется значительной супрессией гуморального звена иммунного ответа и изменениями экспрессии гена интерлейкина-1β в головном мозге и селезенке животных. Трансплантация иммунокомпетентных клеток от «здоровых» доноров с соответствующим поведенческим статусом сопровождается нормализацией указанных иммунологических и поведенческих расстройств.

Введение

Одним из важнейших достижений современной биологии и медицины является установление функционального взаимодействия иммунной и нервной систем. В рамках проблемы нейроиммунных взаимоотношений нами изучается афферентная организация взаимодействия указанных регуляторных систем организма, механизмы ответа мозга на активацию иммунной системы, участие иммуогенных факторов в регуляции процессов высшей нервной деятельности как в норме, так и при различных патологических состояниях. Одним из таких патологических состояний является хроническая морфиновая зависимость. Морфин, как известно, взаимодействует с опиатными рецепторами головного мозга и обладает выраженным влиянием на поведенческие реакции. Вместе с тем, известны и его супрессивные эффекты (как прямые, так и опосредованные через центральные механизмы) на иммунитет [5, 19, 21]. Как показали наши предыдущие исследования, функциональная активность иммунной системы и, в частности, ее клеточных элементов связана с уровнем ориентировочно-исследовательского поведения (УИП), одного из важнейших типов поведения, обеспечивающего животных информацией об окружающей среде и являющегося существенным психологическим механизмом адаптации высших позвоночных [1, 7, 8, 9, 16]. Более того, животные с различным УИП имеют также определенные особенности структурно-функциональной организации ЦНС [3, 6, 9], что может повлиять на поведенческие эффекты морфина. Ранее нами была продемонстрирована способность иммунокомпетентных клеток, выделенных у мышей, характеризующихся определенными параметрами поведения в тесте «открытое поле», после внутривенного введения направленно изменять такое поведение у сингенных реципиентов [1, 2].

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы стало изучение поведенческих и иммунологических расстройств, возникающих при синдроме хронической мор-

финовой зависимости у животных с различным поведенческим статусом; оценка возможности коррекции указанных расстройств трансплантацией иммунокомпетентных клеток от здоровых доноров.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 64 мышах-самцах (СВА х С57Bl/6)F1 в возрасте трех месяцев, полученных из питомника лабораторных животных Института фармакологии СО РАМН (г. Томск). 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.

Ориентировочно-исследовательское поведение мышей оценивали в тесте «открытое поле» [4]. Для этого использовалась большая прямоугольная камера (100x100 см, 100 квадратов) с пластмассовыми стенками высотой 40 см. Освещение обеспечивалось бестеневой лампой мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 100 см над центром поля. Животное помещалось в угол камеры, и регистрировалась его ежеминутная активность в течение 5 мин. Подсчитывалось число пересеченных центральных и периферических квадратов, число вертикальных стоек (свободных и с опорой на стенку поля), суммарная двигательная активность. С целью определения степени эмоционального напряжения регистрировалось число фекальных болюсов. Хроническая морфиновая зависимость у животных с высоким и низким УИП формировалась методом принудительного снаивания в течение 25 дней. Морфин подавался в 3%-ном растворе сахарозы, начиная с дозы 0,1 мг/мл, с последующим ее увеличением до 0,2; 0,3; 0,4 мг/мл через каждые 48 ч. Доза морфина в 0,4 мг/мл оставалась неизменной до конца эксперимента. В качестве контроля использовались группы животных, принимавших в аналогичных условиях экспериментального раствора сахарозы.

