



## ОPIOИДЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ИММУННЫХ КЛЕТОК: НОВАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА»

В.Н. Каркищенко<sup>1</sup>, И.А. Помыткин<sup>1\*</sup>, В.И. Скворцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

<sup>2</sup> Федеральное медико-биологическое агентство России  
123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30

В настоящей статье предложен новый фармакологический подход к подавлению «цитокинового шторма», основанный на использовании опиоидных пептидов. Клетки иммунной системы имеют полноценную опиоидную систему сигнализации, состоящую из всех трех типов опиоидных рецепторов: мю ( $\mu$ ), дельта ( $\delta$ ) и каппа ( $\kappa$ ). Эти клетки также экспрессируют проопиомеланокортин, проэнкефалин и продинорфин, являющиеся предшественниками агонистов рецепторов —  $\beta$ -эндорфина, метэнкефалина и динорфинов соответственно. Особенностью опиоидной системы иммуноцитов является то, что экспрессия всех компонентов этой системы повышается в ответ на действие цитокинов и воспаление, что указывает на ее участие в регуляции иммунного ответа. Недавно было показано, что динорфины, возможно, играют важную роль в ингибировании экспрессии провоспалительных цитокинов иммунными клетками, подавляя транслокацию активного димера ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B). С учетом ключевой роли канонического пути активации NF- $\kappa$ B в экспрессии цитокинов, который реализуется при активации множества различных рецепторов, подавление этого пути с использованием опиоидных пептидов обеспечивает новый фармакологический подход к решению проблемы «цитокинового шторма». Актуальность этого подхода связана с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19, роль «цитокинового шторма» в которой установлена многочисленными исследованиями.

**Ключевые слова:** опиоидная система иммуноцитов, опиоидные рецепторы, динорфин 1-6, «цитокиновый шторм», транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, лейтрагин, COVID-19

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И. Опиоидергическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма». Биомедицина. 2020;16(4):14–23. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-14-23>

Поступила 29.07.2020

Принята после доработки 08.09.2020

Опубликована 26.10.2020

## THE OPIOIDERGIC SYSTEM OF IMMUNE CELLS: A NEW PHARMACOLOGICAL TARGET IN THE THERAPY OF “CYTOKINE STORM”

Vladislav N. Karkischenko<sup>1</sup>, Igor A. Pomytkin<sup>1,\*</sup>, Veronika I. Skvortsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

<sup>2</sup> Federal Medical and Biological Agency of Russia  
123182, Moscow, Volokolamskoye highway, 30

This article proposes a new pharmacological approach to suppressing “cytokine storm” syndromes based on the use of opioid peptides. Immune cells possess a complete opioid signaling system consisting of all three types of opioid receptors: mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) and kappa ( $\kappa$ ). These cells also express proopiomelanocortin, proenkephalin and prodynorphin, which serve as precursors for such receptor agonists as  $\beta$ -endorphin, methenkephalin and dynorphins, respectively. A distinct feature of the opioid system of immunocytes consists in an increased expression of all its components in response to the action of cytokines and inflammation, which indicates participation of this system in regulating the immune response. It has been recently shown that dynorphins are likely to play an important role in inhibiting the expression of proinflammatory cytokines by immune cells through impeding the translocation of the active nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) dimer. Given the key role of the canonical pathway of NF- $\kappa$ B activation in cytokine expression realized when activating a variety of receptors, suppression of this pathway using opioid peptides provides a new pharmacological approach to solving the “cytokine storm” problem. The relevance of this approach is associated with the COVID-19 coronavirus infection pandemic, the role of the “cytokine storm” in which has been established by numerous studies.

**Keywords:** opioidergic system of immunocytes, opioid receptors, dynorphin-1,6, “cytokine storm”, transcription factor NF- $\kappa$ B, leutragin, COVID-19

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Skvortsova V.I. The Opioidergic System of Immune Cells: A New Pharmacological Target in the Therapy of “Cytokine Storm”. *Journal Biomed.* 2020;16(4):14–23. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-14-23>

Submitted 29.07.2020

Revised 08.09.2020

Published 26.10.2020

### Введение

В 1979 году Дж. Вибран и соавт. впервые обнаружил, что опиоиды могут влиять на иммунную функцию. Эндогенный опиоидный пептид метэнкефалин, действуя на нормальные Т-лимфоциты крови человека, увеличивал процент активных Т-розеток в тесте розеткообразования, и этот эффект ингибировался налоксоном, неселективным ингибитором опиоидных рецепторов [31]. Накопленные в последующие годы данные позволили утверждать, что опиоидная и иммунная система тесно

взаимосвязаны, а эндогенные опиоидные пептиды обладают многими свойствами цитокинов, главных модуляторов иммунной системы [21].

