

УДК 615.276.2/.4.015.44

ОПИОИДИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2021 г. С. В. Гейн^{1, 2, *}

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра
Уральского отделения РАН, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

*e-mail: gein@iegm.ru

Поступила в редакцию 18.12.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Лиганды опиоидных рецепторов – важные факторы регуляции иммунных реакций. Известно, что опиоидные пептиды секретируются в кровь при стрессе. Помимо этого, они продуцируются в очагах воспаления клетками иммунной системы и оказывают антиноцицептивное и иммунорегуляторное влияние по паракринному и эндокринному типу через взаимодействие с экспрессированными на иммуноцитах опиоидными рецепторами. Многие виды стресса (ограничение подвижности, переохлаждение, социальное напряжение) вызывают налоксонзависимое угнетение функций иммунной системы, что проявляется в виде снижения пролиферативной активности лимфоцитов, угнетения синтеза цитокинов, продукции антител, микробицидного потенциала. Таким образом, опиоиды вовлечены в реакцию иммунной системы на стресс и могут вызывать иммуносупрессию, а один из возможных механизмов ее реализации – апоптоз. Помимо этого, лиганды опиоидных рецепторов непептидной природы (морфин и его производные) широко используются в качестве анальгетиков в клинической практике для лечения целого ряда патологических состояний. В работе систематизированы данные о влиянии лигандов опиоидных рецепторов пептидной и непептидной природы на апоптоз клеток адаптивного и врожденного иммунитета, проанализированы возможные молекулярные механизмы их апоптогенного воздействия.

Ключевые слова: апоптоз, опиоидные пептиды, морфин, стресс, лимфоциты, макрофаги

DOI: 10.31857/S0042132421030066

ВВЕДЕНИЕ

Адаптация организма к стрессу координируется нервной и эндокринной системами. Быстрая (в течение секунд) регуляция осуществляется с помощью передачи сигнала по нервным волокнам. За медленную (в течение часов) гуморальную регуляцию ответственна гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Одними из регуляторов последней традиционно считаются эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины, динорфины, энкефалины). Они синтезируются в ЦНС (гипоталамус, гипофиз), секретируются при стрессе в кровь и оказывают влияние по паракринному и эндокринному типу, передавая сигналы как в месте выработки, так и через системный кровоток.

Однако опиоидные пептиды секретируются не только в ЦНС. В очагах воспаления под воздействием провоспалительных цитокинов клетки иммунной системы продуцируют опиоидные пептиды, которые модулируют иммунный ответ

через взаимодействие с экспрессированными на иммуноцитах опиоидными рецепторами (Bodnar, 2018). Вследствие этого характер влияния опиоидных пептидов на функции клеток иммунной системы во многом зависит от ряда факторов, в частности: микроокружения, концентрации пептидов и их состава в очаге воспаления. Поэтому неудивительно, что некоторые авторы склонны считать эндогенные опиоиды своего рода цитокинами, направленность эффектов которых довольно трудно спрогнозировать (Smith, 2008). Известно, что многие виды стресса (ограничение подвижности, переохлаждение, социальное напряжение) вызывают угнетение функций иммунной системы, что проявляется в виде снижения пролиферативной активности лимфоцитов, угнетения синтеза цитокинов (Гейн и др., 2012), продукции антител, микробицидного потенциала, причем данные эффекты могут нивелироваться блокадой опиоидных рецепторов (Гейн, Шаравьева, 2018). Следовательно, опиоидные пептиды вовлечены в реакцию иммунной системы на

стресс и могут вызывать иммуносупрессию, а один из возможных механизмов ее реализации — апоптоз.

Исследования предшествующих двадцати лет показали, что сигналы с опиоидных рецепторов, расположенных на клетках иммунной системы, могут подготовить их к гибели и инициировать апоптоз. Так, воздействие опиоидов повышает экспрессию рецепторов смерти CD95 (Yin et al., 2000) и белка p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, активирующийся при повреждении ДНК) (Tsuji-kawa et al., 2009); оно также увеличивает соотношение Bax/Bcl-2 (Singhal et al., 1999, 2001), что ассоциировано с активацией запускающих и эффекторных каспаз в лимфоцитах. В запуске апоптоза клеток макрофагального ряда могут быть задействованы иные рецепторы, например TLR9, TLR2 (Li et al., 2014), а также NO (Frenklakh et al., 2006). Следует отметить, что большинство работ по опиоидиндуцированному апоптозу клеток иммунной системы посвящены эффектам морфина. Этот факт косвенно отражает практические аспекты темы, связанные с иммуносупрессивным действием опиоидных анальгетиков и иммунодефицитными состояниями у наркозависимых пациентов. В настоящем обзоре нами обобщены данные о способности опиоидов регулировать апоптоз клеток иммунной системы.

СТРЕСС

Стресс — основной физиологический процесс, в контексте которого рассматриваются функции опиоидных пептидов. Наиболее выраженное угнетающее влияние на функции лимфоцитов оказывают модели длительного стрессорного воздействия. Так, в модели хронического стресса (иммобилизация животных по 12 ч в день в течение двух дней) частота апоптоза спленоцитов повышалась с 10 до 35–40%. Причем стрессиндуцированному апоптозу в равной степени были подвержены все основные субпопуляции клеток: CD4⁺-, CD8⁺- и CD19⁺-спленоциты (Wang et al., 2002).

Гибель спленоцитов при стрессе реализуется через Fas-зависимый механизм, на клетках увеличивается экспрессия CD95 (Wang et al., 2002), а нокаут гена *CD95* и блокада белков CD95 и CD95L устраняют негативное влияние хронического стресса на количество ядросодержащих клеток селезенки. Наконец, инкубация спленоцитов мышей, подвергшихся хроническому стрессу, с CD95L⁺ L-клетками приводит к апоптозу лимфоцитов. Все это свидетельствует о том, что стресс повышает чувствительность спленоцитов к Fas-зависимому апоптозу, и для его реализации необходим контакт функционально измененных клеток с CD95L. Неселективные антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон предотвраща-

ют увеличение числа CD95⁺-спленоцитов и их гибель (Yin et al., 2000), что напрямую указывает на участие опиоидных пептидов в индукции Fas-зависимого апоптоза при стрессе.