Пролиферативный ответ спленоцитов оценивали общепринятым методом реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ). Суспензию клеток в полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640, 5% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамина, 10мМ HEPES-буфера, 5х10⁻⁵М 2-меркаптоэтанола (Sigma) и 80 мкг/мл гентамицина вносили в объеме 50 мкл в 96-луночные круглодонные планшеты (Linbro) в концентрации 10⁵ спленоцитов на лунку. К суспензии добавляли по 50 мкл митогена (субоптимальные концентрации ЛПС E.coli 0111:B4 (Sigma) и конкавалина А (Pharmacia) составляли соответственно 25 мкг/мл и 1 мкг/мл) и/или культуральной среды до полного объема 150 мкл на лунку. Клетки культивировались в течение 72 ч при 37 °С и 5%-ном содержании CO₂ в атмосфере. За 16 ч до окончания инкубационного периода вводили H³-тимидин (1мкКи на лунку). После окончания инкубации клетки собирали на специальные стекловолоконистые фильтры (Flow Lab.Inc.) с помощью автоматического 12-канального Cell harvester-530 (Flow Lab.Inc.). Высушенные фильтры помещали в вials с 10 мл толуолового сцинтиллятора и проводили измерение радиоактивности в жидкостном сцинтилляционном счетчике в имп/мин.

Определение антителообразующих клеток проводилось по методу A.J.Cunningham [13]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (5% — 0,5 мл.). Гуморальный иммунный ответ оценивали на пятые сутки после иммунизации по числу антителообразующих клеток в селезенке (АОК).

Уровень мРНК ИЛ-1 в головном мозге и селезенке мышей определяли методом обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Суммарную РНК выделяли по методу, описанному Chomczynsky P., Sacchi N. [12]; реакции ревертирования и амплификации проводили методом, описанным Allen R.D. с соавторами [10]. Праймеры к ИЛ-1 и -актину (последний использовался для стандартизации и выравнивания результатов анализа исследуемых образцов ДНК) для ПЦР были синтезированы согласно структуре, описанной вышеуказанными авторами [10]. Продукты ПЦР визуализировали в денситометре (Pharmacia-LKB); для полуколичественной оценки результатов использовали программу Image Master VDS Software (USA). Результаты выражались в условных (относительных) единицах оптической плотности.

Иммунокомпетентные клетки для трансплантации выделяли из суспензии спленоцитов здоровых мышей-доноров с высоким и низким УИП адгезией на пластике в течение 2 ч при температуре 37 °С, предварительно удалив эритроциты методом гемолитического шока. Затем, после 2-кратного отмывания, оставшиеся клетки снимали с пластика специальным шпателем Cell Scraper (Becton Dickinson) в пробирку. Полученная суспензия на 86—92% состояла из клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Жизнеспособность клеток оценивалась по включению трипанового синего и составляла 93—95%.

Далее, клетки (8 · 10⁶ в 0,2 мл среды RPMI-1640) доноров внутривенно вводили реципиентам с аналогичным исходным УИП. Для трансплантации применялась также и неразделенная суспензия спленоцитов в концентрации 20 · 10⁶ на одно животное. На 5-е сутки после трансплантации у реципиентов тестировались параметры ориентировочно-исследовательского поведения, количество антителообразующих клеток селезенки, экспрессия генов цитокинов клетками головного мозга и селезенки.

Статистическую обработку результатов проводили с применением t-критерия Стьюдента и парного критерия Манна-Уитни (компьютерные программы "Jandel Sigma Plot", "Statistica"). Результаты представлены в виде M±SD. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Выраженность эффектов морфина на поведенческие реакции у животных, как известно, обусловлена их генетическими особенностями [11, 17]. В настоящем исследовании показано, что изменения параметров ориентировочно-исследовательского поведения при хроническом воздействии морфина у генетически однородных животных также могут быть неоднозначны; причем, характер этих изменений зависит от исходного поведенческого статуса. Хроническая морфиновая зависимость была сформирована у двух групп мышей (СВА х С57Bl/6)F1 с высоким и низким исходным УИП. Установлено, что потребление морфина (мг) указанными группами животных, как среднесуточное (1,01 ± 0,2 и 1,2 ± 0,3 соответственно; p > 0,05), так и общее за курс (22,85 ± 5,3 и 26,16 ± 6,7 соответственно; p > 0,05) было примерно одинаковым. Тем не менее, наблюдались существенные различия в характере изменений параметров ориентировочно-исследовательского поведения. Так, синдром хронической морфиновой зависимости у животных с исходно низким УИП проявлялся значительной стимуляцией показателей горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле» при сниженном уровне дефекации.

