

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ
ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

СЕРГЕЕВА М. Г., ЛЕЩЕНКО З. В., КУЛИКОВ В. В., ВАРФОЛОМЕЕВ С. Д.

Институт физической и химической биологии

им. А. Н. Белозерского, МГУ им. М. В. Ломоносова

В обзоре впервые проведен анализ литературных данных, свидетельствующих о возможности взаимодействия иммунной и нервной систем на молекулярном уровне при введении в организм наркотических веществ: морфина, кокаина, марихуаны и каннабиноидов, барбитуратов и других. На основе проведенного анализа выдвинута гипотеза о существовании тесной связи иммунной и нервной систем в развитии явлений зависимости и абстиненции. Высказано предположение, что реакция иммунной системы не зависит от типа вводимого наркотика.

С начала 80-х годов начались интенсивные исследования взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем на молекулярном уровне [1—3]. Показано, что секретируемые НС нейропептиды и нейромедиаторы влияют на функции иммунной системы в опытах *in vivo* и *in vitro*, причем эффекты этих веществ взаимозависимы с действием различных пептидных гормонов эндокринной системы [1—4] (рисунок).

Иммунная, нервная и эндокринная системы относятся к основным системам поддержания гомеостаза организма, им свойственна саморегуляция всех функций. Обязательный компонент каждого процесса саморегуляции—обратная связь, которая позволяет непрерывно корректировать гомеостатические реакции. Поэтому, помимо изучения нейромодуляторов иммунной системы, ведутся интенсивные исследования веществ, секретируемых иммунокомпетентными клетками и влияющих на функции НС [1—3]. Эти вещества могут быть не только регуляторами НС по принципу «обратной связи», но и выполнять функции «информаторов». Так, при ответе на введенный в организм антиген происходит обмен мессенджерами между циркулирующими иммунокомпетентными клетками и мозгом, происходит модификация функций мозга [5], в частности, увеличение электрической активности отдельных нейронов в определенных частях гипоталамуса [6], а также изменяется метаболизм норадреналина в гипоталамусе [5]. Таким образом, иммунную систему можно рассматривать как еще один сенсорный механизм [2] (рисунок). Иммунокомпетентные клетки получают информацию от попадающих в

кровь антигенов бактерий и вирусов, лекарственных препаратов, различных веществ, всасываемых из кишечника и т. д., сигнал обрабатывается клетками крови и передается в ЦНС.

Взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем наиболее ярко проявляются при установлении новых гомеостатических уровней, возникающих при различных патологических состояниях, связанных со старением [7], длительном воздействии стрессующих условий [8], употреблении наркотических веществ [9]. Для всех

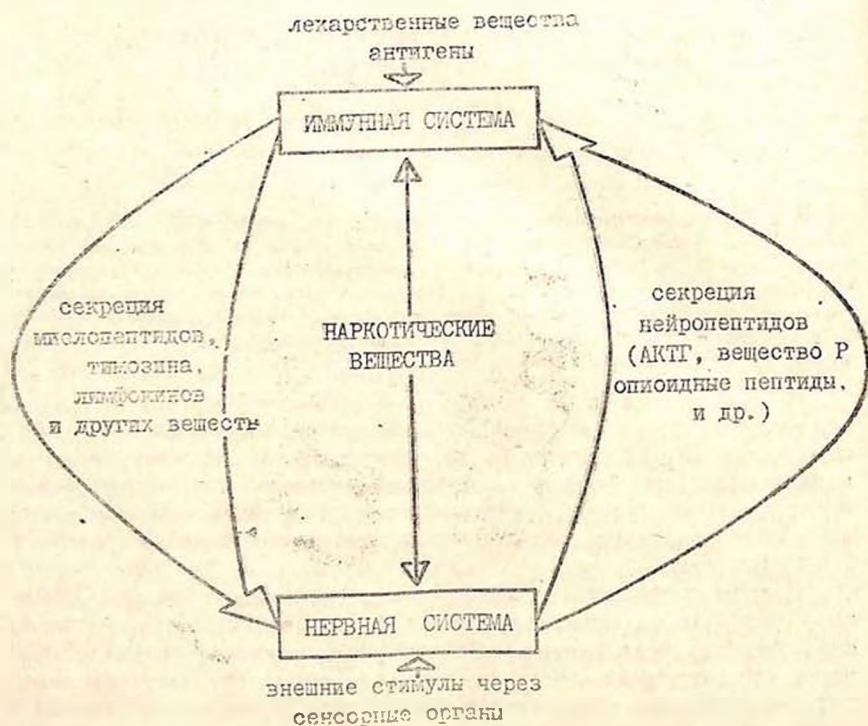


Рис. Способы передачи информации между иммунной и нервной системами

этих процессов характерны такие общие явления, как изменение секреции простагландинов, опиоидных пептидов, глюкокортикоидов и других гормонов [7—10].

В обзоре далее приведены данные об изменении функций иммунной системы при длительном введении наркотических веществ *in vivo*, эффекты этих веществ на иммунокомпетентные клетки в опытах *in vitro*. Проведен анализ возможностей реализации взаимосвязей иммунной и нервной систем при введении в организм наркотических веществ, вызывающих при длительном их употреблении явления зависимости.