Сигнал к изменению функционального состояния, описанного выше, при хроническом стрессе спленоциты получают через μ -опиоидные рецепторы MOR (μ -opioid receptor) и, как ни удивительно, TLR9. Используя одну и ту же экспериментальную модель иммобилизационного стресса, разные авторские коллективы показали, что нокаут генов как *MOR*, так и *TLR9* защищает спленоциты от стрессиндуцированного апоптоза, а также сохраняет их способность к секреции IL-2 (Wang et al., 2002; Li et al., 2014). Кроме того, нокаут гена *MOR* предотвращает повышение экспрессии CD95, сохраняет уровень пролиферации и способность к секреции IFN γ (Wang et al., 2002). А выключение TLR9 отменяет повышение секреции IL-4, MCP-1 и провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 (Li et al., 2014). Результаты этих исследований хорошо согласуются между собой не только в плане общих находок. Они иллюстрируют, что блокада как *MOR*, так и *TLR9* предотвращает стрессиндуцированную Th2-поляризацию адаптивного иммунитета. Учитывая способность *MOR* формировать гетеромерные структуры с другими рецепторами (Ugur et al., 2018), можно предположить, что модулирующее влияние хронического стресса на функции лимфоцитов, в том числе повышение чувствительности к апоптозу, вызвано совместной работой *TLR9* и *MOR*.

Возможно, Fas-зависимый механизм — не единственный механизм управления апоптозом при стрессе. Кортикостероиды, синтезируемые местно и проникающие из системного кровотока, также могут вносить свой вклад в этот процесс. Было показано, что при хроническом стрессе CD4⁺-спленоциты мышей в 3 раза усиливают экспрессию цитохрома P450_{ssc}, который необходим для синтеза стероидных гормонов (Li et al., 2014). Нокаут гена *TLR9* снижает интенсивность этой реакции. Подобные события происходят и на системном уровне. Нокаут генов *MOR* (Wang et al., 2002) или *TLR9* (Li et al., 2014) не позволяет уровню кортикостерона достигнуть значений, характерных для контрольной группы животных в модели хронического стресса. В полной мере заблокировать стрессиндуцированную выработку кортикостерона удалось только при введении налтрексона — неселективного блокатора опиоидных рецепторов (Wang et al., 2002). Следовательно, на синтез стероидов влияют не только *MOR*. Действительно, введение агонистов κ -, но не δ -опиоидных рецепторов мышам с нокаутом *MOR* повышало концентрацию кортикостерона в крови животных (Roy et al., 2001). Эти факты наводят на мысль, что опиоидные пептиды, дей-

ствуя через μ -, κ -рецепторы и *TLR9*, опосредованно управляют стероидиндуцированным апоптозом, регулируя выработку кортикостерона как местно в тканях, так и на системном уровне (Leis et al., 2019).

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

In vivo

Влияние морфина на количество ядросодержащих клеток лимфоидных органов изучалось в ряде работ, которые использовали одну и ту же экспериментальную модель – морфинизацию мышей путем подкожного вшивания капсулы с 75 мг морфина. Такой подход обеспечивал поддержание концентрации морфина в организме животных в течение как минимум трех недель на фармакологически значимом уровне: 4.3×10^{-6} М – в первые сутки, 1.75×10^{-6} М – к концу первой и 0.22×10^{-6} М – к концу второй недели и в течение третьей (Bryant et al., 1988b; Zhang et al., 2011). Оказалось, что введение морфина *in vivo* вызывает снижение численности различных субпопуляций лимфоцитов в первичных и вторичных органах иммунной системы. Так, в костном мозге изменения затрагивают в основном предшественников В-лимфоцитов. Через неделю после введения морфиновой капсулы субпопуляция про/пре-В-лимфоцитов (B220⁺IgM⁻) сокращается в 8 раз, незрелых В-клеток (B220^{lo}IgM⁺) – в 4 раза, зрелых – в 2 раза. Следует отметить, что на фоне фармакологически значимых концентраций морфина происходит восстановление численности клеток, в том числе за счет пролиферации. Через неделю к исходному уровню возвращается доля про/пре-В-лимфоцитов, затем незрелых и, наконец, зрелых В-клеток (Zhang et al., 2011). Таким образом, введение морфина *in vivo* сначала вызывает снижение численности предшественников В-лимфоцитов костного мозга, однако в дальнейшем не препятствует ее восстановлению.

Из всех органов иммунной системы отрицательное влияние морфина более всего отражается на тимусе, так как признаки атрофии органа серьезно затрагивают даже его вес. Падение веса тимуса начинается в день установки морфиновой капсулы, достигает 70% на 2–4 сутки, после чего следует медленное восстановление веса органа в течение месяца. Динамика изменения веса тимуса коррелирует с падением общего числа тимоцитов, которое, однако, более выражено, чем изменение веса, и достигает 95% на четвертые сутки морфинизации (Bryant et al., 1988a; Arora et al., 1990; Sei et al., 1991; Freier et al., 1993; Fuchs et al., 1993; Zhang et al., 2011). Среди тимоцитов наиболее чувствительными к введению морфина оказались:

1) самая многочисленная субпопуляция дубль-позитивных клеток (DP), численность которых снижается в 13 раз (Sei et al., 1991; Freier et al., 1993; Fuchs et al., 1993; Zhang et al., 2011);

2) дубль-негативные (DN) предшественники на стадиях DN3L и DN4, экспрессирующие TCR (T-cell receptor) (Zhang et al., 2011);

3) однопозитивные (SP) CD8⁺ и CD4⁺-клетки, численность которых падает с 40–50 до 2% (Zhang et al., 2011).

Процентное содержание субпопуляций восстанавливается через полторы недели (Sei et al., 1991), а общая численность клеток – к концу третьей недели – за счет деления DN1-, DN2-, TCR β +DN3E- и DP-предшественников вышеупомянутых популяций. То есть имеет место гибель клеток, для развития которых необходимо поступление сигнала через TCR (Zhang et al., 2011).