У животных с исходно высоким УИП достоверных изменений указанных показателей не выявлено (табл. 1). Модуляция локомоторной активности при синдроме хронической морфиновой зависимости связана с изменением активности дофамин- и серотонинергических систем мозга [18, 21, 22]. Различный уровень их активности у животных с высоким и низким УИП [6] может служить причиной выявленного нами неоднозначного действия морфина на поведение этих животных. Вместе с тем, установлено, что выраженность данной поведенческой реакции определяется также уровнем продукции клетками головного мозга одного из ведущих регуляторных цитокинов — ИЛ-1 [9, 14, 15]. Действительно, наши исследования показали, что повышение параметров УИП в группе мышей с его исходно низким уровнем при синдроме хронической морфиновой зависимости сопровождается снижением экспрессии гена ИЛ-1 клетками головного мозга (рис.1А). Следовательно, повышение параметров УИП в группе мышей с его исходно низким уровнем может быть следствием как изменения активности нейрохимических систем головного мозга, так изменением его цитокинового профиля, в частности снижением экспрессии клетками гена ИЛ-1.

Синдром отмены проявлялся у обеих групп характерными для состояния абстиненции у животных поведенческими параметрами: регистрировались корчи, «отряхивание мокрой собаки», птоз, диарея. При этом со стороны иммунной системы у всех мышей наблюдалось значительное (более чем на 40%) подавление гуморального иммунного ответа, выражающееся в уменьшении количества антителообразующих клеток селезенки (табл. 2); снижение спонтанной пролиферативной активности спленоцитов, наиболее выраженное у мышей с исходно низким УИП и ЛПС — стимулированной пролиферативной ак-

Таблица 1

Параметры ориентировочно-исследовательского поведения мышей (СВА х С57В1/6)F1 с различным исходным поведенческим статусом при синдроме хронической морфиновой зависимости и вследствие трансплантации иммунокомпетентных клеток ($M \pm SD$; $n = 12-19$)

Группы животных	Суммарная горизонтальная двигательная активность		Суммарная вертикальная двигательная активность		Дефекация	
	Животные с высоким УИП	Животные с низким УИП	Животные с высоким УИП	Животные с низким УИП	Животные с высоким УИП	Животные с низким УИП
Контроль	270,9 41,1	24,3 7,2	21,1 3,2	2,7 2,1	1,1 1,1	4,8 0,9
Хроническая морфиновая зависимость	245,6 28,1	138,3 37,4*	23,3 4,6	8,8 3,8*	1,3 1,9	2,2 1,9*
Трансплантация 1	259,8 47,3	41,2 9,1	24,3 1,2	2,9 1,2	1,2 0,3	4,3 1,3
Трансплантация 2	247,2 31,3	31,2 8,5	24,3 1,2	1,9 1,2	0,9 0,5	5,3 1,7

Примечание. Трансплантация 1 — трансплантация неразделенной суспензии спленоцитов; трансплантация 2 — трансплантация прилипающей к пластику фракции спленоцитов; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Таблица 2

Гуморальный иммунный ответ у мышей (СВА х С57В1/6)F1 с синдромом хронической морфиновой зависимости и вследствие трансплантации прилипающей фракции спленоцитов ($M \pm SD$; $n = 12-15$)

Группы животных	Число АОК/10 ⁶ ядросодержащих клеток селезенки	Число клеток селезенки	Число АОК на селезенку
Контроль	1121,2 $\pm$ 172,8	135,7 $\pm$ 34,7	148533,5 $\pm$ 21109,0
Хроническая морфиновая зависимость	675,8 $\pm$ 131,7*	163,5 $\pm$ 31,5	108724 $\pm$ 21312*
Трансплантация	1159,6 $\pm$ 238,2	123,0 $\pm$ 17,4	142165,8 $\pm$ 34073

