

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНОВ-1,2 НА ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА *IN VITRO* И *IN VIVO*

Кадочникова Я.А.¹,
Гейн С.В.^{1,2}

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, Россия)

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кадочникова Яна Алексеевна,
e-mail: yana0277@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Высокий процент людей в мире страдает от острой или хронической боли, лечение которой основывается на введении морфина и его производных, агонистов μ -опиоидных рецепторов, приводящих к развитию у пациентов зависимости. Вследствие этого, актуальной задачей является изучение свойств эндогенных опиоидных пептидов, которые способны проявлять не только выраженную анальгетическую активность, но также оказывать ряд других эффектов на периферии, при этом обладающих значительно меньшим спектром побочных эффектов. Особый интерес представляют иммуномодулирующие эффекты пептидных агонистов μ -рецепторов – эндоморфинов, тетрапептидов, эффекты которых не так подробно описаны в литературе. Благодаря своей структуре и свойствам эндоморфины могут рассматриваться как потенциальные заменители низкомолекулярных опиатов.

Цель исследования. Исследовать влияние эндоморфинов-1,2 на синтез кислородных радикалов и поглотительную активность клеток врождённого иммунитета *in vitro*, *in vivo*.

Методы. Объект исследования *in vitro* – лейкоциты периферической венозной крови доноров-добровольцев от 22 до 40 лет; объект исследования *in vivo* – клетки перитонеального смыва белых мышей-самцов породы Swiss. Оценку кислородзависимой микробицидной активности осуществляли с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции. Оценку фагоцитарной активности проводили методом проточной цитометрии.

Результаты. Установлено, что эндоморфины угнетали спонтанную продукцию активных форм кислорода *in vitro*, *in vivo*. Эндоморфин-2 снижал интенсивность респираторного взрыва в стимулированных культурах перитонеальных макрофагов. Блокада опиатных рецепторов налоксоном *in vitro*, *in vivo* не отменяла эффектов эндоморфинов. Оба пептида, а также налоксон не оказывали влияния на фагоцитарную активность макрофагов перитонеальной полости мышей *in vivo*, однако *in vitro* эндоморфины приводили к увеличению процента фагоцитоза лейкоцитов периферической крови.

Заключение. *In vitro* и *in vivo* эффекты эндоморфинов носят преимущественно угнетающий характер.

Ключевые слова: эндоморфин-1, эндоморфин-2, активные формы кислорода, фагоцитоз, перитонеальные макрофаги, лейкоциты

Статья поступила: 02.06.2022

Статья принята: 07.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Кадочникова Я.А., Гейн С.В. Влияние эндоморфинов-1,2 на продукцию активных форм кислорода и поглотительную активность клеток врождённого иммунитета *in vitro* и *in vivo*. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 266-273. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.27

THE EFFECT OF ENDOMORPHINS-1, -2 ON THE PRODUCTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND THE ABSORPTION ACTIVITY OF INNATE IMMUNITY CELLS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Kadochnikova Ya.A. ¹,
Gein S.V. ^{1,2}

¹ Institute of Ecology and Genetics
of Microorganisms, Ural Branch Russian
Academy of Sciences (Goleva str. 13,
Perm 614081, Russian Federation)

² Perm State University (Bukireva str. 15,
Perm 614990, Russian Federation)

Corresponding author:
Yana A. Kadochnikova,
e-mail: yana0277@mail.ru

ABSTRACT

Background. A high percentage of people in the world suffer from acute or chronic pain, the treatment of which is based on the introduction of morphine and its derivatives, agonists of the μ -opioid receptors, leading to the development of addiction in patients. An urgent task is to study the properties of endogenous opioid peptides, which are capable of showing not only pronounced analgesic activity, but also have a number of other effects on the periphery, while having a much smaller spectrum of side effects. Of particular interest are the immunomodulatory effects of peptide agonists of μ -receptors – endomorphins, tetrapeptides, the effects of which are not described in detail in the literature. Due to their structure and properties, endorphins can be considered as potential substitutes for low-molecular-weight opiates.