В 1976 г. было показано, что при остром внутривенном, внутримышечном или внутрибрюшинном введении энкефалины не имеют ярко выраженной анальгетической активности. Однако при длительном введении они проявляют активность как транквилизаторы, антидепрессанты и антиконвульсанты [11]. Пытаясь объяснить эти явления, авторы выдвинули предположение, что наблюдаемые эффекты опосредуются влиянием энкефалинов на иммунокомпетентные клетки. Этой работой открыта, на наш взгляд, наиболее интригующая проблема в области исследований взаимосвязи иммунной и нервной систем.

Энкефалины и эндорфины—эндогенные опиоидные пептиды, имеют сродство к тем же рецепторам, с которыми связывается экзогенный морфин и его аналоги [12]. Но если экзогенные наркотические вещества могут оказывать влияние на клетки иммунной системы, т. е. в свою очередь, реагировать на эти сигналы и посылать информацию в ЦНС, то заманчиво предположить, что определенные поведенческие и другие функции ЦНС формируются при непосредственном участии иммунной системы. Интересной является проблема участия системы иммунитета в возникновении зависимости при действии экзогенных веществ наркотического ряда: морфина и героина, марихуаны и каннабиноидов, барбитуратов, бензодиазепиновых лигандов, кокаина и др., так как при длительном употреблении этих веществ происходит установление нового гомеостатического состояния, то есть возникает новый уровень взаимосвязей нервной, эндокринной и иммунной систем.

Вещества наркотического ряда влияют на функции иммунной системы при длительном их введении в организм. Общеизвестно, что наркоманы значительно больше других людей подвержены различным заболеваниям, менее устойчивы к инфекционным болезням. У них происходит общее изменение иммунной системы. Так, у героинового наркомана идет депрессия функции ответа лимфоцитов на митогены, меняется количество Т- и нуль-лимфоцитов в периферической крови, уменьшаются фагоцитирующие свойства мононуклеаров и способность к «дыхательному взрыву» нейтрофилов [13]. Употребление наркотических веществ других классов (барбитураты, алкоголь, диазепам, каннабиноиды, кокаин) также приводит к значительным изменениям свойств клеток иммунной системы, главным образом, в отношении иммуносупрессии [13]. Очевидно, что все эти изменения могут происходить либо при непосредственном влиянии веществ на иммунокомпетентные клетки либо из-за «вторичных» влияний измененной нервной системы на иммунную.

В настоящее время показано, что экспериментальная модуляция иммунной системы приводит к изменениям в развитии процессов зависимости и абстиненции [14—18]. На проявление абстинентного синдрома при отмене длительно вводимого морфина или введения его антагониста налоксона влияют различные иммуномодуляторы: α -интерферон, циклоспориин А [14], кортизол, циклофосфамид [15], тафини, γ -облучение [16]. Во всех случаях подавление иммунной системы приводит к ослаблению абстинентного синдрома [14—16]. Эти иммуномодуляторы меняют также электрофизиологический ответ мозга у контрольных и морфинзависимых животных [17]. При введении морфинзависимым животным циклоспориина А за 2 ч до введения налоксона, происходит ослабление синдромов абстиненции [18], вызванных антагонистом. Если ввести циклоспориин А контрольным животным, то через 24 ч их мононуклеарные клетки из селезенки способны оказывать тот же эффект на морфинзависимых животных, что и прямое введение циклоспориина за 2 ч до введения налоксона [18]. Очевидно, что циклоспориин влияет на ЦНС непосредственно и непрямым образом, через влияние на иммунокомпетентные клетки. Возможно, что влияние циклоспориина опосредуется какими-либо веществами, секретируемыми клетками иммунной системы, и разница в эффектах связана с накоплением эффективной концентрации этих веществ в организме.

Все эти результаты подтверждают предположение, что установление зависимости от наркотика, хотя бы частично, идет через модулирование иммунной системы [14, 19, 20].

α -Интерферон, тафини, γ -облучение, мураминовые дицетиды обладают общим свойством влиять на функции макрофагов [17]. При этом повышается синтез таких соединений, как интерлейкин I, простагландины, которые сами оказывают влияние на действие опиатов, включая изменение степени абстиненции и модулирование связывания опиатов с рецепторами [21]. На основании этих данных было высказано предположение, что активация макрофагов воздействует на изменение функции опиатов и опиоидных пептидов [17]. Кроме того, при введении животным указанных выше иммуномодуляторов отмечено проникновение в ЦНС клеток макрофагального типа [22], что расширяет возможности передачи сигналов с иммунной системы в ЦНС. Кроме того, что иммуномодуляторы влияют на синдром абстиненции, они по-разному воздействуют на другие проявления действия опиатов: α -интерферон меняет индукцию толерантности к опиатам [23], а γ -облучение и циклоспориин А меняют влияние опиоидов при антиопиоиденции [17]. Все это говорит о множественности процессов участия иммунной системы в регуляции действия опиоидов.

В настоящее время не ясен механизм участия иммунной системы в эффектах, возникающих в организме при длительном введении наркотических веществ различных классов. Очевидно, однако, что иммунная система принимает непосредственное участие в установлении при этом нового гомеостатического состояния организма.