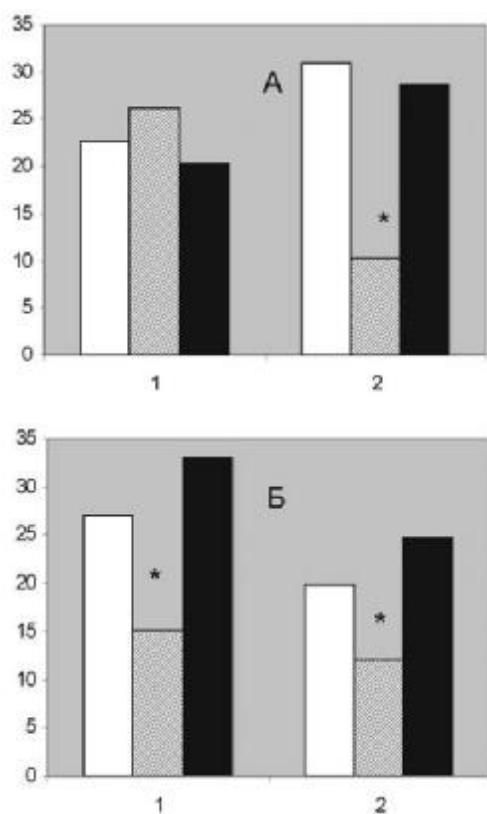
Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Таблица 3

Исследование *in vitro* пролиферативной активности клеток селезенки мышей (СВА х С57В1/6)F1 с различным исходным поведенческим статусом при синдроме хронической морфиновой зависимости ($M \pm SD$)

Группы животных		Пролиферативная активность спленоцитов (имп/мин)		
		Спонтанная	Кон А-индуцированная	ЛПС-индуцированная
Животные с высоким УИП	Контроль	1835,8 $\pm$ 172,4	34938 $\pm$ 2954,1	11551,3 $\pm$ 1403
	Хроническая морфиновая зависимость	1187,4 $\pm$ 96,2*	28261,7 $\pm$ 7271,4	1075,8 $\pm$ 172,4**
Животные с низким УИП	Контроль	1215,7 $\pm$ 73,9	25880 $\pm$ 1160,0	3228,7 $\pm$ 396,3
	Хроническая морфиновая зависимость	431,0 $\pm$ 43,8**	10993,2 $\pm$ 1712,1*	9542,4 $\pm$ 413,8**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой животных



Уровень мРНК ИЛ-1 в клетках головного мозга и селезенки мышей (СВА x C57Bl/6)F1 с синдромом хронической морфиновой зависимости и вследствие трансплантации прилипающей фракции спленоцитов:

А — головной мозг; Б — селезенка

По оси ординат — единицы оптической плотности; по оси абсцисс — животные с исходно высоким УИП (1), животные с исходно с низким УИП (2).

Светлые столбики — контрольная группа животных; заштрихованные столбики — животные с синдромом хронической морфиновой зависимости; темные столбики — животные после трансплантации иммунокомпетентных клеток.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

Цифровые данные к рис. А:

Верхняя граница:	1	22,7 ± 3,9
		26,2 ± 4,4
		20,4 ± 9,2
	2	30,9 ± 2,5
		10,2 ± 1,4
		28,6 ± 6,3

Цифровые данные к рис. Б:

Верхняя граница:	1	27,1 ± 2,8
		15,1 ± 5,1
		33,1 ± 1,9
	2	19,9 ± 2,4
		12,1 ± 1,5
		24,7 ± 4,8

тивности у животных с исходно высоким УИП (табл. 3). Регистрировалось также снижение экспрессии клетками селезенки гена ИЛ-1, одного из ключевых факторов формирования иммунного ответа (рис. 1Б). Иммунологические сдвиги при синдроме отмены морфина были показаны также другими авторами и согласуются с полученными нами результатами [20]; они позволяют предположить снижение активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Тот факт, что введение (как централь-

ное, в область желудочков головного мозга, так и периферическое) антагониста D2 дофаминовых рецепторов блокирует супрессивное влияние морфина на иммунологические параметры [21], позволяет сказать, что дофамин опосредует не только поведенческие, но и иммуномодулирующие эффекты этого наркотического вещества. По всей видимости, общий нейромедиаторный и цитокиновый фон организма, на который попадает воздействие морфина и определяет выраженность его поведенческих и иммуномодулирующих эффектов.