Воздействие морфина *in vivo* блокирует пролиферацию тимоцитов, поскольку уменьшается доля DN4, находящихся в одной из стадий клеточного цикла (Zhang et al., 2011). Гибель тимоцитов осуществляется путем апоптоза, так как уже через сутки после имплантации капсулы с морфином в ткани органа увеличивается количество ДНК с признаками фрагментации (Freier et al., 1993). При этом максимальная интенсивность фрагментации ДНК наблюдается через 12 ч после имплантации, а сокращение числа клеток – на вторые сутки (Fuchs et al., 1993).

Перечисленные выше изменения: атрофия органа, снижение числа клеток, особенно DP, и апоптоз тимоцитов действительно вызваны влиянием морфина, так как неселективные блокаторы опиоидных рецепторов (налексон, налтрексон) дозозависимо препятствуют их развитию (Sei et al., 1991; Freier et al., 1993; Fuchs et al., 1993). Однако было показано, что адреналэктомия предотвращала опустошение пула DP-тимоцитов (Sei et al., 1991), введение антагонистов глюкокортикоидных рецепторов препятствовало появлению фрагментации ДНК в ткани тимуса (Fuchs et al., 1993), а однократная инъекция дексаметазона имитировала влияние морфина на соотношение субпопуляций тимоцитов (Sei et al., 1991). Из чего следует, что морфин *in vivo* вызывает апоптоз тимоцитов опосредованно через усиление секреции глюкокортикоидов.

Глубина поражения ткани селезенки на фоне введения морфина оказалась менее выраженной, а восстановление органа занимало меньше времени, чем у тимуса (Bryant et al., 1987, 1988a,b; Arora et al., 1990).

Механизм действия морфина через стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение выработки глюкокортикоидов, которые становятся непосредственной причиной гибели клеток, заслуживает особого внимания.

Установка капсулы с морфином через несколько часов вызывает пятикратное налтрексон-зависимое повышение уровня кортикостерона (Aroga et al., 1990; Zhang et al., 2011), который достигает пиковых значений к 1–2 суткам (Sei et al., 1991) и к концу недели возвращается к дооперационному уровню (Zhang et al., 2011). Введение морфина также вызывает дозозависимый (Bryant et al., 1987) ответ в виде гипертрофии надпочечников. Увеличение объема ткани начинается в день установки капсулы с морфином, достигает пика на третий день, после чего возвращается к норме (Bryant et al., 1987, 1988a).

Группа авторов (Zhang et al., 2011) также обращает внимание на то, что восстановление численности клеток в лимфоидных органах происходит в присутствии в организме животных фармакологически значимых концентраций морфина. Из этого следует, что до определенной концентрации морфин (и, возможно, другие μ -опиоидные агонисты) при системном введении не вызывает стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, как следствие, атрофии лимфоидных органов и апоптоз лимфоцитов. Возможно, поэтому усугубление признаков апоптоза спленоцитов в виде фрагментации ДНК (Singhal et al., 1997), а также длительное (в течение месяца) снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов селезенки (Cheng et al., 2006) наблюдали в экспериментальных моделях, предполагавших ежедневные интраперитонеальные инъекции морфина. Если предыдущий вывод в отношении механизма влияния морфина верен, при таком режиме дозирования, вероятно, происходит хроническая стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В свою очередь это индуцирует апоптоз спленоцитов и предотвращает восстановление численности клеток, в отличие от модели морфиновой капсулы.

In vitro

В системе *in vitro* мы имеем несколько иную картину. Показано, что совместная инкубация мононуклеаров периферической крови человека с 10^{-4} – 10^{-8} М морфина за 24–48 ч не вызывает их апоптоза. Она также не меняет интенсивности экспрессии молекул, участвующих в реализации апоптоза: фосфатидилсерина, Fas, Bcl-2 и каспазы-3. Следовательно, *in vitro* морфин не повышает готовность лимфоцитов периферической крови к апоптозу и не является его индуктором (Ohara et al., 2005).

Как было описано ранее, при введении морфина *in vivo* наблюдаются атрофические изменения в лимфоидных органах. Однако, если тимоциты тех же животных инкубировать с морфином *in vitro*, гибели клеток не наблюдается. Так, инку-

бация тимоцитов с морфином в довольно широком диапазоне концентраций (10^{-4} – 10^{-8} М) в течение нескольких часов (3–18) не привела к появлению признаков фрагментации ДНК. Тогда как инкубация тех же клеток с глюкокортикоидами вызывает мощный прирост фрагментов ДНК (Freier et al., 1993; Fuchs et al., 1993), появление которых можно предотвратить внесением блокаторов глюкокортикоидных рецепторов, но не налоксона (Fuchs et al., 1993). Подобные результаты получены в другом исследовании, где совместной инкубации с морфином подвергали дольки фетального тимуса мышей. Протокол исследования предполагал имитацию *in vitro* условий, существующих *in vivo* при имплантации лабораторным животным капсулы с морфином, а именно воздействии 10^{-6} М морфина в течение 7 дней. Вновь инкубация *in vitro* не отразилась ни на количестве тимоцитов в культуре, ни на пропорции DN-, DP- и SP-timoцитов (Zhang et al., 2011).

Другой группой авторов, напротив, были обнаружены протективные свойства морфина, которые выражались в задержке развития апоптоза, вызванного актиномицином D по отношению к лимфоцитарным SEM \times 174 (Т- и В-лимфобластная клеточная линия) клеткам человека, эффект морфина нивелировался налоксоном. Инкубация с морфином 10^{-8} М не вызывала фрагментации ДНК, не отражалась на численности клеток и не вызывала активации p53. Авторы предполагают (Suzuki et al., 2003), что морфин может инактивировать p53, что в свою очередь уменьшает соотношение Bax/Bcl-2. Возможно, большое значение имеет природа индуктора апоптоза и наличие дополнительных активационных сигналов.