Классическая опиоидная система представлена тремя белками — предшественниками опиоидных пептидов и тремя основными рецепторами:  $\mu$ - (MOR),  $\delta$ - (DOR) и  $\kappa$ -рецептором (KOR). Проопиомеланокортин является предшественником  $\beta$ -эндорфина, агониста  $\mu$ -рецепторов. Препроэнкефалин является предшественником метэнкефалина

и лейэнкефалина, смешанных агонистов  $\delta$ - и, в меньшей степени,  $\mu$ -рецепторов. Продинорфин является предшественником динорфинов А и В, агонистов  $\kappa$ -рецепторов, которые при гидролитическом расщеплении дают множество фрагментов с аффинностью ко всем трем рецепторам. Подавляющее большинство сведений о структуре и свойствах опиоидных рецепторов относится к нейрональным рецепторам, что связано с основным направлением исследований в этой области, а именно изучением роли центральной опиоидной системы в подавлении боли.

Полученный в 1980-х и 1990-х гг. массив данных о взаимодействии опиоидной и иммунной систем при локальном воспалении привел к появлению гипотезы о локальном контроле воспалительной боли [4]. Согласно этой гипотезе иммунные клетки содержат опиоидные пептиды, которые выделяют внутри воспаленной ткани в ответ на воздействие цитокинов. Высвобожденные пептиды, в свою очередь, действуют на опиоидные рецепторы на окончаниях периферических сенсорных нервов, тем самым снижая болевую чувствительность в месте воспаления. Эта гипотеза является расширением представлений о роли опиоидных пептидов как обезболивающих агентов, но действующих не на нейроны центральной нервной системы, а на периферические нейроны в месте локального воспаления.

В ходе этих исследований было обнаружено, что иммунные клетки экспрессируют опиоидные рецепторы, а также опиоидные пептиды, способные связываться с этими рецепторами. Считается, что опиоидные рецепторы иммунных клеток в целом идентичны опиоидным рецепторам в нейронах, хотя преобладающие подтипы опиоидных рецепторов иммуноцитов могут в ряде случаев отличаться [29]. Наличие опиоидных рецепторов и путей внутриклеточной пере-

дачи сигналов этих рецепторов, сопряженных с факторами транскрипции, позволяет утверждать, что иммунные клетки имеют полноценную опиоидергическую систему регуляции.

Ниже мы суммируем имеющиеся данные о роли опиоидергической системы иммуноцитов в модуляции иммунного ответа. При определенных условиях эта система может выступать в качестве негативного регулятора канонического пути активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), играющего ключевую роль в транскрипции генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и др. медиаторов воспаления, чрезмерная экспрессия которых может вызвать неконтролируемый воспалительный ответ, известный как «цитокиновый шторм».

В настоящей статье мы предлагаем новый фармакологический подход к лечению воспалительных заболеваний, основанный на воздействии на опиоидергическую систему иммуноцитов с целью подавления канонического пути активации NF- $\kappa$ B. По нашему мнению, эта система представляет собой новую, многообещающую фармакологическую мишень в терапии широкого спектра острых и хронических воспалительных заболеваний и в особенности «цитокинового шторма» — жизнеугрожающего состояния, актуальность поиска новых фармакологических подходов к лечению которого растет из-за роста эпидемий вирусных пневмоний и коронавирусной инфекции COVID-19 [1, 10, 12].