Ранее нами была продемонстрирована направленная регуляция УИП у животных при трансплантации иммунокомпетентных клеток [2]. В связи с этим возникло предположение о возможности использования данного феномена с целью коррекции поведенческих сдвигов при хронической морфиновой зависимости.

В настоящем исследовании установлено, что внутривенное введение суспензии спленоцитов от «здоровых» доноров сингенным реципиентам с синдромом хронической морфиновой зависимости приводит к нормализации у последних не только поведенческих, но и иммунологических расстройств при условии, что доноры и реципиенты характеризуются одинаковым исходным УИП. Аналогичные результаты были получены нами при трансплантации прилипающей фракции спленоцитов, которая представлена в основном клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Так, у реципиентов с исходно низким УИП параметры ориентировочно-исследовательского поведения и уровень мРНК ИЛ-1 в клетках головного мозга после трансплантации достоверно не отличаются от таковых в контрольной группе животных (табл. 1; рис. А). Наблюдается также восстановление уровня гуморального иммунного ответа у всех животных, регистрируемое по количеству антителообразующих клеток селезенки (табл. 2) и экспрессии гена ИЛ-1 спленоцитами (рис. Б). В группе животных с синдромом хронической морфиновой зависимости, которым трансплантация иммунокомпетентных клеток не была проведена, указанные выше поведенческие и иммунологические расстройства сохранялись.

Заключение

Таким образом, представленные выше экспериментальные данные позволяют сделать заключение о том, что характер изменений параметров ориентировочно-исследовательского поведения при синдроме хронической морфиновой зависимости у животных зависит от их исходного поведенческого статуса. Наблюдаемая при этом супрессия гуморального иммунного ответа, снижение пролиферативной активности спленоцитов и экспрессии ими и клетками головного мозга гена ИЛ-1b, равно как и поведенческие расстройства, могут быть устранены трансплантацией иммунокомпетентных клеток от здоровых доноров с соответствующим поведенческим статусом. Тот факт, что трансплантация прилипающей к пластику фракции спленоцитов, состоящей преимущественно из клеток системы мононуклеарных фагоцитов, также нивелирует вызванные хроническим воздействием морфина поведенческие и иммунологические расстройства, позволяет сделать вывод о существенной роли этих клеток в патогенезе синдрома хронической морфиновой зависимости.