При этом отдельные литературные источники указывают на присутствие у опиоидов прямого апоптозиндуцирующего действия *in vitro*. Так, показано, что инкубация CD3⁺ Т-лимфоцитов периферической крови человека с 10^{-5} М морфина налоксон-зависимо повышает экспрессию mRNA генов p53 и ddb2 (damage-specific DNA binding protein 2 – протеин, специфически связывающий поврежденную ДНК) и способствует повреждению ДНК (Tsujikawa et al., 2009). Также морфин активировал экспрессию JNK, ATF-2 (специфический субстрат для JNK и p38 MAPK), ослаблял экспрессию ERK, активировал каспазы-3, -8, -9, -10, экспрессию Bax и уменьшал экспрессию Bcl-2, сдвигая баланс Bax/Bcl-2 в сторону апоптоза (Singhal et al., 1999, 2001). Выраженный апоптогенный эффект *in vitro* был выявлен у агониста MOR фентанила, который понижал процент CD4, CD8 и Foxp3-лимфоцитов среди мононуклеаров пуповинной крови, ингибировал пролиферацию и индуцировал апоптоз активированных анти-CD3/28 CD4⁺-клеток (Ma et al., 2017). Также показано, что культивирование мононуклеаров

клеток периферической крови человека в присутствии морфина 10^{-7} – 10^{-8} М вызывает фрагментацию ДНК аналогично тому, как это происходит в присутствии кортизола (Nair et al., 1997).

В отличие от морфина и его производных, данные о влиянии опиоидных пептидов на апоптоз лимфоцитов представлены в единичных публикациях. Показано, что человеческие мононуклеары в присутствии 10^{-8} М β -эндорфина в течение 24 ч повышали захват из культуральной среды спермидина, полиамина, необходимых для упаковки ДНК. Причем этот процесс протекал интенсивнее, чем при воздействии митогена ConA, не сопровождался усилением синтеза белка и ДНК, но приводил к повышению числа клеток в состоянии апоптоза с 6 до 35% (Ientile et al., 1997a). Добавление IL-2 обеспечивало восстановление числа апоптозных клеток до уровня контрольной пробы (Ientile et al., 1997a,b). Авторы полагают, что β -эндорфин действует как неполный митоген, вызывая аккумуляцию полиаминов в клетке и подготавливая переход из G_0 - в G_1 -фазу. Без дополнительных сигналов к делению накопление полиаминов расценивается клеткой как сигнал к апоптозу (Ientile et al., 1997a). Следует также отметить, что в экспериментах с β -эндорфином *in vitro* прямых апоптозиндуцирующих свойств по отношению к клеткам периферической крови человека не обнаружено (Южанинова, Гилёва, 2020).

Мет-энкефалин индуцировал апоптоз опухолевой линии клеток MOLT-4 (человеческие Т-лимфоциты) (Ohmori et al., 2009) и в то же время снимал повышенную экспрессию каспазы-3 в ВИЧ-зараженных лимфоцитах SEM \times 174, таким образом уменьшая их апоптоз (Xu et al., 2006). Помимо этого, мет-энкефалин повышал выживаемость, активность РКС и ERK1/2, базовый уровень кальция в нормальных клетках. То есть на ранних этапах ВИЧ-инфекции, используя Са-РКС–МАРК-каскад, метионин-энкефалин улучшал выживание лимфоцитов (Li et al., 2004).

Таким образом, в системе *in vivo* агонисты опиоидных рецепторов, особенно морфин, оказывают на лимфоциты выраженный апоптогенный эффект, в то время как *in vitro* проанализированные данные далеко не так однозначны. Возможно, большое значение в направленности апоптогенного действия опиоидов *in vitro* имеет природа индуктора и наличие дополнительных активационных сигналов (табл. 1).

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

In vivo

Показана способность агонистов MOR запускать апоптоз клеток макрофагального ряда, причем *in vivo* морфин индуцирует апоптоз перитонеальных макрофагов мышей (Singhal et al., 2000;

Bhaskaran et al., 2001; Patel et al., 2003; Li et al., 2015). Показано, что кратковременное и длительное введение мышам морфина вызывает усиление апоптоза макрофагов костного мозга и снижение их способности к миграции (Malik et al., 2002). *In vivo* морфин разрушал защитный барьер слизистой кишечника, способствовал образованию язв и индуцировал NO-зависимый апоптоз клеток слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, а также макрофагов перитонеальной полости (Frenklakh et al., 2006). Помимо этого, морфин снижал дифференцировку моноцитов костного мозга в дендритные клетки, созревание и антигенпрезентирующую активность, экспрессию костимулирующих молекул CD80 и CD86 на дендритных клетках (Chang et al., 2012, 2016). Прямых данных, указывающих на индукцию апоптоза дендритных клеток морфином, нам обнаружить не удалось.

In vitro

Морфин индуцирует апоптоз макрофагов также в системе *in vitro*. Так, *in vitro* морфин вызывает апоптоз в перитонеальных макрофагах мыши, в клетках мышинных макрофагальных линий J774.16 (Singhal et al., 1998, 2000; Bhat et al., 2004) и RAW264.7 (Li et al., 2015) и в моноцитах человека (Singhal et al., 1998; Karasi et al., 2004). В присутствии морфина в макрофагах происходит накопление белков p53, Вах- α и Вах- β , участвующих в запуске апоптоза (Singhal et al., 1998) и уменьшается концентрация антиапоптозного белка Bcl-2 (Karasi et al., 2004). Кроме того, морфин действует синергично с другими индукторами апоптоза, например с белком оболочки ВИЧ gp160 (Karasi et al., 2004). Апоптозиндуцирующий эффект морфина коррелирует с концентрацией (Bhat et al., 2004) и временем воздействия на клетки (12–48 ч). В системе *in vitro* в концентрациях, сопоставимых с таковыми в организме наркопотребителей (выше 10^{-6} М), морфин может вызывать апоптоз до 30–40% всех клеток (Singhal et al., 1998).

По сравнению с морфином, влияние пептидных агонистов μ -рецепторов на апоптоз макрофагов выражено в два раза слабее у β -эндорфина, а у μ -агониста DAGO – практически ничтожно. В отличие от MOR агонисты δ -опиоидных рецепторов DPDPE, DADLE апоптогенным действием вообще не обладают (Singhal et al., 1998).