## Опиоидергическая система иммунных клеток

### *Иммунные клетки экспрессируют опиоидные рецепторы*

Все три основных типа опиоидных рецепторов —  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$  — были обнаружены в клетках, участвующих в иммунном ответе [27]. В ранних исследованиях с использованием радиолигандов сайты связывания

μ-агонистов были обнаружены в периферических лимфоцитах крови человека, тимоцитах, спленоцитах, моноцитах и макрофагах. Сайты связывания δ- и κ-агонистов были найдены в лимфоцитах и макрофагах. Эти результаты были подтверждены обнаружением транскриптов опиоидных рецепторов. DOR мРНК была найдена в В-клетках, Т-клетках, моноцитах и лимфоцитах. MOR мРНК была обнаружена в перитонеальных макрофагах, мононуклеарных клетках периферической крови, моноцитах, гранулоцитах и CD4+ Т-клетках. KOR мРНК была найдена в лимфоцитах. В целом уровень экспрессии опиоидных рецепторов зависел от типа рецептора и типа клетки и обычно резко повышался при воспалении. Так, моделирование воспаления в тонкой кишке крыс приводило к значительному увеличению уровней мРНК всех трех опиоидных рецепторов: MOR [23], DOR [24, 13] и KOR [24, 13]. Экспрессируемые в иммунных клетках опиоидные рецепторы, как полагают, идентичны нейрональным опиоидным рецепторам, хотя преобладающие подтипы опиоидных рецепторов в некоторых случаях могут отличаться [29].

### **Транскрипционный фактор NF-κB участвует в экспрессии опиоидных рецепторов**

Транскрипционный фактор NF-κB участвует в экспрессии всех трех типов опиоидных рецепторов, в т. ч. KOR [15], DOR [7, 5] и MOR [14]. Как следствие, стимулы, активирующие NF-κB, запускают экспрессию опиоидных рецепторов. Фактор некроза опухоли (TNF-α) индуцировал экспрессию MOR во многих иммунных клетках, включая Т-лимфоциты, лейкоциты, зрелые дендритные клетки [14], а также клетки Jurkat (линия Т-клеток) и TNP-1 моноциты [22]. Стимуляция клеток Jurkat и TNP-1 моноцитов интерлейкином 1β (IL-1β), интерфероном гамма (IFN-γ) или TNF-α повышала содержание MOR протеина, при-

чем химический ингибитор активации NF-κB отменял этот эффект цитокинов [22]. Таким образом, высвобождение цитокинов при воспалении ведет к активации транскрипционного фактора NF-κB и последующему повышению содержания всех трех типов опиоидных рецепторов в иммунных клетках. С учетом того, что активность опиоидной системы в значительной степени регулируется экспрессией опиоидных рецепторов, именно воспаление и высокий уровень провоспалительных цитокинов ведут к повышению активности опиоидергической системы в иммунных клетках.

### **Иммунные клетки экспрессируют опиоидные пептиды**

Все три предшественника эндогенных опиоидных пептидов, а также сами пептиды производятся клетками иммунной системы. мРНК проопиомеланокортина, предшественника β-эндорфина, была найдена в лейкоцитах [28], макрофагах селезенки [17], Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах [25], циркулирующих лимфоцитах и лимфоцитах, локализованных в лимфатических узлах [2]. Повышенные уровни мРНК проэнкефалина были обнаружены в воспаленных тканях [25] и активированных Т-хелперах [32]. Уровень иммунореактивного динорфина повышался при воспалении в лимфоцитах и макрофагах [11].

### **Провоспалительные цитокины индуцируют секрецию опиоидных пептидов**

Воспаленная ткань аккумулирует значительное количество β-эндорфина и метэнкефалина [30]. По некоторым данным, роль активатора секреции опиоидных пептидов играют цитокины. IL-1β стимулировал выделение β-эндорфина и динорфина А из лимфоцитов [3]. Локальное введение IL-1β в область воспаления стимулировало выделение β-эндорфина, метэнкефалина

и диноρφина А [26]. О выделении опиоидных пептидов в ответ на стимуляцию TNF- $\alpha$  и интерлейкином-6 (IL-6) косвенно свидетельствовал тот факт, что инъекции TNF- $\alpha$  и IL-6 в воспаленную ткань повышали болевой порог, и этот эффект ингибировался антагонистом опиоидных рецепторов — налоксоном [8].