The aim. To investigate the effect of endorphins-1,2 on the synthesis of oxygen radicals and the absorption activity of innate immunity cells *in vitro*, *in vivo*.

Materials and methods. The object of the *in vitro* study is peripheral venous blood leukocytes from donors aged 22–40 years; the object of the *in vivo* study is peritoneal flush cells of Swiss white male mice. Oxygen-dependent microbicidal activity was evaluated using a luminol-dependent chemiluminescence reaction. Phagocytic activity was evaluated by flow cytometry.

Results. It has been found that endomorphins inhibited spontaneous production of reactive oxygen species *in vitro*, *in vivo*. Endomorphin-2 reduced the intensity of respiratory explosion in stimulated cultures of peritoneal macrophages. Blockade of opiate receptors with naloxone *in vitro*, *in vivo* did not cancel the effects of endomorphins. Both peptides and naloxone had no effect on the phagocytic activity of macrophages of the peritoneal cavity of mice *in vivo*, but *in vitro* endomorphins led to an increase in the percentage of phagocytosis of peripheral blood leukocytes.

Conclusions. The effects of endomorphins *in vitro*, *in vivo* are predominantly depressive.

Key words: endomorphin-1, endomorphin-2, reactive oxygen species, phagocytosis, peritoneal macrophages, leukocytes

Received: 02.06.2022
Accepted: 07.10.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Kadochnikova Ya.A., Gein S.V. The effect of endomorphins-1, -2 on the production of reactive oxygen species and the absorption activity of innate immunity cells *in vitro* and *in vivo*. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 266-273. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.27

ОБОСНОВАНИЕ

На протяжении многих веков опиоиды (вещества, отличающиеся по структуре от структуры морфина, но действующие на организм по сходному механизму через опиоидные рецепторы) были и остаются основными терапевтическими средствами, применяемыми в лечении сильных болевых синдромов. Открытие опиоидных рецепторов (μ , δ , κ), а также идентификация в 1970-х годах эндогенных опиоидных пептидов значительно расширили представления в понимании нейрохимических механизмов боли. Совокупность опиоидных рецепторов, широко экспрессированных не только в ЦНС, но и в различных органах, тканях, и их лигандов представляет собой эндогенную опиоидную систему, которая обычно находится в состоянии покоя, но переходит в активное состояние под влиянием стимулирующих факторов [1].

В настоящее время достаточно подробно описано иммуномодулирующее действие энкефалинов, динорфинов и эндорфинов [2]. Значительно меньше информации представлено об эффектах эндоморфинов, которые были открыты в конце XX века. Данные пептиды не обладают общей N-концевой последовательностью, что отличает их от упомянутых выше опиоидных пептидов, а также в литературе до сих пор нет данных об их предшественнике [3, 4]. Эндоморфины являются высокоаффинными селективными агонистами μ -рецептора [5]. В дополнение можно так же отметить, что они являются частичными агонистами опиоидных рецепторов, поэтому, теоретически, введение их в высокой дозе может ослабить эффекты других семейств опиоидных пептидов [6].

Опиоидные пептиды проявляют выраженную анальгетическую активность, а также способны оказывать дополнительные эффекты на периферии (в литературе отмечено их участие в процессах воспаления, репродукции, пищеварения, патогенеза общего адаптационного синдрома, модуляции функциональной активности клеток иммунной системы) [3, 6]. Широкое распространение в иммунной системе позволяет предположить их активное участие в модуляции функций клеток врождённого и адаптивного иммунитета.

Основной мишенью данного исследования являются клетки врождённого иммунитета, которые продуцируют ряд важных противомикробных факторов, в том числе активных форм кислорода (АФК), образующихся в процессе активации клетки. АФК используются фагоцитами для уничтожения патогенов, участвуют в широком спектре клеточных процессов (рост клеток, пролиферация, дифференцировка, старение и апоптоз), однако их гиперпродукция приводит к окислительному стрессу, вызывающему развитие ряда заболеваний [7].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Исследовать влияние эндоморфинов-1,2 на продукцию кислородных радикалов и фагоцитарную ак-

тивность клеток врождённого иммунитета в системе *in vitro* и *in vivo*.

