РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ОПИОИДНЫМИ ПЕПТИДАМИ

Парахонский А.П.
Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия

После выявления оппозитного действия опиоидных пептидов (ОП) на некоторые иммунные реакции возникло представление о наличии нескольких типов опиоидных рецепторов на лимфоцитах. Оказалось, что опиоидные рецепторы, полученные из нервной и лимфоидной тканей идентичны.

Установлено, что биологические эффекты ОП на иммунную систему строго дозозависимы, при разных дозах могут проявляться различные эффекты. Оптимальный эффект наблюдается в случае соответствия концентрации ОП и количества связавшихся рецепторов. При использовании высоких доз ОП, значительно превышающих их физиологические концентрации, проявляются иные эффекты, поскольку в этом случае вовлекаются и другие типы рецепторов. Показано, что проявление иммунорегуляторных эффектов ОП зависит не только от сродства лиганда к рецепторам, но также и от потенциальной возможности и выраженности последних на клетках-мишенях. Для проявления физиологической активности ОП большое значение имеет их молекулярная форма. Биологический эффект ОП на иммунокомпетентные клетки может реализоваться как через специфические, так и неспецифические опиоидные рецепторы при взаимодействии с ними N- и C-концов опиоидного лиганда, соответственно.

Установлено, что α-эндорфин, лей- и мет-энкефалин подавляют, а β-эндорфин увеличивает антителопродукцию. По нашим данным, введение синтетического β-эндорфина мышам на пике вторичного иммунного ответа к эритроцитам барана или добавление его в культуру зрелых антителообразующих клеток приводит к 2-3 кратному усилению антителопродукции. Эффект отменяется налоксоном, что указывает на участие в этом процессе специфических опиоидных рецепторов. Показано, что ОП обладают широким спектром иммуно-модулирующего действия на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Основные из них: модулирующее влияние на развитие гуморального иммунного ответа, на активность цитотоксических лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, на пролиферацию Т-клеток-эффекторов, на хемотаксис лейкоцитов; регуляция синтеза супероксидных анионов макрофагами и тимоцитами; влияние на тучные клетки. ОП усиливают связывание Ca^{2+} плазматическими мембранами. Через неопиоидные рецепторы β-эндорфин индуцирует связывание компонентов комплемента человека.

В лимфатических узлах лимфоциты синтезируют β-эндорфин, а в очаге воспаления его секретируют, что обеспечивается ауто- и паракринной регуляцией. Выявлена очевидная специализация различных типов опиоидных рецепторов в сочетанных механизмах регуляции болевой чувствительности и иммунитета. Нейроэндокриноиммунные взаимодействия реализуются не только в условиях действия повреждающего фактора, но и в нормальных физиологических условиях организма, во всех его тканях, органах и системах, где имеются контакты между элементами нейроэндокринной и иммунной систем. Установлена отрицательная корреляция между значениями порога боли и уровня антителопродукции в экспериментах на животных, а также в сочетанном повышении болевой чувствительности и реактивности на антигены.

Накоплены обширные сведения об иммуномодулирующих свойствах опиодных пептидов и воздействий, эффекты которых обусловлены повышением синтеза и секреции β-эндорфина. Это позволило приблизиться к практической реализации тех возможностей направленного влияния на процессы нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза, которые открываются в результате создания целостной системы взглядов на иммунофизиологию человека. В соответствии с результатами экспериментов введение ОП или стимуляция их синтеза и секреции оказались эффективными в клинической практике. При этом выявлены: нормализация психофизиологического статуса, антистрессорное действие, снятие утомления, в частности при синдроме хронической усталости, устранение признаков депрессии, повышение нейропсихической устойчивости; купирование болевых синдромов, стабилизация гемодинамики, нормализация артериального давления. Показана эффективность стимуляции ОП процессов репарации при лечении ожогов и ран, трофических язв, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острого инфаркта миокарда. Обнаружено их лечебное действие при аллергическом рините и бронхиальной астме. Центральные и периферические эффекты в значительной степени обусловлены возрастанием в крови концентрации опиоидных ОП.

Таким образом, в иммунной системе и во всём организме для ОП существует множество клеток-мишеней. Синтезируемые как к нервной, так и в иммунной системе, опиоиды могут действовать как на ауторецепторы, так и на рецепторы клеток других систем. Действие опиоидов может модулироваться неопиоидными продуктами иммунной системы: интерлейкинами, интерферонами, цитокинами. Нарушение баланса нейроэндокрино-иммунных взаимодействий, приводящее к сочетанной сенситизации нервной и иммунной систем, является начальным патогенетическим звеном многих аутоиммунных и аллергических заболеваний, болевых и иммунодефицитных синдромов.