На иммунокомпетентных клетках существуют специфические рецепторы к наркотическим веществам.

Взаимосвязь иммунной и нервной систем может происходить при наличии рецепторов для мессенджеров на поверхности иммунокомпетентных клеток, а также способности этих клеток реагировать на сигнал. В настоящее время показано, что на клетках иммунной системы имеются различные рецепторы к нейропептидам и нейромедиаторам, в том числе опиатные [24], бензодиазепиновые [25], серотониновые [26], адепозинные [27] и другие [28]. Величины K_d лиганд-рецепторных комплексов лежат в пико- и наномолярной области и число центров связывания составляет от нескольких сотен до нескольких тысяч на клетку [24, 29]. Для рецепторов иммунокомпетентных клеток характерны отличия от рецепторов НС в отношении к лигандам, которые позволяют относить их к рецепторам особого периферического типа [28, 29], которые, как правило, гетерогенны. Например, различают эффекты эндогенных опиоидных пептидов, проявляющихся вследствие активации «классических» опиатных рецепторов (эффект обратим антагонистом налоксоном) и «неопиатных» мест связывания, где налоксон не влияет на эффект или действует как частичный агонист [12]. Характеристики связывания нейропептидов и гормонов подробно освещены в специальных обзорах по рецепторам этих лигандов на лимфоцитах [29]. Следует отметить, что огромный интерес к исследованиям рецепторов на иммунокомпетентных клетках вызван следующими причинами: 1) существование таких рецепторов подразумевает наличие специфических связей между иммунной, нервной и эндокринной системами; 2) число рецепторов к гормонам на этих клетках резко меняется при активации антигенами и митогенами [30, 31], а также при различных заболеваниях (это стимулирует исследования с целью разработки диагностики различных заболеваний по изменению рецепторов на поверхности клеток крови); 3) фармакологические характеристики этих рецепторов служат предпосылкой для разработки лекарственных веществ нового класса.

Одна из проблем изучения влияния нейропептидов и нейромедиаторов на функции иммунной системы заключается в том, что в классических методах исследования иммунных функций *in vitro* используют обычно смешанные популяции лимфоцитов. Однако известно [32], что каждой из этих популяций клеток могут быть свои собственные рецепторы с различными характеристиками. Возможно, этим объясняется большая разница в индивидуальной восприимчи-

вост к воздействию нейропептидов в опытах с периферической кровью человека [33, 34], а также различная восприимчивость к введению наркотических веществ *in vivo*.

Морфин взаимодействует с опиатными рецепторами, расположенными на иммунокомпетентных клетках практически всех типов [24]. Галлюциногены, типа ЛСД, многие нейролентики и антидепрессанты взаимодействуют с серотониновыми рецепторами мозга [35], но, циркулируя в крови, могут взаимодействовать с серотониновыми рецепторами клеток крови, которые обладают сходным с рецепторами мозга родством к лигандам [35]. Аналогичные данные известны для производных серотонина β -карболинов [36]. β -Карболины обладают психотропным воздействием, имеют родство к бензодиазепиновым рецепторам. Хроническая обработка животных кофеином и отмена его приводит к изменению уровня циркулирующего в крови аденозина и аденозиновых рецепторов на клетках крови [37]. Таким образом, рассмотренные наркотические вещества имеют специфические рецепторы на иммунокомпетентных клетках, что может свидетельствовать об их участии в регуляторных механизмах иммунной системы.

В реализации трансмембранных сигналов рецепторов в иммунокомпетентных клетках задействованы вторичные мессенджеры. Так, к повышению концентрации внутриклеточного сАМР приводит активация аденозиновых (R_a или A_2), β -адренергических, гистаминовых (H_2), вазопрессиновых рецепторов, а также действие простагландинов, глюкокортикоидов [38]. Активация мускариновых, серотониновых [38], а также, вероятно, опиатных рецепторов [39], приводит к ингибированию активности аденилатциклазы и снижению концентрации внутриклеточного сАМР. Вероятнее всего, как и на клетках нервной ткани, в проведении трансмембранного сигнала задействованы не только активация (или ингибирование) одной системы вторичных мессенджеров, но и все возможные пути регуляции внутриклеточных процессов. Показано, в частности, участие бензодиазепиновых рецепторов в активации Ca^{2+} -каналов на лимфоцитах, во влиянии на синтез арахидоновой кислоты [40]. Как и на других типах клеток, сигнал с рецептора на системы вторичных мессенджеров лимфоцитов и моноцитов передается через GTP-связывающие белки (G-белки). Исследования роли внутриклеточных мессенджеров в регуляции роста и дифференцировки лимфоцитов начались в начале 70-х годов, и в настоящее время эта тема хорошо освещена в многочисленных обзорах [38, 41]. Показано, что в процессах активации лимфоцитов, пролиферации и дифференцировки важна деятельность Ca^{2+} -каналов, сАМР, сGMP, полиаминов, инозитолфосфатного пути. Так, сАМР стимулирует дифференцировку лимфоцитов, а сGMP — их пролиферацию [38]. Кроме того, сАМР является внутриклеточным мессенджером для интерлейкина 1 [42], участвует в проведении сигнала интерлейкина 2 [43] и играет ключевую роль в продукции антител В-клетками при стимуляции ин-

терлейкинами [44]. Показано также, что способность различных веществ ингибировать респираторный взрыв нейтрофилов и макрофагов коррелирует с их способностью активировать аденилатциклазу [45].

