

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.711-006.6-036.22-07

Рівень експресії рецепторів до адреналіну, ацетилхоліну та опіоїдних рецепторів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт

Величко Л. М.¹, д-р мед. наук; Богданова О. В.¹, канд. біол. наук; Храменко Н. І.¹, канд. мед. наук; Коновалова Н. В.², д-р мед. наук, професор; Дрожжина Г. І.¹, д-р мед. наук, професор; Середа К. В.¹, канд. мед. наук

¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

² Одеський медичний університет Одеса (Україна)

Ключові слова:

увеїт, герпетичний кератит, опіоїдні рецептори, β 2-адренорецептори, рогівка

Мета. Вивчення рівня експресії опіоїдних рецепторів та рецепторів до адреналіну та ацетилхоліну на лімфоцитах периферичної крові у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт.

Матеріал та методи. Обстеження в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМНУ» пройшли пацієнти, які склали три групи: 1-ша група — 31 хворий на герпетичний кератит (віком $40,7 \pm 14,2$ року), 2-га група — 36 хворих на ідіопатичний передній та середній увеїт (віком $49,9 \pm 12,5$ року). Контрольну групу склали 12 здорових волонтерів аналогічного віку ($43,5 \pm 14,8$ року). Дослідження проводили методом імуноцитохімії за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) та флюоресцентної мікроскопії. Статистичний аналіз проводили в електронних таблицях із використанням програми IBM SPSS Statistics.

Результати. Проведені нами комплексні дослідження показали, що рівень експресії рецепторів до β -адреналіну, ацетилхоліну, а також каппа-опіоїдних рецепторів статистично значуще підвищується у пацієнтів з запальними хворобами ока, якщо зіставляти з рівнем норми. У пацієнтів з запальними хворобами ока відмічено значущу зміну індексу співвідношення рецепторів до адреналіну та каппа-опіоїдних рецепторів порівняно з групою здорових осіб.

Вступ. Важливим завданням сучасної клінічної офтальмології є пошук біомаркерів, які можуть допомогти спрогнозувати характер перебігу запального процесу, ймовірність появи ускладнень. Центральна нервова система (ЦНС) та імунна система є основними адаптивними системами, що беруть участь у безперервній і функціональній взаємодії для забезпечення гомеостазу. І вроджена, і адаптивна імунна система контролюються симпатичною нервовою системою (СНС), що передає сигнали через адренергічні рецептори [1, 2]. Наразі доведено, що всі лімфоцити мають адренергічні рецептори, які відрізняються щільністю та чутливістю, що визначає різну реакцію клітин різних клітинних субпопуляцій [3]; крім цього CD4 і CD8 Т-клітини експресують різні адренергічні рецептори ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β) [4].

Лімфоцити експресують більшість холінергічних компонентів нервової системи, включно з ацетилхоліном (АХ), холін-ацетилтрансферазою (ХАТ), мускариновими та нікотиновими рецепторами АХ (mAChR та nAChR відповідно) та ацетилхолінестеразою. У пе-

риферичних тканинах нікотиновий ацетилхоліновий рецептор ($\alpha 7$ nAChR) важливий для передавання протизапальних сигналів в еферентному плечі запального рефлексу [5]. Ацетилхолін (АХ), що походить із Т-клітин, широко вивчається як нейротрансмітер, який відіграє важливу роль у регуляції імунітету. Під час запалення лімфоцити експресують холін-ацетилтрансферазу і продукують ацетилхолін, який стимулює вазодилатацію, що має вирішальне значення для імунних реакцій і є однією з ознак запалення, а також полегшує проникнення імунних клітин в інфіковані тканини [6,7]. Нейропептиди та нейротрансмітери відіграють важливу роль в імунній функції та хронічному запаленні через їхню хемоаттрактивну здатність. Численні дослідження продемонстрували ключову роль симпатичної нервової системи та її нейротрансмітерів у регуляції запальних станів [8].