В целом представленные здесь опубликованные данные говорят о наличии полноценной опиоидергической сигнальной системы в клетках, отвечающих за защитный иммунитет. Лейкоциты, лимфоциты, моноциты и макрофаги экспрессируют в совокупности все типы опиоидных рецепторов, а также производят все три предшественника опиоидных пептидов и секретируют опиоидные пептиды в воспаленной ткани в ответ на стимуляцию цитокинами.

### **Фактор транскрипции NF- $\kappa$ B: ключевой пункт в развитии «цитокинового шторма»**

#### ***Канонический путь активации NF- $\kappa$ B***

NF- $\kappa$ B представляет собой семейство факторов транскрипции, которое регулирует большое количество генов, играющих центральную роль в координации воспалительных реакций, врожденном и адаптивном иммунитете [18]. Активация NF- $\kappa$ B может идти по двум основным сигнальным путям — каноническому и неканоническому. Канонический путь участвует почти во всех аспектах иммунных ответов, в то время как неканонический путь развивается как дополнительный для регуляции специфических функций адаптивного иммунитета. Канонический путь активации начинается с высвобождения транскрипционно активного димера NF- $\kappa$ B из неактивного цитоплазматического комплекса, с последующей транслокацией NF- $\kappa$ B в ядро, связыванием с ДНК и активацией экспрессии целевых генов, включая гены провоспалительных цитокинов, хемокинов и др. медиаторов воспаления (рис. А). Особая

значимость канонического пути активации NF- $\kappa$ B состоит в том, что он является общим сигнальным путем, опосредующим действие множества различных рецепторов, в т. ч. рецепторов цитокинов, рецепторов T- и В-клеток, а также рецепторов, распознающих молекулярные образы (паттерны) разнообразных патогенов или молекулярных фрагментов поврежденной ткани [16], что более подробно изложено ниже.

#### ***NF- $\kappa$ B и рецепторы распознавания молекулярных паттернов***

Рецепторы распознавания молекулярных паттернов (PRR) экспрессируются иммунными клетками и распознают т. н. «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны» (PAMP), представляющие собой специфические молекулярные компоненты патогена, а также ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны (DAMP), т. е. молекулы, высвобождаемые поврежденными клетками хозяина [16].

Клетки млекопитающих экспрессируют пять семейств PRR, включая toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы (NLR), лектин-подобные рецепторы С-типа и сенсоры цитозольной ДНК. Такое многообразие рецепторов позволяет клеткам врожденного иммунитета распознавать широкий спектр патогенов. В частности, рецепторы TLR3, TLR8, TLR9, а также RIG-I-подобные рецепторы распознают вирусную одноцепочечную РНК (ssRNA) и двухцепочечную РНК (dsRNA), а рецепторы TLR4 распознают липополисахарид стенки грамотрицательных бактерий. Однако, распознавая разные патогены, эти рецепторы запускают универсальный ответ, активируя общий сигнальный механизм канонического пути активации NF- $\kappa$ B и последующую транскрипцию NF- $\kappa$ B-зависимых генов, кодирующих цитокины, хемокины и др. медиаторы воспаления в различных типах иммунных клеток (рис. А).

Как следствие, «цитокиновый шторм» не является специфической реакцией на специфические патогены, но это общая реакция, которая может возникать вследствие чрезмерной активации канонического пути активации NF-κB при стимуляции множества рецепторов PRR множеством разных патогенов. В этом контексте в основе генерации «цитокинового шторма» вирусом SARS-CoV-2 при COVID-19 и эндотоксином при сепсисе лежит один и тот же механизм активации NF-κB.

В целом именно универсальная роль канонического пути активации NF-κB в генерации «цитокинового шторма» делает NF-κB наиболее многообещающей фармакологической мишенью в терапии различных заболеваний с высоким риском развития этого жизнеугрожающего состояния, в т. ч. при COVID-19.