Таким образом, через специфические рецепторы наркотические вещества активируют различные системы вторичных мессенджеров и могут принимать участие в тонкой регуляции разнообразных функций иммунной системы.

Изменения функций иммунной системы при введении наркотических веществ in vitro.

В опытах *in vitro* показано, что наркотические вещества оказывают прямое влияние на иммунокомпетентные клетки через специфические рецепторы. Часть этих данных суммирована в таблице, из которой видно, что морфин оказывает общий ингибирующий эффект на функции клеток иммунной системы: снижает уровень пролиферации митогенстимулированных лимфоцитов [34, 49, 68], цитотоксичность НК (природные киллеры) клеток [58], уровень интерферона в крови [61], ингибирует респираторный взрыв и приводит к снижению фагоцитоза [59].

Также отрицательно влияют на функции клеток иммунной системы и каннабиноиды—активные компоненты марихуаны. Они ингибируют секрецию интерферона иммунокомпетентными клетками, такие функции макрофагов, как миграция и фагоцитоз, пролиферацию митогенстимулированных Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител и другие [47, 50, 53]. Действие дельта-9-тетрагидроканнабинола (ТГК)—наиболее активного компонента марихуаны, связывают с его ингибирующим влиянием на синтез и функции интерлейкина 2 [69].

Эффекты каннабиноидов тесно связаны также с простагландинами. Введение лигандов этого класса повышает концентрацию простагландинов в различных системах [70]. Ингибиторы синтеза простагландинов уменьшают специфический эффект каннабиноидов [71]. Кроме того, предварительная иммунизация мышей простагландин Е₂-конъюгатами приводит к значительному снижению каталептического ответа животных на введение ТГК [72]. Поэтому авторы [72] предположили, что ТГК активирует простагландин Е₂ (или другие соединения этого ряда) из периферических источников, которые попадают в мозг и участвуют в проявлении некоторых эффектов ТГК.

Барбитураты при введении *in vivo* также приводят к иммуносупрессии [73]. Известно, что в опытах *in vitro* они ингибируют пролиферацию лимфоцитов [74]. Spiers и соавт. [74] связывают обнаруженные эффекты с влиянием этих лигандов на секрецию интерлейкина 2 и его связывание. Степень супрессии митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов различными барбитуратами кор-

релирует с их эффектами в ЦНС и обратно пропорциональна времени их выведения из крови [74].

Возможные механизмы изменения модуляции функций иммунной системы наркотическими веществами.

Особую роль в реализации эффектов наркотических веществ, несомненно, играют моноциты и макрофаги (таблица). Так, диазепин

Таблица

Влияние веществ наркотического ряда на функции иммунной системы				
Вещество \ Функции	Морфин	Каннабиноиды, марихуана	Кокаин	Бензодиазепины
Число Т-клеток от общего числа лимфоцитов	- [6]		- [64, 6]	
Устойчивость к инфекциям	- [13]	- [1]	- [67]	
Пролиферация: РНА	[3, 65]	[30, ...]	⊙ [65]	⊙ [13]
Соз А	- [48]	[...]		- [13]
LPS	- [19]	- [1]		- [2]
другие	- [45]	- [1]		
НК-активность, цитотоксичность	- [34]	[...]		
Хемотаксис, фагоцитоз, респираторный взрыв	- [5]	- [5]	- [62]	
Уровень антител	- [59, 60]	- [1]	+ [63]	
Секреция простагландинов	- [5]	- [1]	- [64]	+ [40]
Секреция лимфокинов, интерферонов	+ [6]	+ [13]	- [64, 65]	- [29]
Изменение веса органов иммунной системы <i>in vivo</i>	- [11]	[65]	+ [66]	+ [13]
Гост опухолей	- [45]	- [52]	- [64]	- [54]
	+ [1]		+ [1]	

Примечание. — — угнетение; + — стимуляция; ⊙ — влияния нет.

нам (бензодиазепиновые рецепторы) в концентрации 10 мМ (что соответствует его сродству к рецепторам) значительно увеличивает ответ макрофагов при их стимуляции арахидоновой кислотой [40]. Следует отметить, что макрофаги—особое место действия для бензодиазепиновых лигандов, так как на всех других тканях периферические бензодиазепины действуют в микромолярных концентрациях. Функции макрофагов модулируют также опиоиды [75, 59, 76]. Морфин ингибирует респираторный взрыв на стимулированных моноцитах и снижает фагоцитоз макрофагов [59, 75]. Опиоидные пептиды влияют на организацию микрофиламентов моноцитов [76]. Моноциты и макрофаги играют ключевую роль в активации иммунных ответов, ими секретируются интерлейкины 1 и простагландин группы Е [77]. Возможно, именно через эти клетки и эти секретируемые вещества осуществляется участие иммунной системы в реализации эффектов наркотических веществ.

Нельзя исключить и вероятность участия эндогенных опиоидных пептидов в возникновении эффектов иммунной системы при

длительном введении наркотических веществ. Показано, что у наркоманов, употребляющих героин, при абстиненции происходит повышение уровня β -эндорфина в плазме [78] и введение кокаина [79], клоидина [80], амфетамина [81] и других наркотических веществ [82] приводит к тем же результатам.

