

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ δ - И μ -ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОЦЕСС АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

С. В. Гейн, Т. А. Симоненко, С. П. Тендрякова

Пермский государственный университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Исследовано влияние селективных лигандов δ - и μ -опиатных рецепторов на реакции клеточно опосредованного и гуморального иммунитета в условиях развития локальной формы иммунного ответа. Установлено, что на фоне локальной иммунизации через δ - и μ -опиатные рецепторы опосредуется противоположное влияние как на антителогенез в регионарных лимфатических узлах (ЛЮ), так и на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Селективный агонист μ -опиатных рецепторов DAGO оказывал угнетающее действие на уровень антителообразующих клеток и выраженность ГЗТ, в то время как селективный агонист δ -рецепторов усиливал эти процессы. Изменений клеточности регионарных ЛЮ в группах животных, получавших DADLE, по сравнению с этим показателем у мышей контрольной группы, зарегистрировано не было. Введение DAGO приводило к статистически достоверному снижению количества ядросодержащих клеток в регионарном ЛЮ, что свидетельствует о различной роли δ - и μ -рецепторов в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток.

В настоящее время важная роль эндогенных опиатов и опиоидных пептидов в регуляции иммунологических процессов не вызывает сомнений (Зозуля и др., 1986, 1990; Корнева и др., 1988; Madden et al., 1995). Различные типы опиатных рецепторов обнаружены практически на всех типах клеток иммунной системы (Корнева и др., 1988; Зозуля и др., 1990; Madden et al., 1995; Harrison et al., 1998; Salzet et al., 2000), что предполагает возможность как прямого, так и опосредованного влияния эндогенных опиоидов на ход иммунных реакций (Пшенникова, 1987; Ляшев, 2000). Именно этим обусловлено, с одной стороны, разнообразие, а с другой – неоднозначность и противоречивость данных, представленных в литературе. Влияние лигандов опиатных рецепторов и опиоидных пептидов наиболее полно изучено в моделях системного иммунного ответа (Зозуля и др., 1990; Jerne et al., 1963), в то время как роль опиатных механизмов в регуляции локальных иммунных реакций изучена недостаточно.

Цель настоящей работы – исследование влияния селективных лигандов δ - и μ -опиатных рецепторов на реакции клеточно опосредованного и гуморального иммунитета в условиях развития локальной формы иммунного ответа.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на беспородных мышках-самцах массой 18-25 г. Исследуемые животные были разделены на 7 групп: контрольная и 6 опытных. Характер участия δ - и μ -опиатных рецепторов в регуляции локального иммунного ответа определяли путем изолированного внутрибрюшинного введения в 0,2 мл физиологического раствора животным опытных групп их селективных лигандов DADLE (селективный агонист δ -опиатных рецепторов) в дозах 28,5 мкг/кг, 28,5 нг/кг, 28,5 пг/кг и DAGO (селективный агонист μ -опиатных рецепторов) в дозах 25,5 мкг/кг, 25,5 нг/кг и 25,5 пг/кг. Мышам контрольной группы внутрибрюшинно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Через 1 ч после введения препаратов мышам контрольной и опытных групп одновременно иммунизировали введением 10^8 эритроцитов барана (ЭБ) в 0,02 мл среды 199 под кожу правой стопы. Разрешающую дозу антигена вводили (10^8 ЭБ в 0,02 мл среды 199 – в стопу у опытных животных; 0,02 мл среды 199 – в стопу контрольных животных) на 4-е сутки. На 5-е сутки эксперимента мышам забивали путем декапитации под эфирным наркозом и проводили оценку выра-

женности гуморального и клеточно опосредованного иммунного ответа, изменения клеточности регионарного (правого), отдаленного (левого) лимфатических узлов (ЛУ) и селезенки. Выраженность гуморального иммунного ответа оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) в регионарном и отдаленном ЛУ, селезенке (Jerne et al., 1963). Выраженность иммунного воспаления при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали путём регистрации толщины и массы стопы у животных опытных и контрольной групп (Omnichi et al., 1976). Статистический анализ результатов проводили с использованием непарного t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе результатов контрольной группы обращает на себя внимание увеличение уровня АОК регионарного ЛУ, по сравнению с уровнем отдаленного ЛУ. В отдаленном ЛУ и селезенке выявлен фактически фоновый уровень АОК. Среднее число АОК в селезенке оказалось в среднем в

500 раз меньше, чем их число при системном иммунном ответе (Кеворков и др., 1993). Таким образом, при выбранной схеме иммунизации развивалась локальная форма гуморального иммунного ответа с преимущественным вовлечением в реакцию на антиген регионарного ЛУ.