### ***Опиоидные пептиды в регуляции NF-κB***

Имеются только ограниченные данные о роли эндогенных опиоидных пептидов в регуляции NF-κB, тем не менее указывающие, что агонисты DOR и KOR могут подавлять канонический путь активации NF-κB [6]. Основные исследования в этом направлении проводились для динорфинов. Динорфины А и В образуются из продинорфина, большого белкового предшественника, который экспрессируется в т. ч. клетками иммунной системы [11]. Согласно имеющимся данным, динорфин А высвобождается из мигрировавших в сайт воспаления лейкоцитов и подвергается быстрой биотрансформации под действием пептидаз с образованием 21-го фрагмента при pH 7,4 и 31-го фрагмента при pH 5,5 [20, 19]. Часть из них обладает опиоидной активностью и аффинностью к κ- и δ-рецепторам, а некоторые — к μ-рецепторам. Динорфин 1-6 образуется как основной фрагмент, имеющий опиоидную активность при pH 7,4, а динорфин 1-5 (лейэнкефалин) — как основной фрагмент при pH 5,5. Было показа-

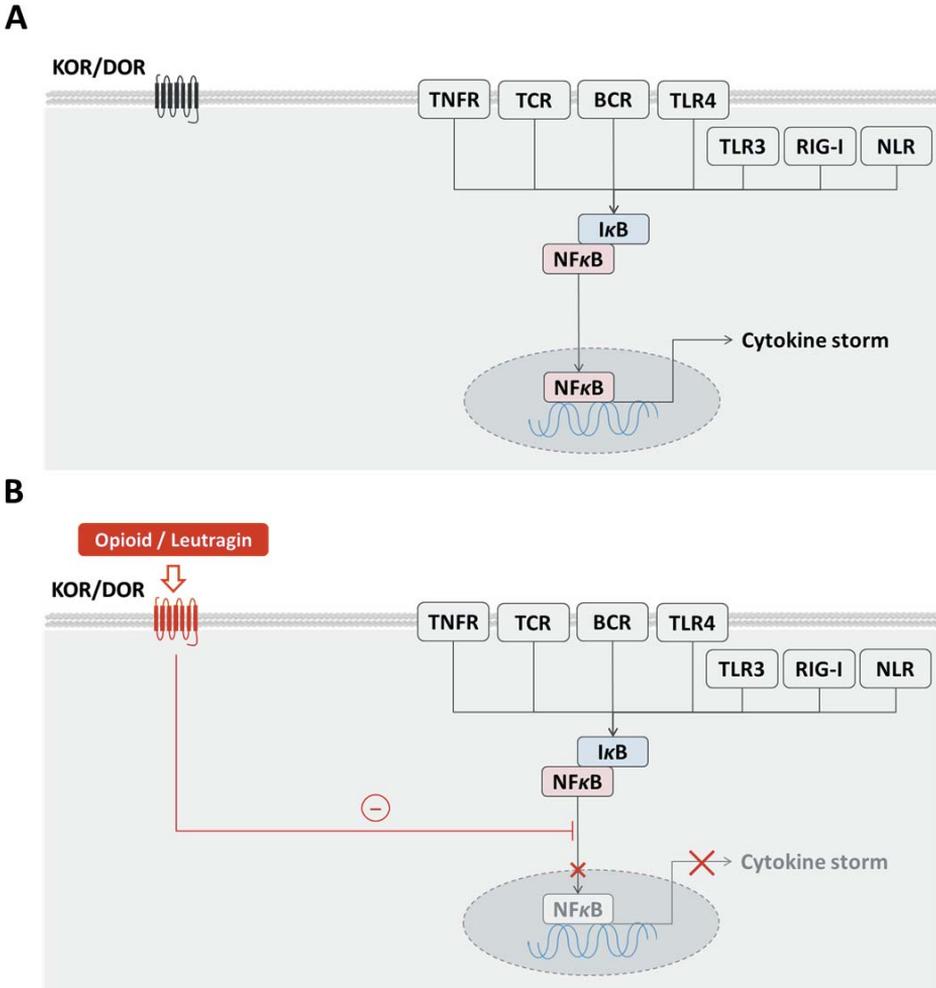
но, что динорфин 1-17, а также некоторые N-терминальные продукты его биотрансформации, включая динорфин 1-6, ингибируют канонический путь активации NF-κB, запрещая транслокацию активного димера NF-κB в ядро в стимулированных липополисахаридом моноцитах THP-1 [9].

### **Новый фармакологический подход к ингибированию «цитокинового шторма»**

Схема на рисунке показывает функциональное взаимодействие между сигнальными путями рецепторов, запускающих канонический путь активации NF-κB, и сигнальными путями рецепторов KOR/DOR опиоидергической системы иммунцитов.