МЕТОДЫ

Объект исследования в системе *in vitro* – лейкоциты периферической венозной крови 11 здоровых доноров-добровольцев от 22 до 40 лет. Венозную кровь добавляли в пробирки, содержащие гепарин, после чего помещали в термостат и выдерживали в течение 2 часов при 37 °С для получения плазмы. Для получения лейкоцитарной фракции плазму центрифугировали 15 минут при 1500 об./мин. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл раствора Хенкса. Эндоморфины использовали в концентрации 10^{-8} М (Sigma), выбор концентрации осуществлялся на основе проведённых ранее экспериментов [8]. Продукцию кислородных радикалов лейкоцитами осуществляли с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Реакцию проводили в плоскостонных 96-луночных планшетах (Greiner, Германия), в каждой из которых содержалось 10^5 клеток в 100 мкл раствора Хенкса, в качестве индуктора добавляли опсонизированный зимозан 150 мкг/мл, в качестве маркера выраженности реакции использовали люминол 10^{-5} М. Изучение влияния эндоморфинов проведено на фоне блокады налоксоном в концентрации 10^{-6} М. Налоксон является полным антагонистом, действующим на все типы опиоидных рецепторов, в большей степени к μ -рецепторам, который вытесняет опиоиды, тем самым устраняя их воздействие на организм. Регистрацию активных форм кислорода проводили в течение 60 минут с интервалом в 5 минут с помощью многофункционального спектрофотометра TECAN (Австрия). Для отображения результатов ЛЗХЛ *in vitro* на графиках нами были выбраны 20-я и 40-я минуты наблюдений, поскольку именно в это время происходит регистрация пиковых значений люминесценции (продукция АФК достигает максимума на 20-й минуте и с 40-й минуты наблюдается её уменьшение). Для оценки влияния эндоморфинов на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови использовали метод проточной цитометрии. Эндоморфины использовали в концентрациях 10^{-6} , 10^{-8} , 10^{-10} , 10^{-12} М. Цельную гепаринизированную кровь с пептидом раскапывали по эппендорфам, которые затем выдерживали 1 час при температуре 37 °С. В качестве объекта фагоцитоза использовали FITC-меченые *St. aureus* (предварительно разведённые раствором Хэнкса 1 : 10), которые добавляли в пробы и отправляли в термостат на 30 минут при 37 °С. Анализ проводили на проточно-лазерном цитометре BD FACSCalibur (Beckman Coulter, США).

Экспериментальные исследования *in vivo* были выполнены на 144 белых мышах-самцах породы Swiss массой тела 21–23 г. Животные содержались в условиях лабораторного вивария, при естественном освещении, с неограниченным доступом к воде и пище.

Экспериментальные животные были разбиты на шесть групп: 1) контроль; 2) налоксон 0,2 мг/кг; 3) эндоморфин-1 100 мкг/кг; 4) налоксон 0,2 мг/кг, за 20 минут до введения эндоморфина-1 в дозе 100 мкг/кг; 5) эндоморфин-2 100 мкг/кг; 6) налоксон 0,2 мг/кг, за 20 минут до введения эндоморфина-2 в дозе 100 мкг/кг. Выведение мышей из эксперимента проводили путём декапитации под эфирным наркозом по прохождению 1 часа с момента введения эндоморфинов. Перитонеальные клетки выделяли из брюшной полости по стандартной методике [9].

Анализ продукции кислородных радикалов перитонеальными макрофагами проводили с применением реакции ЛЗХЛ, как описано выше. Для оценки показателя фагоцитарной активности к клеткам (2×10^6 кл./мл) добавляли равный объём FITC-меченых *St. cohnii* (10^9 КОЕ/мл, предварительно разведённых в соотношении 1 : 10) и убирали на 30 минут в термостат при 37 °С. По истечению времени проводили отмывку раствором буфера на центрифуге (300 г 5 минут при температуре 4 °С). Регистрацию результатов проводили на проточном цитофлюориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку данных, полученных в системе *in vitro*, проводили с применением парного однофакторного дисперсионного анализа и LSD-критерия Фишера для post-hoc сравнения. Статистическую обработку данных, полученных *in vivo*, проводили с применением непарного однофакторного дисперсионного анализа и LSD-критерия Фишера для post-hoc сравнения. Все данные на рисунках и таблице представлены в виде средней и её стандартной ошибки ($M \pm m$).