Хотя функции циркулирующих в плазме опиоидных пептидов точно неизвестны, предполагают, что они могут участвовать в иммуносупрессии, связанной, например, со стрессом [8]. При введении наркотических веществ изменяются концентрации не только опиоидных пептидов, но и других иммуномодуляторов. Так, длительное введение диазепам приводит к увеличению концентрации лигандов типа β -карболинов [27], а также меняет уровень кортикостерона [83] и норадреналина [84] в плазме. В то же время известно, что эти лиганды регулируют функции иммунной системы [85].

Регуляция эффектов наркотических веществ может осуществляться через тонкую регуляцию экспрессии рецепторов на поверхности клеток и их десенситизацию. О влиянии психотропных веществ наркотического ряда на внутриклеточные механизмы иммунокомпетентных клеток известно еще немного, но существует определенное сходство в действии наркотических веществ на внутриклеточные механизмы: влияние на выброс арахидоновой кислоты, ингибирование аденилатциклазы, регуляция ионных K^+ -каналов и метаболизма фосфоинозита. В проведении сигнала с рецепторов на эти внутриклеточные мессенджеры участвуют G-белки, с которыми связаны эффекты интерлейкинов 1, 2 и простагландинов [86]. Возможно, что изменения при введении наркотических веществ α субъединиц этих G-белков (α_{1-13} , α_0) приводят к изменениям функций иммунной системы, отмеченных в таблице.

Сходство между внутриклеточными процессами при активации различных рецепторов может приводить к единым изменениям в реакции клеток иммунной системы на введение в кровь психотропных препаратов наркотического ряда. Таким образом, влияние наркотических веществ может проявляться в изменениях многих функций иммунокомпетентных клеток (таблица), а также в изменениях концентраций интерлейкинов и простагландинов [70]. эндогенных опиоидных пептидов [78—82] и других веществ [83, 84]. Все эти вещества могут передавать сигналы от иммунной системы к нервной.

Участие веществ, секретируемых клетками иммунной системы, в регуляции функций нервной системы.

Как может передаваться информация от измененных иммунокомпетентных клеток в ЦНС? Например, через сигналы нейрональных систем лимфоидных тканей (электрические импульсы или обратный транспорт веществ-передатчиков по аксону), через иммунокомпетентные клетки, проходящие при определенных условиях через ГЭБ и вступающие в непосредственный контакт с клетками

мозга, а также через вещества, секретируемые клетками при развитии иммунного ответа. Какие же это вещества?

Во-первых, иммунокомпетентные клетки секретируют адренокортикотропный гормон, опиоидные пептиды, соматостатин, VIP, вещество Р и другие вещества [87], способные частично преодолевать ГЭБ и взаимодействовать с рецепторами нейромедиаторов и нейротрансмиттеров мозга.

Во-вторых, способностью влиять на НС обладают миелинопептиды, продуцируемые клетками костного мозга, тимозин, вырабатываемый в вилочковой железе, и другие вещества, секретируемые иммунокомпетентными клетками (рисунок).

В-третьих, накоплено много доказательств, что лимфокины и другие вещества, секретируемые клетками иммунной системы и участвующие в регуляции собственно иммунных функций, способны оказывать различное воздействие на клетки НС [87, 88]. Различные интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6), интерферон, TNF- α влияют в экспериментах *in vivo* и *in vitro* на взаимосвязь гипоталамус-гипофиз-надпочечники [88, 98]. Показано, что в ЦНС происходит синтез различных интерлейкинов и экспрессия соответствующих рецепторов [96]. Интерлейкин 1 продуцируется глиальными клетками и связывается с клетками гипоталамуса [97]. Имеются данные, что интерлейкин 1 активирует опиатные рецепторы ЦНС [91]. Существует гипотеза, что сонливость и анальгезия, наблюдающиеся при лихорадке, связаны с влиянием интерлейкина 1 непосредственно на взаимодействие опиоидных эндогенных пептидов с опиатными рецепторами мозга [88, 93]. Показано, однако, что в определенных участках мозга существуют специфические рецепторы к интерлейкину 1, и концентрация их достаточно высока [94]. Показана также тесная связь между эффектами при действии интерлейкина 2 на *locus coeruleus* и стимуляцией там опиатных рецепторов [95]. Гипотезы, что эффекты интерлейкинов 1, 2 и простагландинов на ЦНС связаны именно с модуляцией опиатных рецепторов [88, 92, 93, 95], требуют тщательного изучения. Известно, что интерлейкин 1—многофункциональный белок, который не только участвует в регуляции иммунного ответа, но влияет на нейтрофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки, гистациты, астроциты, клетки гипофиза [91]. Установлено также его влияние на синтез простагландинов по неизвестным пока механизмам [90]. В то же время, простагландин Е₂ является одним из основных эндогенных регуляторов синтеза и секреции интерлейкина 1 [89]. Таким образом, существует тесная взаимосвязь между интерлейкинами, эндогенными опиоидными пептидами, простагландинами, и все эти вещества могут передавать сигналы от иммунной системы к нервной.