Как видно из представленной таблицы, у животных 2-й группы на фоне введения DADLE в дозе 28,5 мкг/кг наблюдается статистически достоверное увеличение числа АОК в регионарном ЛУ, по сравнению с их числом у животных контрольной группы. Более низкие дозы препарата на уровень АОК в правом ЛУ влияния не оказывают. В то же время μ -агонист DAGO в дозе 25,5 нг/кг у животных 6-й группы статистически достоверно снижает количество АОК в регионарном ЛУ по сравнению с этим показателем у животных контрольной группы. Таким образом, на фоне локальной иммунизации через δ - и μ -опиатные рецепторы опосредуется противоположное влияние на антителогенез в регионарных ЛУ.

Изменения числа антителообразующих клеток, клеточности селезенки, правого и левого лимфатических узлов, а также выраженности реакции ГЗТ на 5-й день иммунного ответа на фоне введения DADLE и DAGO

Группа	Экспериментальное воздействие	Число животных	Селезенка		Правый лимфатический узел		Левый лимфатический узел		Интенсивность иммунного воспаления	
			Число ЯСК на орган ($\times 10^6$)	Log ₁₀ числа АОК на орган	Число ЯСК на орган ($\times 10^6$)	log ₁₀ числа АОК на орган	Число ЯСК на орган ($\times 10^6$)	Log ₁₀ числа АОК на орган	Индекс реакции по толщине стопы, %*	Индекс реакции по массе стопы, %*
1-я	Контроль	10	259,2 \pm 28,71	1,32 \pm 0,45	16,68 \pm 0,78	1,75 \pm 0,32	6,58 \pm 0,55	0,56 \pm 0,22	38,39 \pm 2,95	48,01 \pm 3,94
2-я	DADLE 28,5 мкг/кг	10	167,7 \pm 10,15**	0,99 \pm 0,41	16,14 \pm 1,79	2,53 \pm 0,17**	11,28 \pm 1,80**	0,76 \pm 0,23	41,72 \pm 4,91	67,34 \pm 12,08
3-я	DADLE 28,5 нг/кг	10	221,1 \pm 25,88	2,31 \pm 0,40	19,52 \pm 3,39	1,74 \pm 0,11	7,7 \pm 0,96	0,95 \pm 0,14	46,24 \pm 4,27	57,76 \pm 2,65**
4-я	DADLE 28,5 пг/кг	6	129,5 \pm 17,53**	1,06 \pm 0,48	11,6 \pm 2,39	1,99 \pm 0,31	5,43 \pm 1,41	0,52 \pm 0,24	36,64 \pm 4,45	34,99 \pm 3,20**
5-я	DAGO 25,5 мкг/кг	10	222,3 \pm 13,71	0,97 \pm 0,40	10,40 \pm 1,68**	1,35 \pm 0,39	4,62 \pm 0,63**	0,13 \pm 0,09	26,09 \pm 3,57**	34,26 \pm 5,46**
6-я	DAGO 25,5 нг/кг	9	204,67 \pm 18,37	1,03 \pm 0,41	14,60 \pm 2,85	0,64 \pm 0,33**	4,56 \pm 0,82**	0,55 \pm 0,19	23,86 \pm 2,51**	9,56 \pm 2,69**
7-я	DAGO 25,5 пг/кг	8	147,38 \pm 13,39**	1,44 \pm 0,43	11,35 \pm 1,40**	2,02 \pm 0,34	4,23 \pm 0,49**	0,25 \pm 0,12	33,73 \pm 5,02	44,21 \pm 2,88

Примечание. * - индекс реакции (И.Р.) рассчитывали по формуле
$$И.Р. = \frac{P_o - P_k}{P_k} \cdot 100\%$$

где P_o - показатели массы и толщины стопы в конечности опытных групп мышей; P_k - то же в контрольной группе.