Исследования *in vitro* проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулирован-

ными в Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом «ИЭГМ УрО РАН» (Пермь). Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утверждённым правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям локального биоэтического комитета Института экологии и генетики микроорганизмов – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (Пермь), IRB00010009. Каждый участник исследования *in vitro* представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ воздействия эндоморфинов на синтез кислородных радикалов *in vitro* показал, что оба пептида выражено угнетали спонтанную и не влияли на стимулированную продукцию АФК фракцией лейкоцитов периферической крови, что подтверждает ранее полученные результаты [8]. Исследование влияния пептидов на фоне предварительной блокады опиоидных рецепторов налоксоном показало, что налоксон не отменял подавляющее воздействие эндоморфинов на синтез АФК фракцией лейкоцитов (рис. 1).

Проведённый дисперсионный анализ показал статистически значимое влияние эндоморфинов на спонтанную ($F = 24,35; p = 0,000$) и стимулированную ($F = 19,76; p = 0,000$) продукцию активных форм кислорода *in vivo*. Введение эндоморфина-1 в дозе 100 мкг/кг приводило к снижению выработки кислородных радикалов ма-

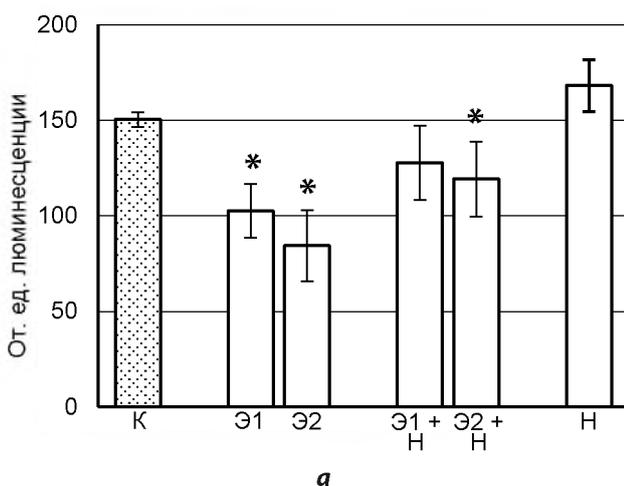


РИС. 1.
Влияние эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на спонтанную (без индуктора) продукцию активных форм кислорода фракцией лейкоцитов периферической крови *in vitro* на 20-й (а) и 40-й (б) минутах исследования: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем ($n = 6$)

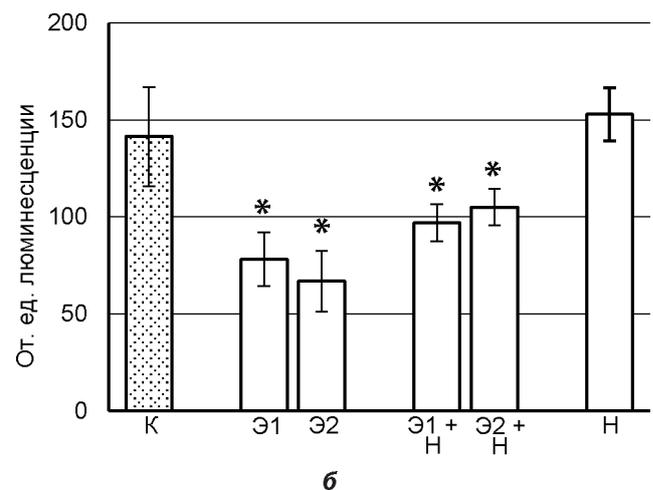


FIG. 1.
Effect of endomorphin-1 and endomorphin-2 on spontaneous (without inducer) production of reactive oxygen species by the fraction of peripheral blood leukocytes *in vitro* at the 20th (a) and the 40th (b) minutes of the study: * – $p < 0,05$ compared to the control ($n = 6$)