Ще однією складною регуляторною системою організму, що бере участь у координації гомеостазу під

час впливу на організм стрес-факторів різної етіології та вираженості, слідом за яким активізуються гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова та адренергічна системи, є стрес-система. Активність і реактивність стрес-системи обмежується двома механізмами – механізмом саморегуляції та механізмом зовнішньої регуляції. Механізм саморегуляції діє за принципом негативного зворотного зв'язку: гормони, що виробляються в системі, обмежують свою власну продукцію, а механізм зовнішньої регуляції здійснюється системами, що не входять до стрес-системи, але тісно пов'язані з нею, – це так звані стрес-лімітуючі системи, які здатні обмежувати активність стрес-систем і надмірну стрес-реакцію на центральному та периферичному рівнях [9]. До основних центральних стрес-лімітуючих систем належать ГАМК-ергічна та опіоїдергічна системи.

Накопичені дані дали змогу стверджувати, що опіоїдна та імунна системи тісно взаємопов'язані, а ендогенні опіоїдні пептиди приймають участь в імунній модуляції [10]. Існує три основні підтипи опіоїдних рецепторів: дельта (δ), міу (μ) і каппа (κ) [11, 12]. Ці рецептори активуються ендогенними пептидами, такими як ендоморфіни, енкефаліни та динорфіни, а також природними алкалоїдами та іншими напівсинтетичними й синтетичними лігандами малих молекул [13]. Наявність опіоїдних рецепторів і шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналів цих рецепторів, пов'язаних із факторами транскрипції, дає змогу стверджувати, що імунні клітини мають повноцінну опіоїдергічну систему регуляції [14, 15]. Тому суттєво важливим є дослідження ролі нейроконтролю імунної відповіді, що забезпечує її швидкість, специфічність і спрямованість, а також ролі адренергічної та холінергічної регуляції імунної відповіді під час запального процесу, функції основних нейротрансмітерів і клітинну рецепцію до них, які здатні регулювати міграцію, проліферацію, диференціювання і кооперацію імунокомпетентних клітин.

У контексті вищевикладеного висвітлення рівню експресії рецепторів до адреналіну та ацетилхоліну та опіоїдних рецепторів на Т-клітинах периферичної крові хворих на герпетичний кератит (ГК) та ідіопатичний передній та середній увеїт (ІПСУ) допоможе спрогнозувати активацію запальних реакцій. При запальній патології в офтальмології це питання висвітлено в поодиноких роботах [16].

Мета роботи. Вивчення рівня експресії опіоїдних рецепторів та рецепторів до адреналіну та ацетилхоліну на лімфоцитах периферичної крові у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт.

Матеріал та методи

Обстеження в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМНУ» пройшли пацієнти, які складали три групи.

1-ша група – 31 хворий на герпетичний кератит (віком $40,7 \pm 14,2$ року), 2-га група – 36 хворих на іді-

опатичний передній та середній увеїт (віком $49,9 \pm 12,5$ року). Контрольну групу склали 12 здорових волонтерів аналогічного віку ($43,5 \pm 14,8$ року).

У роботі були передбачені заходи щодо захисту безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та моральних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Письмова поінформована згода була отримана від кожного хворого після докладного пояснення характеру дослідження. Забір крові проводили натще, з ліктьової вени одноразовою вакуумною системою, 4-5 мл гепаринізованої крові розбавляли 0,9% розчином NaCl у два рази.

Дослідження к-опіоїдних рецепторів (КОР) проводили методом імуноцитохімії за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) та флюоресцентної мікроскопії [17]. В теперішній час висока специфічність моноклональних антитіл дозволяє підняти лабораторні дослідження на якісно новий рівень. Використовували МКАТ к КОР фірми Lifespan/Biozol (Німеччина), візуалізацію проводили за допомогою імунофлюоресцентного барвника флюоресцеїнізоціанату (ФІТЦ) фірми DAKO (Данія). Основні етапи методики полягають у такому:

- 1) отримання лімфоцитарної суспензії шляхом центрифугування на градієнті фіколл (густина $1,076 \text{ г/см}^3$, виробник «Сіместа», Україна);
- 2) дворазове очищення клітин шляхом центрифугування;
- 3) приготування та фіксація мазків;
- 4) нанесення на мазок специфічних МКАТ до КОР;
- 5) інкубація три години з ФІТЦ;
- 6) остаточне промивання та мікроскопування за допомогою флюоресцентного мікроскопа (iSCOPE, Eurotax, Нідерланди).