** - $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

На 5-е сутки эксперимента у животных контрольной группы развивается выраженная реакция гиперчувствительности замедленного типа, оценку которой проводили классическим методом - по выраженности локального иммунного воспаления. Как видно из таблицы, на фоне введения DADLE в дозе 28,5 нг/кг у животных 3-й группы наблюдается статистически достоверная стимуляция выраженности иммунного воспаления (сравнение с жи-

вотными контрольной группы) по индексу массы, в то же время более низкая доза препарата (28,5 пг/кг) вызывает у животных 4-й группы угнетение данного показателя. Селективный агонист μ -опиатных рецепторов DAGO оказывал выраженное угнетающее действие на ГЗТ в дозах 25,5 мкг/кг, 25,5 нг/кг как по индексу массы стопы, так и по ее размерам.

По нашим данным, развитие локального иммунного ответа сопровождается статистически значимым увеличением клеточности регионарных лимфатических узлов в сравнении с клеточностью отдаленных ЛУ у всех групп животных. Изменений клеточности регионарных ЛУ в группах животных, получавших DADLE зарегистрировано не было. В отдаленном ЛУ DADLE в дозе 28,5 мкг/кг повышает общее число ядросодержащих клеток (ЯСК). Введение DAGO приводит к статистически достоверному снижению содержания ЯСК в регионарном ЛУ у животных 5-й и 7-й групп и в отдаленном ЛУ – у животных 5, 6, 7-й групп. Помимо этого, в селезенке на фоне введения DADLE и DAGO наблюдалось снижение содержания ЯСК во 2-й, 4-й и 7-й группах. Из вышесказанного следует, что введение лигандов опиатных рецепторов оказывает существенное влияние на процессы миграции и клеточного перераспределения в иммунной системе, механизмы которых недостаточно ясны. На наш взгляд, выраженность ГЗТ и индукция антителогенеза не всегда могут быть связаны с увеличением клеточности соответствующего органа. Так, повышение уровня АОК в регионарном ЛУ на фоне введения DADLE у животных 2-й группы и снижение этого показателя на фоне введения DAGO у животных 6-й группы не сопровождается изменениями количества ЯСК данного органа.

Таким образом, полученные результаты указывают на важную роль δ - и μ -агонистов в регуляции гуморальных и клеточно опосредованных иммунных реакций в условиях развития локальной формы иммунного ответа. Эффекты, реализуемые через стимуляцию δ - и μ -опиатных рецепторов, могут носить разнонаправленный характер.

Библиографический список

- Зозуля А.А., Пшеничкин С.Ф. Опиоидные рецепторы и их лиганды // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Иммунология. 1990. Т. 25. С. 48–120.
- Зозуля А.А., Пацакова Э. Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы // Иммунология. 1986. № 2. С. 10–14.
- Кеворков Н.Н., Шилов Ю.И., Ширшев С.В., Черешнев В.А. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета. Екатеринбург: УИФ Наука, 1993.
- Корнева Е.А., Полтавченко Г.М. Система мозговых и внемозговых пептидов. Л.: Наука, 1984.
- Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. М., 1988.
- Ляшев Ю.Д. Влияние опиоидных пептидов на фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов крови при травме // Иммунология. 2000. № 6. С. 22–24.
- Пшеничкова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Пат. физиол. экпер. терапия. 1987. № 3. С. 85–90.
- Harrison L.M., Kastin A.J., Zadina J.E. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antiopiates // Peptides. 1998. Vol. 19, № 9. P. 1603–1630.
- Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells // Science. 1963. Vol. 140, № 3365. P. 405–405.
- Madden K.S., Felten D.L. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiological Rev. 1995. Vol. 75, № 1. P. 77–106.
- Ohmichi Y., Nomoto K., Yamada H., Takeya K. Relationships among differentiated T-cell subpopulations. 1. Dissociated development of tuberculin type hypersensitivity, Jones-Mote type hypersensitivity and activation of helper function // Immunology. 1976. Vol. 31, № 1. P. 101–110.
- Salzet M., Vieau D., Day R. Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: focus on opioids // Trends Neurosci. 2000. Vol. 23, № 11. P. 550–555.

The influence of agonists of δ - and μ -opiate receptors on antibody formation, delayed-type hypersensitivity in local immune response

S.V. Gein, T.A. Simonenko, S.P. Tendryakova

The influence of agonists of δ - and μ -opiate receptors on antibody formation, the delayed-type hypersensitivity in local immune response. It was determined that μ -agonist DAGO significantly inhibited the immune inflammation expressiveness in DTH and decreased the number of plaque forming cells in regional lymph nodes, whereas δ -opiate receptor agonist DADLE increased these parameters.