Существенно, что апоптогенная активность опиоидов распространяется и на резидентные макрофаги в тканях. Так, морфин запускает апоптоз микроглии (Xie et al., 2010), вызывает гибель предшественников микроглии и астроцитов (Hu et al., 2002; Khurdayan et al., 2004). Морфин индуцирует экспрессию TLR9 на микроглии и апоптоз микроглии через активацию MOR, что выражалось в снижении уровня Bcl-2, повышении уров-

Таблица 1. Влияние опиоидов на апоптоз клеток адаптивного иммунитета *in vivo* и *in vitro*

Пептид	Объект	Система	Клеточная популяция	Эффект	Источник
Морфин	Мышь	<i>in vivo</i>	Спленциты	Снижение численности предшественников В-лимфоцитов Снижение количества CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-лимфоцитов селезенки	Cheng et al., 2006; Zhang et al., 2011
Морфин	Мышь	<i>in vivo</i>	Тимоциты	Снижение численности DN-, DP-, SP-тимоцитов	Sei et al., 1991; Freier et al., 1993; Fuchs et al., 1993; Zhang et al., 2011
	Человек	<i>in vitro</i>		Нет эффекта	
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	Мононуклеары	Нет эффекта	Ohara et al., 2005
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	Клеточная линия СЕМ×174	Задержка развития апоптоза	Suzuki et al., 2003
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	CD3 ⁺ Т-лимфоциты	Усиление экспрессии mRNA генов <i>p53</i> и <i>ddb2</i> , активация каспаз-3, -8, -9, -10; увеличение экспрессии Вах и уменьшение экспрессии Bcl-2	Singhal et al., 1999, 2001
Фентанил	Человек	<i>in vitro</i>	Мононуклеары	Индукция апоптоза активированных CD4-клеток	Ma et al., 2017
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	Мононуклеары	Индукция апоптоза, фрагментация ДНК	Nair et al., 1997
β-эндорфин	Человек	<i>in vitro</i>	Мононуклеары	Усиление апоптоза, накопление спермидина	Ientile et al., 1997a
β-эндорфин	Человек	<i>in vitro</i>	Мононуклеары	Нет эффекта	Южанинова, Гилёва, 2020
Мет-энкефалин	Человек	<i>in vitro</i>	Клеточные линии MOLT-4, СЕМ×174	Индукция апоптоза опухолевой линии MOLT-4 Снижение повышенной экспрессии каспазы-3 в ВИЧ-зараженных лимфоцитах СЕМ×174	Xu et al., 2006; Ohmori et al., 2009

ня Вах, усилении фосфорилирования p38 MAPK и MKK3/6, но только не в TLR9-дефицитных или MOR-дефицитных клетках микроглии (He et al., 2011). В то же время пептидный агонист мет-энкефалин на апоптоз клеток микроглии не влиял (Xu et al., 2016).

При использовании в качестве объекта исследований лейкоцитов собак показано, что морфин, бупренорфин и фентанил ингибировали апоптоз нейтрофилов, причем эффект не зависел от исследуемой концентрации (Declue et al., 2014; Monibi et al., 2015). Пептидные агонисты μ-рецепторов эндоморфины 1 и 2 задерживали апоптоз нейтрофилов перитонеальной полости крыс, ингибитор фосфоинозитид-3-киназного пути снимал эту задержку (Azuma et al., 2002). В то же время ЭМ-1 и ЭМ-2 понижали экспрессию Bcl-2 протеина и усиливали экспрессию Вах, Fas и FasL в клетках опухолевой линии HL-60, таким образом индуцируя апоптоз в клетках HL-60 за счет активации Bcl-2–Вах- и Fas–FasL-путей (Lin et al., 2004). β-эндорфин вызывает значительное увели-

чение числа апоптоза нейтрофилов человека за 12 ч культивирования в концентрациях 10⁻⁸ и 10⁻¹⁰ М (Sułowska et al., 2002). Мет-энкефалин и β-эндорфин налоксон-независимо усиливали апоптоз неактивированных и инкубированных с TNF-α нейтрофилов *in vitro* (Sułowska et al., 2003). Ноцицептин/орфанин FQ *in vitro* вызывал апоптоз клеток линии миелоидной хронической лейкемии (K562/ADM), повышал уровень Fas/FasL и увеличивал процент апоптозных клеток (Li et al., 2008) (табл. 2).

Возникает вопрос: какие факторы могут быть посредниками в запуске морфин-опосредованных процессов апоптоза клеток врожденного иммунитета? В этом смысле важно, что морфин стимулирует синтез и секрецию оксида азота. Так, было показано, что наличие NO в культуральной среде макрофагов вызывает запуск апоптоза в этих клетках (Messmer et al., 1996; Singhal et al., 1998), а морфин повышает экспрессию mRNA-индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (Kapasi et al., 2004) и, следовательно, увеличивает концентра-

Таблица 2. Влияние опиоидов на апоптоз клеток врожденного иммунитета *in vivo* и *in vitro*