Список литературы

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Гонтова И.А., Козлов В.А., Маркова Е.В., Повешенко А.Ф., Ребенко Н.М., Соловьева И.А., Сорокин О.В. Основы нейрориммунологии. — М.: Академия наук о Земле, 2004. — 100 с.
2. Абрамов В.В., Маркова Е.В., Короткова Н.А., Козлов В.А. Модуляция ориентировочно-исследовательского поведения мышей (CBA x C57BL/6)F1 иммунокомпетентными клетками// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2002. — Т.134, № 9. — С. 319-321.
3. Боголепов Н.Н., Коплик Е.В., Кривицкая Г.Н., Попова Э.Н., Судаков К.В. Структурно-функциональная характеристика нейронов сенсорной коры головного мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2001. — Т. 132, № 8. — С. 124-128.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
5. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Невидимова Т.И. Клиническая иммунология в психиатрии и наркологии. — Томск, 2001. — 92 с.
6. Доведова Е.Л., Монаков М.Ю. Особенности метаболизма нейромедиаторов в корково-подкорковых структурах мозга крыс, различающихся по поведенческим характеристикам// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2000. — Т. 130, № 9. — С. 289-291.
7. Маркова Е.В., Короткова Н.А., Гольдина И.А., Абрамов В.В., Козлов В.А. Модуляция исследовательского поведения у мышей при активации клеточного звена иммунного ответа// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2001. — Т.132, № 10. — С. 424-426.
8. Маркова Е.В., Повешенко А.Ф., Короткова Н.А., Якушенко Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Модуляция ориентировочно-исследовательского поведения у мышей в процессе развития гуморального иммунного ответа// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2002. — Т. 133, № 5. — С. 534-536.
9. 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// Бюлл. exper. биол. и мед. — 2004. — Т.138, № 10. — С. 466-469.
10. Allen R.D., Staley T.A., Sidman C.L. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-diseases// Eur. J. Immunol. — 1993. — Vol. 23, № 2. — P. 333-337.
11. Berrettini W.H., Alexander R., Ferraro T.N., Vogel W.H. A study of oral morphine preference in inbred mouse strains// Psychiatr. Genet. — 1994. — Vol. 4, № 2. — P. 81-86.
12. Chomczynsky P., Sacchi N. Single-stop method of RNA isolation by acid guanidinium-phenol-chloroform extraction// Analyt. Biochem. — 1987. — Vol. 162. — P. 156-159.
13. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells// Nature. — 1965. — № 207. — P.1106-1107.
14. Dantzer R. // Eur. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 500, № 1-3. — P. 399-411.
15. Dunn A.J., Anton M., Chapman Y. Reduction of exploratory behavior by intraperitoneal injection of interleukin-1 involves brain corticotropin-releasing factor// Brain Res. Bull. — 1991. — Vol.26, № 4. — P. 539-542.
16. Markova E.V., Gromykhina N.Yu., Abramov V.V., Kozlov V.A. The peculiarities of the immune status in mice with different level of behavioral reaction// Russ. J. Immunol. — 2000. — Vol. 5, №. 1. — P. 89-95.
17. Mayo-Michelson L., Young G.A. Effect of chronic morphine administration and naloxone on EEG, EEG power spectra, and associated behavior in two inbred rat strains// Pharmacol. Biochem. Behav. — 1992. — Vol. 42, №. 4. — P. 815-821.
18. Murphy N.P., Lam H.A., Maidment N.T. A comparison of morphine-induced locomotor activity and mesolimbic dopamine release in C57BL6, 129Sv and DBA2 mice// J. Neurochem. — 2001. — Vol. 79, №. 3. — P. 626-635.
19. Peterson P.K., Molitor T.W., Chao C.C. The opioid-cytokine connection// J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 83, №. 1-2. — P. 63-69.
20. Rahim R.T., Meissler J.J., Zhang L., Adler M.W., Rogers T.J., Eisenstein T.K. Withdrawal from morphine in mice suppresses splenic macrophage function, cytokine production, and costimulatory molecules// J. Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 144, №. 1-2. — P. 16-27.
21. Saurer T.B., Carrigan K.A., James S.G., Lysle D.T. Morphine-induced alteration of immune status are blocked by the dopamine D2 — like receptor agonist 7-OH-DPAT// J. Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 148, №. 1-2. — P. 54-62.
22. Tseng L.F., Brase D.A., Loh H.H. Dopaminergic influence on withdrawal jumping behavior in morphine-dependent mice// Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1976. — Vol. 15, №. 3. — P. 435-27.

EFFECTS OF IMMUNE CELL TRANSPLANTATION ON IMMUNE AND BEHAVIORAL CHARACTERISTICS IN MICE WITH CHRONIC MORPHINE DEPENDENCE

MARKOVA E.V.	PhD., senior researcher, laboratory of neuroimmunology, Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences
ABRAMOV V.V.	MD, Professor, Head of the laboratory of neuroimmunology, Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences
STAROSTINA M.V.	PhD, leader researcher, laboratory of central mechanisms of regulation, Institute of Molecular Biology & Biophysics Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences
KOZLOV V.V.	Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.

The changes in exploratory behavior in (CBA x C57BL/6)F1 mice resulted from the development of chronic morphine dependence were determined by the initial behavior status of animals. Morphine withdrawal manifested by typical behavior features led to a prominent suppression of humoral immune response and changed interleukin β -gene expression in brain and spleen tissues. Transplantation of immune cells from "healthy" donors with corresponding behavioral status normalized immune and behavioral alterations.