Для оцінки специфічної чутливості лімфоцитів до адреналіну та ацетилхоліну використовували комплексну методику оцінки індивідуальної чутливості організму до препаратів, розроблену в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою методу паралельних проб [18,19]. Основні етапи даної методики полягають у наступному:

- 1) отримання лімфоцитарної суспензії шляхом центрифугування на градієнті фіколл (густина $1,076 \text{ г/см}^3$, виробник «Сіместа», Україна);
- 2) дворазове очищення клітин шляхом центрифугування;
- 3) паралельна інкубація протягом однієї години при 37°C в імунологічному планшеті: а) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів та 0,05 мл фізрозчину; б) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів та 0,05 мл 0,18% розчину адреналіну (для розведення використовувався готовий стерильний розчин, виробник «Дарниця», Україна); в) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів та 0,05 мл 0,1% розчину ацетилхоліну хлориду (виробник

НПФ «Сінбіас», Україна) (суху речовину розбавляли готовим фізрозчином).

Далі використовувалася стандартна імуногістохімічна методика визначення CD3+ Т-лімфоцитів з використанням МКАТ. При розрахунку результатів визначали кількість CD3+ (виробник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України) у дослідних пробах (з адреналіном та ацетилхоліном) та кількість CD3+ у контрольних зразках (з фізрозчином). Мікроскопія проводилася при збільшенні об'єктиву $\times 80$, окуляра $\times 15$. Візуалізацію здійснювали з використанням ФІТЦ (виробник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України) на флюоресцентному мікроскопі Euromax, iSCOPE, Нідерланди. З метою дослідження змін в регуляції імунної відповіді нами було досліджено співвідношення рецепторів до β -адреналіну та к-опіоїдних рецепторів у пацієнтів з герпетичним кератитом, у пацієнтів з ідіопатичним переднім і середнім увеїтом та в контрольній групі здорових осіб. Цей показник являв собою частку між процентною кількістю рівня експресії рецепторів до адреналіну та процентною кількістю рівня експресії к-опіоїдних рецепторів на лімфоцитах периферичної крові в групах дослідження. Статистичний аналіз проводили в електронних таблицях із використанням програми IBM SPSS Statistics. Кількісні показники оцінювали відповідно до нормального розподілу Шапіро-Уїлкса. Розраховували середні арифметичні величини (М) і стандартні відхилення (SD). У процесі порівняння середніх величин нормально розподілених сукупностей розраховували t-критерій Стюдента. Відмінності показників вважали статистично значущими, коли $p \leq 0,05$.

Результати

Проведені нами комплексні дослідження відносного рівня к-опіоїдних, β -адрено- і ацетилхолінорецепторів на лімфоцитах периферичної крові показали, що рівень експресії КОР у хворих на герпетичний кератит становив $16,2 \pm 2,9\%$ (рис. 1). Показник КОР у хворих на передній та середній ідіопатичний увеїт становив $15,7 \pm 2,8\%$. Ці показники статистично значуще відрізнялися від показника кількості КОР на лімфоцитах здорових донорів – $9,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$).

За даними обстеження, експресія β -адренорецепції на лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів з ГК становила $12,9 \pm 0,5\%$ (рис. 2). Цей показник у хворих з ГК був статистично значно вищим в 1,7–1,9 раза відносно контролю $7,3 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$. У хворих на ІПСУ експресія β -адренорецепції на лімфоцитах периферичної крові була ще вищою і становила $13,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$.