Пептид	Объект	Система	Клеточная популяция	Эффект	Источник
Морфин	Мышь	<i>in vivo</i>	Макрофаги	Усиление апоптоза макрофагов костного мозга	Malik et al., 2002; Frenklakh et al., 2006
Морфин	Мышь	<i>in vivo</i>	Перитонеальные макрофаги	Усиление апоптоза	Singhal et al., 2000; Patel et al., 2003; Li et al., 2015
Морфин	Мышь	<i>in vitro</i>	Клеточные линии J774.16 и RAW264.7	Усиление апоптоза	Singhal et al., 1998, 2000; Bhat et al., 2004
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	Моноциты	Накопление белков p53, Вах- α и Вах- β Уменьшение концентрации белка Bcl-2	Singhal et al., 1998; Kapasi et al., 2004
β -эндорфин, DAGO	Человек	<i>in vitro</i>	Моноциты	Слабое апоптогенное действие	Singhal et al., 1998
DPDPE, DADLE	Человек	<i>in vitro</i>	Моноциты	Нет эффекта	Singhal et al., 1998
Морфин	Человек	<i>in vitro</i>	Микроглия, астроциты	Индукция апоптоза	Hu et al., 2002; Khurdayan et al., 2004; Xie et al., 2010
Морфин, бупренорфин, фентанил	Собака	<i>in vitro</i>	Нейтрофилы	Ингибирование апоптоза	Declue et al., 2014; Monibi et al., 2015
ЭМ-1, -2	Человек	<i>in vitro</i>	Нейтрофилы	Ингибирование апоптоза	Azuma et al., 2002
β -эндорфин	Человек	<i>in vitro</i>	Нейтрофилы	Усиление апоптоза	Sułowska et al., 2002
Ноцицептин/орфанин FQ	Человек	<i>in vitro</i>	Клеточная линия K562/ADM	Усиление апоптоза	Li et al., 2008
ЭМ-1, -2	Человек	<i>in vitro</i>	Клеточная линия HL-60	Усиление апоптоза	Lin et al., 2004

цию NO в культуральной среде J774.16 макрофагов (Singhal et al., 1998). Усиление образования NO под воздействием морфина достигает максимума через один час после начала воздействия и прямо зависит от концентрации (Bhat et al., 2004).

Ингибиторы NO-синтазы подавляют морфининдуцированную продукцию NO (Bhat et al., 2004) и апоптоз макрофагов и J774.16 клеток (Singhal et al., 1998; Kapasi et al., 2004). Также в запуске апоптоза морфином участвуют радикалы кислорода. Например, *in vitro* морфин дозозависимо повышал продукцию супероксиданиона, которая достигала максимума в течение одного часа культивирования. Положительно на морфининдуцированное образование супероксиданиона влияло повышение концентрации внутриклеточного кальция. Культивирование макрофагов в присутствии антиоксидантов (ингибитор NADPH-оксидазы дифенилениодония хлорид, аскорбиновая кислота, N-ацетил-L-цистеин, супероксиддисмутаза, каталаза, диметилтиомочевина) или хелатора внутриклеточного кальция угнетало морфининдуцированный апоптоз (Bhat et al., 2004; Kapasi et al., 2004). Наконец, введение мышам морфина после инъекций антиоксидантов (NAC) уменьшало ча-

стоту апоптоза перитонеальных макрофагов (Bhat et al., 2004).

Существенно, что морфин может опосредовать свои эффекты через активацию продукции TGF- β . В фармакологических концентрациях (10^{-8} и 10^{-6} М) он повышает содержание цитокина в цитоплазме J774 и перитонеальных макрофагах, а также в цитоплазме макрофагов мышей, которым морфин вводили парентерально. Внесение антител к TGF- β в культуру J774 нивелирует морфининдуцированную секрецию NO (Bhat et al., 2004), экспрессию Вах и частично угнетает апоптоз макрофагов и J774-клеток (Singhal et al., 2000). Повышение концентрации цитоплазматического кальция усиливает морфининдуцированный апоптоз J774-клеток, тогда как ее понижение восстанавливает жизнеспособность клеток (Bhat et al., 2004).

Помимо выше перечисленного, морфин может запускать апоптотические процессы через контроль экспрессии микроРНК. Так, морфин в высокой концентрации (10^{-5} М) усиливает экспрессию микроРНК-338-3р, которая вызывает деградацию мРНК гена *SOX4*, продукт которого ингибирует экспрессию каспазы-3 (Weng, Wang,

2016). Другим примером посттранскрипционной регуляции генов морфином является ингибирование экспрессии микроРНК-873. Результатом является апоптоз RAW264.7-клеток и перитонеальных макрофагов мышей (Li et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лиганды опиоидных рецепторов оказывают выраженное влияние на функции ряда органов и систем, в том числе на иммунную систему. Во многих работах показано, что опиоиды могут индуцировать иммуносупрессию, и апоптоз может быть одним из механизмов ее реализации. Лиганды опиоидных рецепторов модулируют апоптоз клеток иммунной системы, и наиболее выраженным апоптогенным действием обладают низкомолекулярные агонисты μ -рецептора (морфин и его производные), в меньшей степени — μ -агонисты пептидной природы (β -эндорфин, эндоморфины); агонисты других типов опиоидных рецепторов (δ , κ) апоптогенного действия в отношении клеток иммунной системы практически не проявляют. При этом в системах *in vitro* и *in vivo* имеют место существенные различия в характере эффектов. В системе *in vivo* морфин оказывает выраженное влияние на апоптоз лимфоцитов, опосредованное путем изменения динамики секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, а также индуцирует апоптоз клеток моноцитарно-макрофагального ряда. В то же время в системе *in vitro* представленные данные далеко не так однозначны. Существенные расхождения результатов *in vitro* могут объясняться различиями в выборе объекта исследования, экспериментальной модели, наличием активационных сигналов, а также природой лиганда. Таким образом, апоптоз может быть эффективным механизмом модуляции иммунных реакций опиоидами, однако точные механизмы апоптогенных эффектов лигандов опиоидных рецепторов еще предстоит выяснить.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № АААА-А19-119112290007-7.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гейн С.В., Баева Т.А., Небогатиков В.О. Влияние β -эндорфина на пролиферативную и секреторную активность спленоцитов *in vivo* // Иммунология. 2012. Т. 33. № 2. С. 102–103.
- Гейн С.В., Шаравьёва И.Л. Иммуномодулирующие эффекты холодового стресса // Успехи соврем. биол. 2018. Т. 138. № 3. С. 243–250.
- Южанинова С.В., Гилёва С.Г. Влияние бета-эндорфина и динорфина А на апоптоз лимфоцитов периферической крови человека *in vitro* // Рос. иммунол. журн. 2020. Т. 23. № 2. С. 67–72.
- Arora P.K., Fride E., Petitto J. et al. Morphine-induced immune alterations *in vivo* // Cell Immunol. 1990. V. 126. № 2. P. 343–53.
- Azuma Y., Ohura K., Wang P.-L., Shinohara M. Endomorphins delay constitutive apoptosis and alter the innate host defense functions of neutrophils // Immunol. Lett. 2002. V. 81. № 1. P. 31–40.
- Bhaskaran M., Reddy K., Sharma S. et al. Morphine-induced degradation of the host defense barrier: role of macrophage injury // J. Infect. Dis. 2001. V. 184. № 12. P. 1524–1531.
- Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A. et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation // J. Leukoc. Biol. 2004. V. 75. № 6. P. 1131–1138.
- Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2016 // Peptides. 2018. V. 101. P. 167–212.
- Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Immunosuppressive effects of chronic morphine treatment in mice // Life Sci. 1987. V. 41. № 14. P. 1731–1738.
- Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: temporal relationships // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988a. V. 245. № 3. P. 913–920.
- Bryant H.U., Yoburn B.C., Inturrisi C.E. et al. Morphine-induced immunomodulation is not related to serum morphine concentrations // Eur. J. Pharmacol. 1988b. V. 149. № 1–2. P. 165–169.
- Chang M., Chen Y., Huang C. et al. The influences of morphine on dendritic cell-mediated immunity // Canc. Res. 2012. V. 72. № 8. P. 5401.
- Chang M., Chen Y., Chiang Y. et al. Anti-CD40 antibody and toll-like receptor 3 ligand restore dendritic cell-mediated anti-tumor immunity suppressed by morphine // Am. J. Canc. Res. 2016. V. 6. № 2. P. 157–172.
- Cheng W.F., Chen L.K., Chen C.A. et al. Chimeric DNA vaccine reverses morphine-induced immunosuppression and tumorigenesis // Mol. Ther. 2006. V. 13. № 1. P. 203–210.
- Declue A.E., Yu D.H., Prochnow S. et al. Effects of opioids on phagocytic function, oxidative burst capacity, cytokine production and apoptosis in canine leukocytes // Vet. J. 2014. V. 200. № 2. P. 270–275.