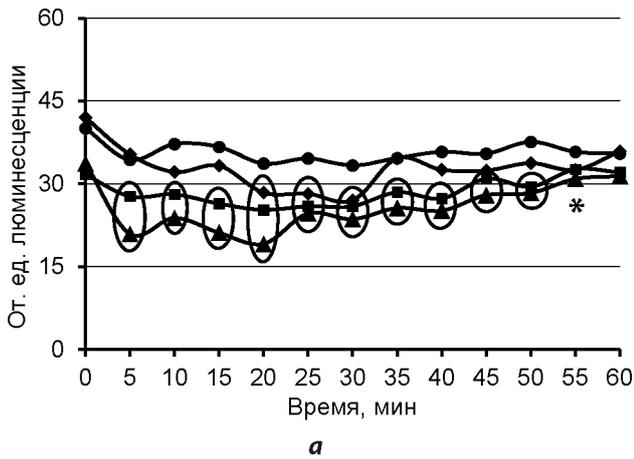


РИС. 2.
Влияние эндоморфина-1 (а) и эндоморфина-2 (б) на спонтанную (без индуктора) продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами *in vivo*: ● – контроль; ■ – E1/E2; ▲ – налоксон; ◆ – E1/E2 + налоксон; * и 0 – значения кривых, где $p < 0,05$ по сравнению с контролем ($n = 15$)

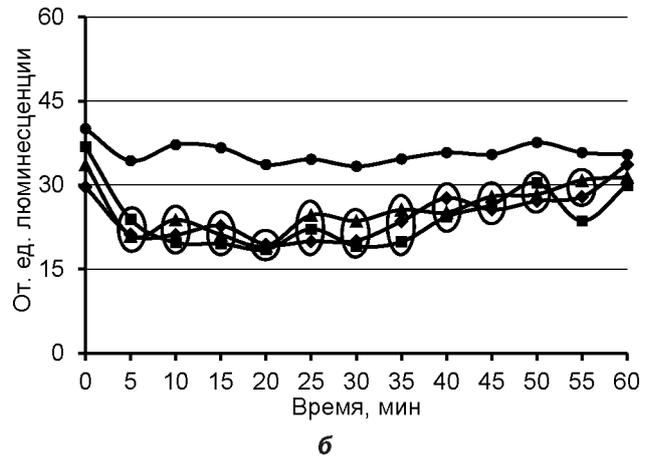


FIG. 2.
Effect of endomorphin-1 (a) and endomorphin-2 (б) on spontaneous (without inducer) production of reactive oxygen species by peritoneal macrophages *in vivo*: ● – control; ■ – E1/E2; ▲ – naloxone; ◆ – E1/E2 + naloxone. * and 0 – the values of the curves, where $p < 0.05$ compared to the control ($n = 15$)

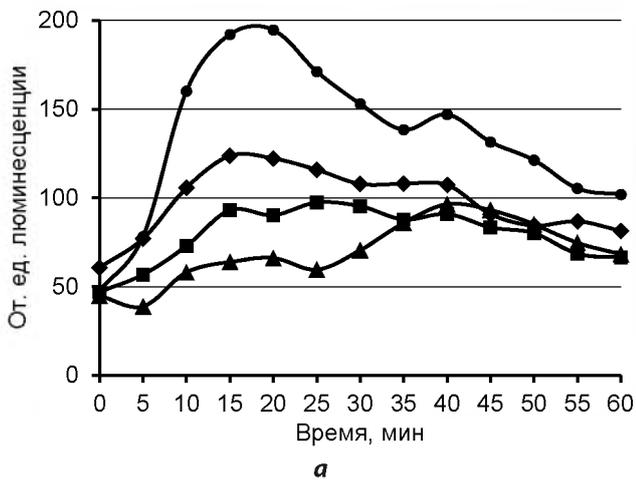


РИС. 3.
Влияние эндоморфина-1 (а) и эндоморфина-2 (б) на индуцированную зимозаном продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами *in vivo*: ● – контроль; ■ – E1/E2; ▲ – налоксон; ◆ – E1/E2 + налоксон; * и 0 – значения кривых, где $p < 0,05$ по сравнению с контролем ($n = 11$)