Досліджений нами рівень експресії рецепторів до ацетилхоліну на лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів з герпетичним кератитом становив $13,1 \pm 2,1\%$ (рис. 3), і був у 1,6–1,8 раза статистично значуще вищим, ніж у контрольній групі здорових осіб, –

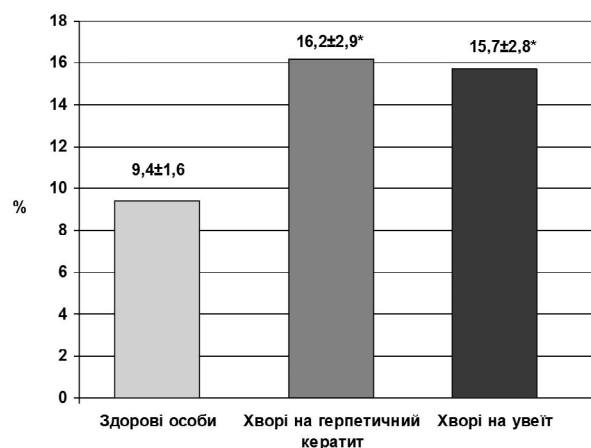


Рис. 1. Рівень експресії к-опіоїдних рецепторів (%) М±SD на лімфоцитах периферичної крові в контрольній групі та у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній і середній увеїт.

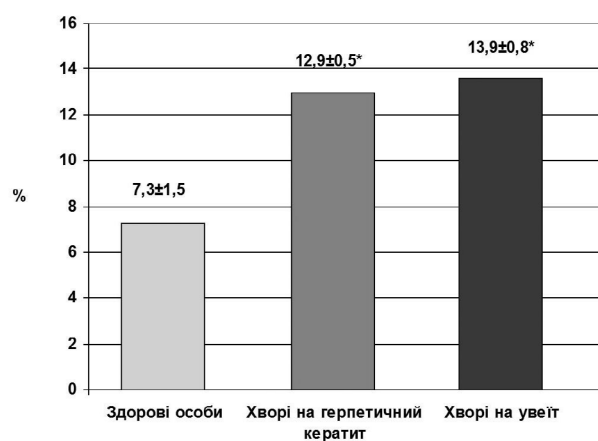


Рис. 2. Рівень експресії рецепторів до адреналіну (%) М±SD на лімфоцитах периферичної крові в контрольній групі та у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт.

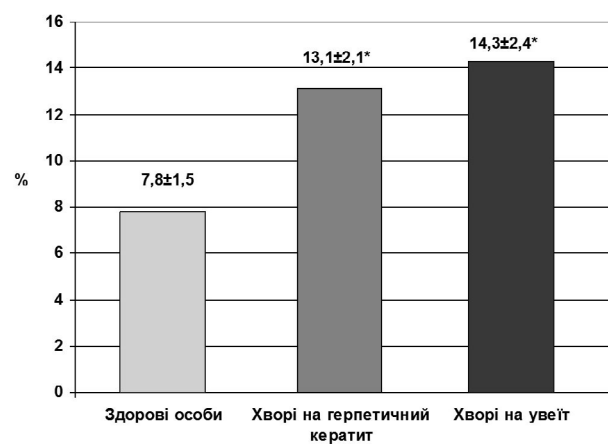


Рис. 3. Рівень експресії рецепторів до ацетилхоліну (%) М±SD на лімфоцитах периферичної крові в контрольній групі та у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний увеїт.

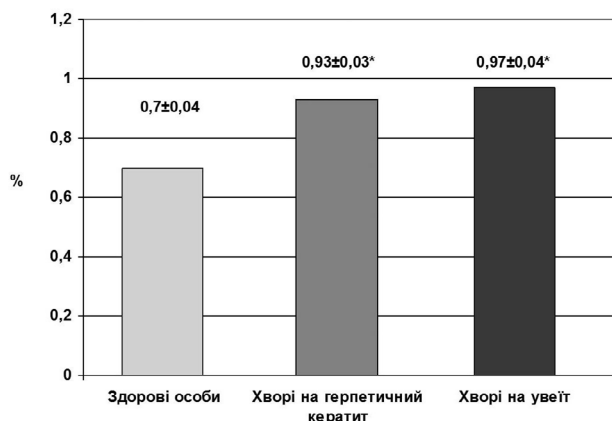


Рис. 4. Коефіцієнт співвідношення рецепторів до адреналіну та опіоїдних рецепторів (%) $M \pm SD$ в контрольній групі та у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт.