Заключение

Выявление сходства и различий между действием наркотических веществ на функции иммунной системы, секрецию лимфокинов

и простанойдов затрудняется отсутствием единых количественных методов тестирования функций иммунокомпетентных клеток, а также множественностью влияния этих веществ на клетки и тонкой регуляцией возникающих эффектов [34]. Однако анализ литературы показывает, что иммунная система может влиять на нервную через ряд веществ, в первую очередь, через лимфокины и простагландины, а также через собственную секрецию нейропептидов. Секреция эта происходит в незначительных количествах, однако в процессе движения через капилляры мозга иммунокомпетентная клетка может создавать высокую локальную концентрацию секретируемого вещества, достаточную для проникновения в мозг и регуляции его функций. Вещества наркотического ряда влияют на функции иммунной системы. Эти изменения происходят при длительном введении веществ *in vivo*, а также в опытах *in vitro*. Модуляция функций иммунной системы приводит к изменениям в ответах НС на введение наркотиков, что позволяет говорить о существовании связи иммунной и нервной систем в реализации эффектов организма при развитии зависимости и абстиненции. Имеется большое сходство в эффектах наркотических веществ на функции иммунной системы (таблица), что может объясняться сходством действия их на внутриклеточные механизмы. При непосредственном влиянии наркотиков на иммунокомпетентные клетки (*in vitro*) происходит секреция интерлейкинов и простагландинов, которые, в свою очередь, могут участвовать в регуляции функций НС. Заманчиво предположить, что при введении наркотиков любого типа иммунная система реагирует однотипно, а разница в эффектах наркотиков проявляется только на уровне прямого взаимодействия наркотических веществ с клетками мозга. Наличие некого неспецифического процесса в возникновении зависимости от наркотика подтверждается и фактами легкого перехода с одного вещества на другое людьми, злоупотребляющими наркотиками [9]. Таким образом, обоснованным является представление о том, что иммунная система играет важную роль в реализации именно неспецифических процессов, возникающих при длительном введении наркотиков, а именно, собственно явлений зависимости—установлении нового уровня гомеостаза.

Авторы выражают благодарность академику АМН СССР И. П. Ашмарину за ценные замечания, высказанные при обсуждении.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION

SERGEeva M. G., LESHCHENKO Z. V., KULIKOV V. V.,
VARFOLOMEEV S. D.

A. N. Belozersky Institute of Physico-chemical Biology, Moscow
Moscow State University.

This review attempts to consolidate the data on probable interaction of immune and nervous systems caused by administration of narcotics:

morphine, cocaine, marihuana and cannabinoids, barbiturates and others. Based on these data the hypothesis was advanced that immune and nervous systems interact closely in development of drug dependence and abstinence symptoms. It is also suggested that immune system response is not depend on the type of the administrated drugs.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Morley J. E., Kay N., Sotomayor G. F., Ponzioff N. P. *Life Sci.*, v. 41, № 5, p. 527-544, 1987.
2. Blalock J. E. *J. Immunol.*, v. 132, № 3, p. 1957-1970, 1984.
3. Besedovsky H. O., Del Rey A. E., Sorkin E. *Immunol. today*, v. 4, № 12, p. 342-346, 1983.
4. Felten D. L., Felten S. Y., Carlson S. L. *J. Immunol.*, v. 135, (2 Suppl.), p. 755S-765S, 1985.
5. Besedovsky H., Del Rey A., Sorkin E. *Science*, v. 221, p. 564-566, 1983.
6. Saphier D., Abramsky O., Mor G., Oledia H. *Brain Behav. Immun.*, v. 1, p. 40-51, 1987.
7. Дильман В. М. Четыре модели медицины, Л., Медицина, Ленинградское отделение, 1987.
8. Корнева Е. А., Шкинник Э. К. *Успехи физиол. наук*, т. 20, № 3, с. 3-20, 1989.
9. Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э. *Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий*. М., Медицина, 1988.
10. The Neuro-immune-endocrine connection (eds. Cotman C. W., Brinton R. E.), N. Y., Raven Press, 1987.
11. Ponzioff N. P., Kastin A. J., Coy D. H. *Life Sci.*, v. 19, № 7, p. 1231-1288, 1976.
12. Варфоломеев С. Д., Зайцев С. В., Мевх А. Т. *Биоорганическая химия. Итоги науки и техники*, М., ВИНТИ, № 3, с. 1-159, 1985.
13. Пасечный К. Д., Давыдова Т. В. *Иммунология. Итоги науки и техники*, М., ВИНТИ, 1989.
14. Dafny N., Wagle V. G., Drafh D. B. *Life Sci.*, v. 36, p. 1721-1726, 1985.
15. Montgomery S. P., Dafny D. *Int. J. Immunopharmac.*, v. 9, № 4, p. 453-457, 1987.
16. Aronowsky J., Wicklik M., Gumulka S. W. *Life Sci.*, v. 37, p. 1649-1653, 1985.
17. Dougherty P. M., Drath D. B., Dafny N. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 111, № 17, p. 253-260, 1987.
18. Dougherty P. M. *J. Neuroimmunol.*, v. 13, № 3, p. 331-342, 1987.
19. Dafny N. *Life Sci.*, v. 32, № 4, p. 303-305, 1983.
20. Berkowitz B., Spector S. *Science*, v. 178, № 4067, p. 1250-1292, 1972.
21. Ahmed M. S., Llanos Q. J., Dinarello S. A., Batts C. M. *Peptides*, v. 6, № 6, p. 1149-1154, 1985.
22. Fontana A., Hengartner H., de Tribolet N., Weber E. *J. Immunol.*, v. 132, № 4, p. 1837-1844, 1984.
23. Dougherty P. M., Harper C., Dafny N. *Life Sci.*, v. 39, № 24, p. 2191-2197, 1986.
24. Lorker A., Abood L. G., Hoss W. *Biochem. Pharmacol.*, v. 29, p. 1361-1365, 1980.
25. Wang J. K. T., Morgan J. L., Spector S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 81, № 3, p. 753-755, 1984.
26. Ameisen J.-C., Meade R., Askenast P. W. *J. Immunol.*, v. 142, № 9, p. 3171-3179, 1989.
27. Hughes P. J., Benyon R., Church M. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 242, № 3, p. 1064-1070, 1987.