Согласно схеме (рис. А), канонический путь активации NF-κB запускается множеством рецепторов, включая рецепторы распознавания молекулярных паттернов (TLR3, TLR4, RIG-I и NLR), а также рецепторами Т-клеток (TCR), В-клеток (BCR) и рецепторами цитокинов (TNFR) [16]. Активация этих рецепторов ведет к высвобождению транскрипционно активного димера NF-κB из неактивного цитоплазматического комплекса IκB–NF-κB с последующей транслокацией NF-κB в ядро, его связыванием с ДНК и транскрипцией генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и др. медиаторов воспаления [18]. Чрезмерная экспрессия последних ведет к «цитокиновому шторму». Стимуляция опиоидных рецепторов KOR/DOR опиоидными пептидами (рис. В), напротив, ведет к ингибированию транслокации активного димера NF-κB в ядро и ингибированию «цитокинового шторма» [9].

В контексте указанной схемы опиоидергическая система иммунцитов, в основном сигнальные подсистемы δ- и κ-рецепторов, является новой фармакологической мишенью в лечении острых и хронических воспалительных заболеваний.



**Рис.** Взаимодействие между сигнальными путями рецепторов-активаторов канонического пути активации NF-κB и опиоидных рецепторов KOR/DOR в процессе развития «цитокинового шторма». **A** — схема генерации «цитокинового шторма»; **B** — схема ингибирования «цитокинового шторма» опиоидными пептидами.  
**Fig.** Interaction between the signaling pathways of receptors-activators of the canonical NF-κB activation pathway and opioid KOR/DOR receptors during the development of a “cytokine storm”. **A** — a scheme describing the development of a “cytokine storm”; **B** — a scheme describing inhibition of a “cytokine storm” by opioid peptides.

Опираясь на эти новые представления, мы предлагаем новый фармакологический подход к решению проблемы «цитокинового шторма», основанный на воздействии на опиоидергическую систему иммуноцитов. «Цитокиновый шторм» является жизнеугрожающим состоянием, проблема которого стала особенно острой в связи с эпидемиями вирусных пневмоний

и пандемией коронавирусной инфекции COVID-19.

В рамках решения этой проблемы мы предполагаем провести скрининг опиоидных пептидов на модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома, который характеризуется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, что воспроизводит основные особен-

ности «цитокинового шторма» при вирусных пневмониях и COVID-19. Результаты исследований одного из выбранных опиоидных пептидов (лейтрагина), которые подтверждают выдвинутую нами идею о возможности лечения «цитокинового шторма» путем воздействия на опиоидергическую систему иммунцитов, представлены в материалах настоящего выпуска.

## Заключение

В настоящей статье мы представили имеющиеся в научной литературе данные, которые свидетельствуют о существовании полноценной опиоидергической системы регуляции в иммунных клетках (иммуноцитах). Иммунные клетки экспрессируют все три известных типа опиоидных рецепторов — MOR ( $\mu$ ), DOR ( $\delta$ ) и KOR ( $\kappa$ ), а также опиоидные пептиды-лиганды этих рецепторов и элементы системы внутриклеточной передачи сигналов этих рецепторов.

Опиоидергическая система иммунцитов в значительной степени является индуцибельной, ее активность растет в условиях воспаления. Активация фактора транскрипции NF- $\kappa$ B индуцирует экспрессию опиоидных рецепторов, а стимуляция иммунных клеток различных типов провоспалительными цитокинами (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\gamma$ ) индуцирует как экспрессию опиоидных рецепторов в иммуноцитах, так и секрецию опиоидных пептидов иммунocyтами. Поэтому можно утверждать, что опиоидергическая система иммунцитов активируется при воспалении.

Сигнальные подсистемы рецепторов KOR и DOR опиоидергической системы иммунцитов, будучи активированными, ингибируют канонический путь активации NF- $\kappa$ B, следовательно, опиоидная сигнализация при воспалении может играть функциональную роль отрицательной обратной связи. Действительно, активация NF- $\kappa$ B ведет к повышению экспрессии рецепторов

KOR и DOR в иммуноцитах, тогда как последующая активация этих рецепторов опиоидными пептидами ведет к ингибированию NF- $\kappa$ B и подавлению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и др. медиаторов, необходимых для поддержания воспалительного ответа.