$7,8 \pm 1,5\%$, ($p < 0,05$). За відносними показниками в групі з ідіопатичним переднім та середнім увеїтом рівень експресії рецепторів до ацетилхоліну у порівнянні з показниками контрольної групи здорових осіб аналогічного віку також був підвищений у 1,8–2,0 раза і становив $14,3 \pm 2,4\%$, ($p < 0,01$).

Проведені нами раніше дослідження показали наявність чітко вираженої тенденції до більш високих показників β -адрено- та ацетилхолінорецепції на лімфоцитах у період активного запального процесу, а в умовах ремісії – їх зменшення [20, 21]. Важливо відмітити, що у пацієнтів з ІПСУ більш високі показники рівня експресії рецепторів до адреналіну/ацетилхоліну, чим у хворих на ГК. Що стосується експресії к-опіоїдних рецепторів, слід відзначити, що у хворих на ГК цей показник був вищим, ніж у групі пацієнтів з ІПСУ.

Оскільки лімфоцити людини експресують рецептори до β -адреналіну та ОР, їх співвідношення може впливати на характер імунного реагування. Зміни в регуляції імунної відповіді в свою чергу можуть призводити до розвитку імунопатологічних реакцій. З огляду на це, нами було досліджено співвідношення рецепторів до β -адреналіну та к-опіоїдних рецепторів. Відповідно до наших даних, співвідношення рецепторів до β -адреналіну та опіоїдних рецепторів у пацієнтів із герпетичним кератитом становило $0,93 \pm 0,03\%$ (рис. 4). У хворих на ідіопатичний передній та середній увеїт співвідношення рецепторів до β -адреналіну та опіоїдних рецепторів становило $0,97 \pm 0,04\%$ (рис. 4). Ці показники відрізнялись і були статистично значуще вищими, ніж показник співвідношення рецепторів до β -адреналіну та опіоїдних рецепторів в групі здорових донорів, який становив $0,7 \pm 0,04\%$, $p < 0,05$.

Обговорення

Основні досягнення в нейробіології та імунології ХХ століття показали, що нейронні ланцюги підтри-

мують гомеостаз під час імунних реакцій. Гомеостатичний контроль імунних відповідей відбувається за допомогою нейронних рефлекторних ланцюгів, які діють надзвичайно швидко порівняно з гуморальними механізмами та механізмами переміщення клітин. Роль нейроконтролю та нейротрансмітерів у розвитку імунної відповіді при запальній офтальмопатології вивчені недостатньо.

Зв'язок між імунною та нервовою системою життєво важливий для контролю запалення. Існує поняття, що запальний рефлекс, де блукаючий нерв відіграє важливу роль у регуляції метаболічного гомеостазу, і являє собою централізовано інтегрований фізіологічний механізм. Еферентні закінчення блукаючого нерва можуть безпосередньо регулювати імунну функцію, вивільняючи ацетилхолін, без необхідності передачі сигналів до селезінки або Т-клітин. Відсутність такого запального рефлексу, що виникає внаслідок ураження нерва або генетичної абляції його основних компонентів, призводить до надмірних вроджених імунних відповідей і токсичності цитокінів [22].

За даними сучасних літературних джерел, первинні та вторинні лімфоїдні органи іннервуються тільки симпатико-адренергічними закінченнями вегетативної нервової системи. Відомості про парасимпатичну іннервацію суперечливі. При активному запаленні прозапальні цитокіни підвищують активність СНС [1]. У нашій попередній роботі виявлений взаємозв'язок між характером рецидивування стромального герпетичного кератиту і активністю симпатичної нервової системи при запальному процесі [20].