- Freier D.O., Fuchs B.A. Morphine-induced alterations in thymocyte subpopulations of B6C3F1 mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. V. 265. № 1. P. 81–88.
- Frenklakh L., Bhat R.S., Bhaskaran M. et al. Morphine-induced degradation of the host defense barrier role of intestinal mucosal injury // Dig. Dis. Sci. 2006. V. 51. № 2. P. 318–325.
- Fuchs B.A., Pruett S.B. Morphine induces apoptosis in murine thymocytes *in vivo* but not *in vitro*: involvement of both opiate and glucocorticoid receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. V. 266. № 1. P. 417–423.
- He L., Li H., Chen L. et al. Toll-like receptor 9 is required for opioid-induced microglia apoptosis // PLoS One. 2011. V. 6. № 4. P. e18190.
- Hu S., Sheng W.S., Lokensgard J.R., Peterson P.K. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons // Neuropharmacology. 2002. V. 42. № 6. P. 829–836.
- Ientile R., Ginoprelli T., Cannavò G. et al. Effect of beta-endorphin on cell growth and cell death in human peripheral blood lymphocytes // J. Neuroimmunol. 1997a. V. 80. № 1–2. P. 87–92.
- Ientile R., Ginoprelli T., Cannavò G. et al. Beta-endorphin enhances polyamine transport in human lymphocytes // Life Sci. 1997b. V. 60. № 18. P. 1545–1551.
- Kapasi A.A., Coscia S.A., Pandya M.P., Singhal P.C. Morphine modulates HIV-1 gp160-induced murine macrophage and human monocyte apoptosis by disparate ways // J. Neuroimmunol. 2004. V. 148. № 1–2. P. 86–96.
- Khurdayan V.K., Buch S., El-Hage N. et al. Preferential vulnerability of astroglia and glial precursors to combined opioid and HIV-1 Tat exposure *in vitro* // Eur. J. Neurosci. 2004. V. 19. № 12. P. 3171–3182.
- Leis K., Mazur E., Jabłńska M.J. et al. Endocrine systems of the skin // Adv. Dermatol. Allergol. 2019. V. XXXVI. № 5. P. 519–523.
- Li H., Zhao J., Chen M. et al. Toll-like receptor 9 is required for chronic stress-induced immune suppression // Neuroimmunomodulation. 2014. V. 21. № 1. P. 1–7.
- Li M.C., Yu J.H., Yu S.S. et al. MicroRNA-873 inhibits morphine-induced macrophage apoptosis by elevating A20 expression // Pain Med. 2015. V. 16. № 10. P. 1993–1999.
- Li P.F., Hao Y.S., Zhang F.X. et al. Signaling pathway involved in methionine enkephalin-promoted survival of lymphocytes infected by simian immunodeficiency virus in the early stage *in vitro* // Int. Immunopharmacol. 2004. V. 4. № 1. P. 79–90.
- Li Z., Zhou L., Zhang B. et al. Effect and mechanism of nociceptin/orphanin FQ reversing multi-drug resistance in K562/ADM cell // Pharmazie. 2008. V. 63. № 9. P. 676–685.
- Lin X., Chen Q., Xue L.Y. et al. Endomorphins, endogenous opioid peptides, induce apoptosis in human leukemia HL-60 cells // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2004. V. 82. № 11. P. 1018–1025.
- Ma K., Ma P., Lu H. et al. Fentanyl suppresses the survival of CD4⁺ T cells isolated from human umbilical cord blood through inhibition of IKKs-mediated NF-κB activation // Scand. J. Immunol. 2017. V. 85. № 5. P. 343–349.
- Malik A.A., Radhakrishnan N., Reddy K. et al. Morphine-induced macrophage apoptosis modulates migration of macrophages: use of *in vitro* model of urinary tract infection // J. Endourol. 2002. V. 16. № 8. P. 605–610.
- Messmer U.K., Reed U.K., Brüne B. Bcl-2 protects macrophages from nitric oxide-induced apoptosis // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. № 33. P. 20192–20197.
- Monibi F.A., Dodam J.R., Axiak-Bechtel S.M. et al. Morphine and buprenorphine do not alter leukocyte cytokine production capacity, early apoptosis, or neutrophil phagocytic function in healthy dogs // Res. Vet. Sci. 2015. V. 99. P. 70–76.
- Nair M.P., Schwartz S.A., Polasani R. et al. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1997. V. 4. № 2. P. 127–132.
- Ohara T., Itoh T., Takahashi M. Immunosuppression by morphine-induced lymphocyte apoptosis: is it a real issue? // Anesth. Analg. 2005. V. 101. № 4. P. 1117–1122.
- Ohmori H., Fujii K., Sasahira T. et al. Methionine-enkephalin secreted by human colorectal cancer cells suppresses T lymphocytes // Canc. Sci. 2009. V. 100. № 3. P. 497–502.
- Patel K., Bhaskaran M., Dani D. et al. Role of heme oxygenase-1 in morphine-modulated apoptosis and migration of macrophages // J. Infect. Dis. 2003. V. 187. № 1. P. 47–54.
- Roy S., Wang J.H., Balasubramanian S. et al. Role of hypothalamic-pituitary axis in morphine-induced alteration in thymic cell distribution using mu-opioid receptor knockout mice // J. Neuroimmunol. 2001. V. 116. № 2. P. 147–155.
- Sei Y., Yoshimoto K., McIntyre T. et al. Morphine-induced thymic hypoplasia is glucocorticoid-dependent // J. Immunol. 1991. V. 146. № 1. P. 194–198.
- Singhal P.C., Reddy K., Franki N. et al. Morphine induces splenocyte apoptosis and enhanced mRNA expression of cathepsin-B // Inflammation. 1997. V. 21. № 6. P. 609–617.
- Singhal P.C., Sharma P., Kapasi A.A. et al. Morphine enhances macrophage apoptosis // J. Immunol. 1998. V. 160. № 4. P. 1886–1893.
- Singhal P.C., Kapasi A.A., Reddy K. et al. Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells // J. Leukoc. Biol. 1999. V. 66. № 4. P. 650–658.
- Singhal P.C., Kapasi A.A., Franki N., Reddy K. Morphine-induced macrophage apoptosis: the role of transforming growth factor-beta // Immunology. 2000. V. 100. № 1. P. 57–62.
- Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway // Adv. Exp. Med. Biol. 2001. V. 493. P. 127–135.
- Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Brain Behav. Immun. 2008. V. 22. № 1. P. 3–14.
- Sułowska Z., Majewska E., Krawczyk K. et al. Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation *in vitro* // Mediat. Inflamm. 2002. V. 11. № 4. P. 245–250.
- Sułowska Z., Majewska E., Tchórzewski H., Klink M. Effect of exogenous opioid peptides on TNF-alpha-induced human neutrophil apoptosis *in vitro* // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2003. V. 51. № 4. P. 267–272.