22. Stefano G. B., Ziao X., Batley D. J. *Neuroimmunol.*, v. 21, № 1, p. 67-74, 1989.
29. Paul M. *Ann. Rev. Immunol.*, v. 5, p. 621-669, 1987.
30. Maslinski W., Kullberg M., Nordstrom O., Bartfai T. J. *Neuroimmunol.*, v. 17, № 4, p. 256-274, 1988.
31. Ottaway C. A., Greenberg G. R. J. *Immunol.*, v. 132, № 1, p. 417-423, 1984.
32. Dailey M. O., Schreus J., Schulman H. J. *Immunol.*, v. 140, № 9, p. 2931-2936, 1988.
33. Gilman S. C., Schwartz J. M., Milner R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 79, № 13, p. 4226-4230, 1982.
34. Sergeeva M. G., Leshchenko Z. V., Varfolomeev S. D. Abstracts of the 1st International Congress of the International Society for Neuromodulation, Italy, p. 203, 1990.
35. Glennon R. A. J. *Med. Chem.*, v. 32, № 1, p. 1-12, 1987.
36. Miya M., Mocchetti L., Ferrarose C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 84, № 5, p. 1414-1417, 1987.
37. Conlay L. A., Eronik G., Wurtman R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 85, p. 4483-4485, 1988.
38. Coffey R. G., Hadden J. W. *Fed. Proc.*, v. 44, (1 Pt. 1) p. 112-117, 1985.
39. Farrar W. L. Enkephalins-endorphins: stress and immune system. (ed. Plotnikoff N. P.). N. Y., Plenum Press, p. 241-258, 1986.
40. Zazala F., Lenfant M. *Int. J. Immunopharmacol.*, v. 10, № 5, p. 531-536, 1988.
41. Hardin J. W. *Immunol. today*, v. 9, № 7/8, p. 235-239, 1988.
42. Shirakawa F., Yamashita U., Chedid M., Mizel C. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 85, № 21, p. 8201-8205, 1988.
43. Hoffman M. K. J. *Immunol.*, v. 14, № 2, p. 559-562, 1988.
44. Hoffman M. K. J. *Mol. Cell. Immunol.*, v. 3, p. 29-34, 1987.
45. Korbut R., Trabka-Jank E., Grydiewsky R. J. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 165, № 1, p. 171-172, 1989.
46. McDorough H. J., Madden J. J., Falck A. J. *Immunol.*, v. 125, № 6, p. 2539-2544, 1980.
47. Yahya M. D., Watson R. R. *Life Sci.*, v. 4, № 23, p. 2503-2510, 1987.
48. Bocchini G., Bonnato G., Canevari A. *Drug Alcohol. Depend.*, v. 11, № 2, p. 233-237, 1983.
49. Bryant H. U., Bernton E. W., Holaday J. W. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 245, № 3, p. 913-923, 1988.
50. Pross S., Klein T., Newton C., Friedman H. *Immunopharmacol.*, v. 14, № 3, p. 159-164, 1987.
51. Klein T. W., Newton C., A. Widen R., Friedman H. J. *Immunopharmacol.*, v. 7, № 4, p. 451-466, 1985.
52. White S. C., Brin S. C., Janicki B. W. *Science*, v. 188, № 4183, p. 71-72, 1985.
53. Pross S., Klein T., Newton C., Friedman H. *Int. J. Immunopharmacol.*, v. 9, № 3, p. 363-370, 1987.
54. Taupin V., Jayais P., Descamps-Latscha B., Cazalaa J.-B., Barrier G., Bach J.-F., Zazala F. J. *Neuroimmunol.*, v. 35, № 1-3, p. 13-19, 1991.
55. Specter S., Rivenbark M., Newton C. *Int. J. Immunopharmacol.*, v. 11, № 1, p. 63-69, 1989.
56. Lopez-Cepero M., Friedman M., Klein T., Friedman H. J. *Leucocyte Biol.*, v. 39, № 6, p. 679-686, 1986.
57. Baczynsky W. O. T., Zimmerman A. M. *Pharmacol.*, v. 26, № 1, p. 12-19, 1983.
58. Shavit Y., Terman G. W., Lewis J. W. *Brain Res.*, v. 372, № 2, p. 382-385, 1986.
59. Peterson P. K., Sharp B., Gerker G. J. *Immunol.*, v. 133, № 11, p. 3907-3912, 1987.
60. Marcolli M., Ricciuti G., Mazzone A. *Int. J. Immunol.*, v. 10, № 4, p. 425-434, 1988.
61. Hung C. Y., Lefkowitz S. S., Geben W. F. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 142, p. 106-111, 1973.