Наші дослідження показали, що показники експресії к-опіоїдних рецепторів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на герпетичні кератити були вищими, ніж у групі пацієнтів з ідіопатичним переднім та середнім увеїтом. В свою чергу, у пацієнтів з ІПСУ були відмічені більш високі показники рівня експресії рецепторів до адреналіну/ацетилхоліну, ніж у хворих на ГК. Раніше нами були проведені дослідження адренорецепції та ацетилхолінорецепції на передніх увеїтах, ускладнених макулярним набряком. Було виявлено, що в період рецидиву у хворих, ускладнених переднім увеїтом, рівень експресії адреналінових і ацетилхолінових рецепторів на лімфоцитах периферичної крові вищий, ніж у хворих на передній увеїт без ускладнень, на 32,7% і на 25,2% відповідно [16].

Інші дослідники показали, що опіоїдергічна система імунітетів значною мірою є індукційною, її активність зростає в умовах прогресування запалення. Активація фактора транскрипції активного димера ядерного фактора каппа В (NF- κ B) індукуює експресію опіоїдних рецепторів, а стимуляція імунних клітин різних типів прозапальними цитокінами (IL-1 β , TNF- α , IL-6 та IFN- γ) індукуює як експресію опіоїдних рецепторів в імуніцитах, так і секрецію опіоїдних пептидів імуніцитами. Тому можна стверджувати, що опіоїдергічна система імунітетів активується при запаленні

[23, 24]. З огляду на ключову роль канонічного шляху активації NF- κ B в експресії цитокінів, що реалізується під час активації безлічі різних рецепторів, пригнічення цього шляху з використанням опіоїдних пептидів забезпечує новий фармакологічний підхід до розв'язання проблеми «цитокінового шторму» [25, 26]. Активация ОР виявляє протективний ефект у стресових ситуаціях, викликаних гіпоксією, ішемією, холодом; було показано, що опіоїдні рецептори відіграють провідну роль у механізмах цього захисту [27].

На нашу думку, опіоїддергічна система імунітетів може бути новою, багатообіцяючою фармакологічною мішенню в терапії широкого спектра гострих і хронічних запальних захворювань ока, опосередкованих активацією NF- κ B, з урахуванням функціональної ролі цієї системи в модуляції імунної відповіді [15].

Опіоїдні рецептори виконують регуляторну функцію при запальних процесах. Формування дисбалансу між експресією рецепторів до β -адреналіну та опіоїдних рецепторів призводить до порушення імунної регуляції, що в подальшому може призводити до ускладненого перебігу запальних процесів, тому важливим вважається дослідження співвідношення рецепторів до β -адреналіну та к-опіоїдних рецепторів. Відповідно до наших даних, співвідношення рецепторів до β -адреналіну та опіоїдних рецепторів у пацієнтів із герпетичним кератитом та ідіопатичним переднім та середнім увеїтом було статистично значуще вищим, ніж цей показник в групі здорових донорів.

Дослідження, проведені Husain S. зі співавт. свідчать про наявність опіоїдних рецепторів у сітківці, зоровому нерві та астроцитах диска зорового нерва. Ці рецептори вимірювали більш ніж одним методом, включно з вестерн-блоттингом, імуногістохімією та функціональними аналізами, такими як скотопічна електроретинограма (ЕРГ) і патерн-ЕРГ. У нещодавно опублікованій роботі лабораторії під керуванням Husain S. представлено докази того, що опіоїдні рецептори, зокрема δ -опіоїдні рецептори, відіграють вирішальну роль у нейропротекції сітківки від ішемічних і глаукоматозних ушкоджень [28]. Імуногістохімічні дані та дані вестерн-блоттингу показали, що підтипи дельта-, каппа- і μ -опіоїдних рецепторів експресуються в сітківці [29]. Дуже важливими для офтальмології виявилися дослідження, що були проведені Husain S. зі співавт., якими було показано, що опіоїдні рецептори, активовані ендogenousними або екзогенними агоністами, можуть зменшувати ішемічне пошкодження сітківки. Отримані дані свідчать про те, що активація одного (або декількох) опіоїдних рецепторів сприяє зменшенню ішемічного пошкодження сітківки [29]. Проведене нами дослідження з вивчення рівня експресії на лімфоцитах рецепторів до β -адреналіну, ацетилхоліну та к-опіоїдних рецепторів засвідчило їхню виражену активацію, що свідчить про їхню участь у запальному процесі під час герпетичного кератиту та ідіопатичного переднього та середнього увеїту. Отри-