По нашему мнению, опиоидергическая система иммунцитов представляет собой новую, многообещающую фармакологическую мишень в терапии широкого спектра острых и хронических воспалительных заболеваний, опосредуемых активацией NF- $\kappa$ B, с учетом функциональной роли этой системы в модуляции иммунного ответа.

Опираясь на эти представления, мы предлагаем новый фармакологический подход к решению проблемы «цитокинового шторма», основанный на воздействии на опиоидергическую систему иммунцитов. «Цитокиновый шторм» является жизнеугрожающим состоянием, поиск средств лечения которого стоит особенно остро в связи с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19.

В рамках решения проблемы «цитокинового шторма» мы предполагаем провести скрининг опиоидных пептидов на модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома, характеризующегося повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, что воспроизводит основные особенности «цитокинового шторма» при вирусных пневмониях и COVID-19. Результаты исследований одного из опиоидных пептидов (лейтрагина), подтверждающие правильность выдвинутой нами идеи о возможности лечения «цитокинового шторма» путем воздействия на опиоидергическую систему иммунцитов, представлены в материалах настоящего выпуска.

Применение опиоидных пептидов в лечении «цитокинового шторма» представляет собой эффективную экономичную

альтернативу дорогостоящей фармакотерапии с использованием моноклональных антител, которая может быть развернута

как массовая технология в условиях эпидемий и пандемий, в т. ч. в странах с невысоким уровнем жизни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармако моделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с. [Karkischenko N.N. *Alternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmako-modelirovaniya* [Biomedicine alternatives. Vol. 1. Fundamentals of biomedicine and pharmaco-modeling]. Moscow: Izdatel'stvo VPK, 2007, 320 p. (In Russian)].
- Cabot P.J., Carter L., Gaiddon C., Zhang Q., Schäfer M., Loeffler J.P., et al. Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. *J. Clin. Invest.* 1997;100(1):142–148. DOI: 10.1172/JCI119506.
- Cabot P.J., Carter L., Schäfer M., Stein C. Methionine-enkephalin and Dynorphin A-release from immune cells and control of inflammatory pain. *Pain.* 2001;93(3):207–212. DOI: 10.1016/s0304-3959(01)00322-0.
- Cabot P.J. Immune-derived opioids and peripheral antinociception. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001;28(3):230–232. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2001.03425.x.
- Chen Y.L., Law P.Y., Loh H.H. Action of NF-kappaB on the delta opioid receptor gene promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;352(3):818–822. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.11.103.
- Chen Y.L., Law P.Y., Loh H.H. Nuclear factor kappaB signaling in opioid functions and receptor gene expression. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1(3):270–279. DOI: 10.1007/s11481-006-9028-0.
- Chen Y.L., Law P.Y., Loh H.H. Sustained activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/nuclear factor kappaB signaling mediates G protein-coupled delta-opioid receptor gene expression. *J. Biol. Chem.* 2006;281(6):3067–3074.
- Członkowski A., Stein C., Herz A. Peripheral mechanisms of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;242(3):229–235. DOI: 10.1016/0014-2999(93)90246-e.
- Fazalul Rahiman S.S., Morgan M., Gray P., Shaw P.N., Cabot P.J. Dynorphin 1-17 and Its N-Terminal Biotransformation Fragments Modulate Lipopolysaccharide-Stimulated Nuclear Factor-kappa B Nuclear Translocation, Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-alpha in Differentiated THP-1 Cells. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153005. DOI: 10.1371/journal.pone.0153005.
- Gao Y.M., Xu G., Wang B., Liu B.C. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J. Intern. Med.* 2020. DOI: 10.1111/joim.13144.
- Hassan A.H., Pzewlocki R., Herz A., Stein C. Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci. Lett.* 1992;140(1):85–88. DOI: 10.1016/0304-3940(92)90688-4.
- Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Jiménez N., Puig M.M., Pol O. Antixudative effects of opioids and expression of kappa- and delta-opioid receptors during intestinal inflammation in mice: involvement of nitric oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;316(1):261–270. DOI: 10.1124/jpet.105.091991.
- Kraus J., Börner C., Giannini E., Höllt V. The role of nuclear factor kappaB in tumor necrosis factor-regulated transcription of the human mu-opioid receptor gene. *Mol. Pharmacol.* 2003; 64(4):876–884.
- Law P.Y., Loh H.H., Wei L.N. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependence. *Neuropharmacology.* 2004;47(1):300–311.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF-kB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017;2. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Lolait S.J., Clements J.A., Markwick A.J., Cheng C., McNally M., Smith A.I., et al. Pro-opiomelanocortin messenger ribonucleic acid and posttranslational processing of beta endorphin in spleen macrophages. *J. Clin. Invest.* 1986;77(6):1776–1779. DOI: 10.1172/JCI112501.
- Mitchell S., Vargas J., Hoffmann A. Signaling via the NFkB system. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2016;8(3):227–241. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
- Morgan M., Heffernan A., Benhabib F., Wagner S., Hewavitharana A.K., Shaw P.N., et al. The efficacy of Dynorphin fragments at the kappa, mu and delta opioid receptor in transfected HEK cells and in an animal model of unilateral peripheral inflammation. *Peptides.* 2017;89:9–16. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.12.019.
- Morgan M., Herath H.M., Cabot P.J., Shaw P.N., Hewavitharana A.K. Dynorphin A 1-17 biotransformation in inflamed tissue, serum and trypsin solution analysed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;404(10):3111–3121. DOI: 10.1007/s00216-012-6406-8.
- Peterson P.K., Molitor T.W., Chao C.C. The opioid-cytokine connection. *J. Neuroimmunol.* 1998;83(1–2):63–69. DOI: 10.1016/s0165-5728(97)00222-1.
- Philippe D., Chakass D., Thuru X., Zerbib P., Tscicopoulos A., Geboes K., et al. Mu opioid receptor expression