- Suzuki S., Chuang L.F., Doi R.H., Chuang R.Y. Morphine suppresses lymphocyte apoptosis by blocking p53-mediated death signaling // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 308. № 4. P. 802–808.
- Tsujikawa H., Shoda T., Mizota T., Fukuda K. Morphine induces DNA damage and p53 activation in CD3⁺ T cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1790. № 8. P. 793–799.
- Ugur M., Derouiche L., Massotte D. Heteromerization modulates mu opioid receptor functional properties *in vivo* // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 1–10.
- Wang J., Charboneau R., Barke R.A. et al. Mu-opioid receptor mediates chronic restraint stress-induced lymphocyte apoptosis // *J. Immunol.* 2002. V. 169. № 7. P. 3630–3636.
- Weng H.L., Wang M.J. Effects of microRNA-338-3p on morphine induced apoptosis and its underlying mechanisms // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 3. P. 2085–2092.
- Xie N., Li H., Wei D. et al. Glycogen synthase kinase-3 and p38 MAPK are required for opioid-induced microglia apoptosis // *Neuropharmacology.* 2010. V. 59. № 6. P. 444–451.
- Xu J., Xin S., Li H. et al. Involvement of caspase-3 pathway in anti-apoptotic action of methionine enkephalin on CEM×174 cells in prolonged infection with simian immunodeficiency virus *in vitro* // *Cell Biol. Int.* 2006. V. 30. № 2. P. 114–121.
- Xu X., Gao Y., Wen L. et al. Methionine enkephalin regulates microglia polarization and function // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 40. P. 90–97.
- Yin D., Tuthill D., Mufson R.A., Shi Y. Chronic restraint stress promotes lymphocyte apoptosis by modulating CD95 expression // *J. Exp. Med.* 2000. V. 191 (8). P. 1423–1428.
- Zhang E.Y., Xiong J., Parker B.L. et al. Depletion and recovery of lymphoid subsets following morphine administration // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 164. № 7. P. 1829–1844.

Opioid-Induced Apoptosis of Immune System Cells

S. V. Gein^{a, b, *}

^a*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms – Branch of the Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia*

^b*Perm State University, Perm, Russia*

**e-mail: gein@iegm.ru*

Opioid receptor ligands are important factors in the regulation of immune responses. It is known that opioid peptides are secreted into the blood under stress. In addition, they are produced in inflammation foci by cells of the immune system and have antinociceptive and immunoregulatory effects of the paracrine and endocrine type through interaction with opioid receptors expressed on immunocytes. Many types of stress (restraint, hypothermia, social stress) cause naloxone-dependent suppression of the immune system, which manifests itself in the form of a decrease in the proliferative activity of lymphocytes, suppression of cytokine synthesis, antibody production, and microbicidal potential. Thus, opioids are involved in the response of the immune system to stress and can induce immunosuppression, and one of the possible mechanisms of its implementation is apoptosis. In addition, ligands of non-peptide opioid receptors (morphine and its derivatives) are widely used as analgesics in clinical practice for the treatment of a number of pathological conditions. The work systematizes data on the effect of ligands of opioid receptors of peptide and non-peptide nature on apoptosis of cells of adaptive and innate immunity, analyzes the possible molecular mechanisms of their apoptogenic effects.

Keywords: apoptosis, opioid peptides, morphine, stress, lymphocytes, macrophages