мані нами результати узгоджуються з даними, отриманими іншими дослідниками, які вказують на важливу роль цих рецепторів у регуляції імунної відповіді при запальних реакціях. Таким чином, подальше вивчення вкладу каппа-опіоїдних рецепторів у механізми імунорегуляції запального процесу є важливим завданням сучасної офтальмології.

Висновки

1. Рівень експресії рецепторів до β -адреналіну, ацетилхоліну та к-опіоїдних рецепторів статистично значуще підвищується у пацієнтів, хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт, якщо порівнювати з рівнем норми.

2. Відзначено значущу зміну індексу співвідношення рецепторів до адреналіну та к-опіоїдних рецепторів у хворих на герпетичний кератит та ідіопатичний передній та середній увеїт порівняно з групою здорових осіб.

Література

1. Chhatar S, Lal G Role of adrenergic receptor signalling in neuroimmune communication. *Curr Res Immunol*. 2021. Nov 25; 2:202-217.
2. Elkhathib SK, Case AJ Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease *Pharmacol Res* 2019 Aug 146:104293.
3. Segerstrom S.C. Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry *Psychol Bull*. 2004 Jul; 130(4) 601-630.
4. Araujo LP, Maricato JT, Guereschi MG, Takenaka MC, Nascimento VM, Melo FM, et al. The sympathetic nervous system mitigates CNS autoimmunity via beta2- adrenergic receptor signaling in immune cells. *Cell Rep* 2019 28; 3120-3130.
5. Kawashima K, Fujii T The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity *Life Sci*. 2003. Dec 26. 74(6): 675-696.
6. Cox MA, Duncan GS, Lin GHY, Steinberg BE, Yu LX, Brenner D et al. Choline acetyltransferase-expressing T cells are required to control chronic viral infection *Science*. 2019 Feb 8;363(6427): 639-644.
7. Mueller S.N. Neural control of immune cell trafficking *J Exp Med* 2022 Mar 7: 219(3).
8. Harle P Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems *Ann Rheum Dis* 2006 65: 51-56.
9. Quatrini L, Vivier S, Ugolini S Neuroendocrine regulation of innate lymphoid cells *Immunol Rev* 2018 Nov;286(1):120-136.
10. Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Ostad SN Effect of mu and kappa opioids on injury-induced microglial accumulation in leech CNS: involvement of the nitric oxide pathway. *Neuroscience* 2007 Feb 9;144(3):1075-86.
11. Cheng B, Liu HW, Fu XB, Sheng ZY, Li JF Co-existence and upregulation of three types of opioid receptors, mu, delta and kappa, in human hypertrophic scars *Br J Dermatol* 2008 Apr;158(4):713-20.