- is increased in inflammatory bowel diseases: implications for homeostatic intestinal inflammation. *Gut*. 2006;55(6):815–823. DOI: 10.1136/gut.2005.080887.
23. Pol O., Alameda F., Puig M.M. Inflammation enhances mu-opioid receptor transcription and expression in mice intestine. *Mol. Pharmacol.* 2001;60(5):894–899. DOI: 10.1124/mol.60.5.894.
24. Pol O., Palacio J.R., Puig M.M. The expression of delta- and kappa-opioid receptor is enhanced during intestinal inflammation in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003;306(2):455–462. DOI: 10.1124/jpet.103.049346.
25. Przewlocki R., Hassan A.H., Lason W., Epplen C., Herz A., Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells in inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience*. 1992;48(2):491–500. DOI: 10.1016/0306-4522(92)90509-z.
26. Schäfer M., Carter L., Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1994;91(10):4219–4223. DOI: 10.1073/pnas.91.10.4219.
27. Sharp B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain Behav. Immun.* 2006;20(1):9–14. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.02.00.
28. Smith E.M., Morrill A.C., Meyer W.J. 3rd, Blalock J.E. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature*. 1986;321(6073):881–882. DOI: 10.1038/321881a0.
29. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Magazine H.I., Bilfinger T.V., et al. Opioid and Opiate Immunoregulatory Processes. *Crit. Rev. Immunol.* 2017;37(2–6):213–248. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.40.
30. Stein C., Hassan A.H., Przewlocki R., Gramsch C., Peter K., Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1990;87(15):5935–5939. DOI: 10.1073/pnas.87.15.5935.
31. Wybran J., Appelboom T., Famaey J.P., Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J. Immunol.* 1979;123(3):1068–1070.
32. Zurawski G., Benedik M., Kamb B.J., Abrams J.S., Zurawski S.M., Lee F.D. Activation of mouse T-helper cells induces abundant preproenkephalin mRNA synthesis. *Science*. 1986;232(4751):772–775. DOI: 10.1126/science.2938259.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Помыткин Игорь Анатольевич\***, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Скворцова Вероника Игоревна**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Федеральное медико-биологическое агентство России;  
**e-mail:** [priemnaya@fmba.gov.ru](mailto:priemnaya@fmba.gov.ru)

**Vladislav N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Igor A. Pomytkin\***, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Veronika I. Skvortsova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [priemnaya@fmba.gov.ru](mailto:priemnaya@fmba.gov.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author