62. Welch W. D. Res. Commun. Subst. Abuse, v. 4, p. 1-24, 1983.
63. Vai Dyke C., Stessin A., Jones R. J. Clin. Invest., v. 77, № 4, p. 1337-1349.
64. Or D. W., Shen M. L., Lu Y. D. Clin. Immunol. Immunopathol., v. 52, № 2, p. 305-312, 1989.
65. Bagasra O., Formai L. Clin. Immunol., v. 77, p. 289-293, 1989.
66. Hadas H. F., Delaria M., Schiffman G. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., v. 63, № 4, p. 377-383, 1987.
67. Michelson J. B., Friedman S. D., Boyden D. G. Ann. Ophthalmol., v. 14, № 11, p. 1011-1054, 1933.
68. Зозуля А. А., Воронкова Т. П., Пацакова Э., Иванушкин А. М. Фармакология и токсикология, т. 50, № 3, с. 58-59, 1987.
69. Kawakami Y., Klein T. W., Newton C. Int. J. Immunopharmacol., v. 10, № 4, p. 485-488, 1988.
70. Martin B. Pharmacol. Rev., v. 38, p. 45-74, 1986.
71. Fairbairn J. W., Pickas J. T. Br. J. Pharmacol., v. 67, p. 374-385, 1979.
72. Bursztein S. H., Hull K., Hunter S. A., Saito J. Mol. Pharmacol., v. 35, № 1, p. 6-9, 1989.
73. Walton B. Anaesthesia, v. 33, № 4, p. 322-348, 1978.
74. Spurs E. M., Potts R. C., Simpson J. R. Int. J. Immunopharmacol., v. 9, № 4, p. 505-512, 1987.
75. Tubaro E., Anco U., Santigalli G. Int. J. Immunopharmac., v. 7, p. 865-874, 1985.
76. Prieto J., Subira M. L., Castilla A. Scand. J. Immunol., v. 29, p. 391-398, 1939.
77. Johnston R. B. Jr. N. Engl. J. Med., v. 318, № 12, p. 747-752, 1938.
78. Enrich H. M. Pharmacopsychiatry, v. 16, № 3, p. 91-93, 1983.
79. Formai L. J., Estilow S. Life Sci., v. 43, № 4, p. 339-415, 1988.
80. Pettibone D. J., Muller G. P. Endocrinology, v. 109, № 3, p. 798-802, 1981.
81. Cohen M. R., Nurnberger J. J., Pekar D. Life Sci., v. 29, № 12, p. 1243-1247, 1981.
82. Panerai A. E. Prog. Neuroendocrinimmunol., v. 3, № 1, p. 56, 1990.
83. Matheson G. K., Gage D., White G. Neuropharmacol., v. 27, № 8, p. 823-837, 1978.
84. Roy-Byrne P. P., Lewis N., Villares E. Life Sci., v. 43, № 20, p. 1615-1623, 1988.
85. Neural modulation of immunity (eds. Gaillman R., Cohn M., Melnechuk T.), N. Y., Raven Press, 1985.
86. Lee K. T., Brock T. A., Tolman C. FEBS Lett., v. 249, № 2, p. 139-142, 1989.
87. Захарова Л. А., Петров Р. В. Иммунология. Итоги науки и техники, М., ВИНТИ, т. 25, с. 6-47, 1990.
88. Киселев О. И., Камбарова Д. К., Иваненко А. И. Физиология человека, т. 14, № 3, с. 491-509, 1988.
89. Kunkel S. L., Spengler M., May M. A. JBC, v. 263, p. 5380-5384, 1988.
90. Larrick J. W. Immunol. today, v. 10, № 2, p. 61-66, 1989.
91. Dunn A. J. Prog. Neuroendocrinimmunol., v. 3, № 1, p. 26-34, 1990.
92. Borboni P., Di Cola G., Sesti G., De Pirro R. Biochem. and Biophys. Res. Commun., v. 163, № 1, p. 642-648, 1989.
93. Boyle M., Yamamoto G., Chen M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v. 85, № 15, p. 5556-5560, 1988.
94. Farrar W. L., Killian P. L., Ruff M. R. J. Immunol., v. 139, № 2, p. 459-463, 1987.
95. Nistico G., de Sarro G. Prog. Neuroendocrinimmunol., v. 3, № 1, p. 43-43, 1990.
96. Farrar W. L. Prog. NeuroEndocrinImmunol., v. 1, № 3, p. 18-22, 1988.
97. Breder C. D., Dinarello C. A., Saper C. B. Science, v. 240, p. 321-324, 1988.
98. Bateman A., Singh A., Krut T., Solomon S. Endocrinol. Rev., v. 10, p. 92-112, 1989.

Поступила 15. XII. 1991