12. **Phan NQ, Bernhard J.D, Luger TA, Ständer S.** An antitumor treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010 Oct;63(4):680-688.
13. **Manglik A, Lin H, Shoichet BK.** Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* 2016 Sep 8;537(7619):185-190.
14. **Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Beceril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores E et al.** Immunomodulatory effects mediated by dopamine. *J. Immunol. Res.* 2016;3160486.
15. **Finlay MJ, Chen X, Bardi G, Davey P, Geller E.B, Zhang L et al.** Bi-directional heterologous desensitization between the major HIV-1 co-receptor CXCR4 and the kappa-opioid receptor *J Neuroimmunol* 2008; 197: 114-123.
16. **Khramenko N, Usov V, Velychko L, Konovalova N, Bogdanova O** Level of adrenoreception and acetylcholine reception on lymphocytes in peripheral blood in patients with anterior uveitis complicated by macular edema DOG 2021. Abstract A-1213-0052-00519
17. **Gluzman DF, Skliarenko VA, Nagorna IA, Kryachok IA** Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kyiv:Morion, 2003. Russian
18. **Velychko LM, Bogdanova OV** Method for studying the receptor-modifying effect of pharmacological immunotropic drugs on cell activation markers. Ukrainian patent UA 103483; 2015.
19. **Khramenko NI, Velychko LN, Bogdanova OV, Konovalova NV, Zhuravok YuO** Sensitivity of peripheral blood lymphocytes to epinephrine and acetylcholine in patients with primary and recurrent posterior uveitis. *Ophthalmol J (Ukraine).* 2022 (4)3-11. Ukrainian.
20. **Khramenko NI, Velichko LM, Bogdanova OV, Drozhzhina GI** Levels of adrenaline and acetylcholine reception expression on T-lymphocytes in peripheric blood in pathients with recidiving stromal herpetic ceratites AZƏRBAYCAN OFTALMOLOGIYA JURNALI ORİJİNAL MƏALƏLƏR. 2022; 42(3);86-100 Russian
21. **Khramenko NI, Gaidamaka TB, Drozhzhyna GI, Velychko LN, Bogdanova AV** ICAM-1 expression on blood lymphocytes in patients with stromal herpes keratitis at diferent periods of disease *J. Ophthalmol (Ukraine).* 2020: 3: 23-28 Ukrainian
22. **Pavlov VA, Tracey KJ** The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism *Nat Rev Endocrinol* 2012 Dec;8(12):743-54.
23. **Mousa SA, Shaqura M, Brendl U, Al-Khrasani M, Fürst S, Schäfer M** Involvement of the peripheral sensory and sympathetic nervous system in the vascular endothelial expression of ICAM-1 and the recruitment of opioid-containing immune cells to inhibit inflammatory pain. *Brain Behav Immun.* 2010 Nov;24(8):1310-23.
24. **Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, Hughes TKJr, Magazine HI, Bilfinger TV, et al.** Opioid and Opiate Immunoregulatory Processes. *Crit Rev Immunol* 1996;16(2):109-44.
25. **Labuz D, Celik MÖ, Seitz V, Machelska H.** Interleukin-4 Induces the release of opioid peptides from M1 macrophages in pathological pain *J Neurosci* 2021 Mar 31; 41(13):2870-2882.
26. **Sharp BM** Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain Behav Immun* 2006; 20(1):9-14.
27. **Sanders VM** The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: Do we understand it yet? *Brain, Behavior and Immunity* 2012;26(2):195-200.
28. **Husain S** Opioid receptors: methods for detection and their modes of actions in the eye *Methods Mol Biol.* 2015: 1230; 243-251.
29. **Husain S, Potter DE, Crosson CE** Opioid receptor-activation: retina is protected from ischemic injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 8 3853-3859.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Богданова Олександра Вікторівна – aleximtin53@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Величко Л.М. – розробка концепції, проектування, аналіз та інтерпретація даних; Богданова О.В. – збір даних і проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка та рецензування рукопису; Храменко Н.І. – збір даних і проведення досліджень; Кonovalova Н.В. – збір даних і проведення досліджень; Дрожджина Г.І. – збір даних і проведення досліджень; Середа К.В. – збір даних і проведення досліджень. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Заява про етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними поглядами авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: КОР — капта-опіоїдні рецептори, ОР — опіоїдні рецептори, ГК — герпетичний кератит, ПТСУ — ідіопатичний передній та середній увеїт, ЦНС — центральна нервова система, СНС — симпатична нервова система, ГАМК — гамма-аміномасляна кислота, МКАТ — моноклональні антитіла, ІЛ — інтерлейкін, TNF — фактор некрозу пухлин, IFN — інтерферон.

Надійшла 06.12.2024