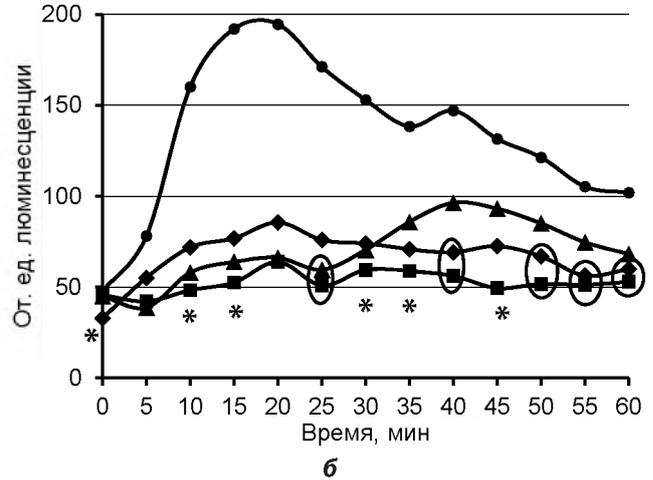


FIG. 3.
Effect of endomorphin-1 (A) and endomorphin-2 (B) on zymosan-induced production of reactive oxygen species by peritoneal macrophages *in vivo*: ● – control; ■ – E1/E2; ▲ – naloxone; ◆ – E1/E2 + naloxone. * and 0 – the values of the curves, where $p < 0.05$ compared to the control ($n = 11$)

крофагами в спонтанных культурах во всём диапазоне наблюдений (рис. 2). Блокада опиатных рецепторов показала, что налоксон не отменял угнетающее действие эндоморфина-1.

В ходе исследования влияния эндоморфинов на синтез АФК *in vivo* в индуцированных зимозаном культурах (рис. 3) установлено, что эндоморфин-1 статистически значимого воздействия на продукцию кислородных радикалов не оказывал. Введение мышам эндоморфина-2 приводило к выраженному угнетению спонтанной и стимулированной выработки активных форм кислорода. Предварительное введение экспериментальным

животным налоксона также не приводило к отмене эффектов эндоморфинов.

Оценка влияния эндоморфинов на поглотительную активность лейкоцитов периферической крови *in vitro* показала, что эндоморфин-1 не влиял на изменение процента фагоцитоза лейкоцитов периферической крови. В то же время эндоморфин-2 оказывал статистически значимый эффект на фагоцитарную активность лейкоцитов ($F = 4,384; p = 0,004$). Пептид оказывал активирующее влияние на поглотительную активность лейкоцитов в концентрациях 10^{-6} , 10^{-10} М (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНА-1 И ЭНДОМОРФИНА-2 НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ *IN VITRO*

TABLE 1

EFFECT OF ENDORPHIN-1 AND ENDOMORPHIN-2 ON THE ABSORPTION ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES *IN VITRO*

Концентрация пептида	Процент фагоцитоза, %
Контроль	36,188 ± 3,221
Эндоморфин-1	
10 ⁻⁶ М	39,833 ± 2,949
10 ⁻⁸ М	37,866 ± 2,903
10 ⁻¹⁰ М	37,445 ± 3,063
10 ⁻¹² М	38,036 ± 2,609
Эндоморфин-2	
10 ⁻⁶ М	41,478 ± 3,175*
10 ⁻⁸ М	38,412 ± 2,839
10 ⁻¹⁰ М	40,474 ± 2,877*
10 ⁻¹² М	35,290 ± 3,009

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем ($n = 11$).

В дальнейшем нами была проведена оценка влияния эндоморфинов на поглотительную активность перитонеальных макрофагов *in vivo*. В ходе исследования установлено, что оба пептида в системе *in vivo* статистически значимого влияния на изменение процента фагоцитоза не оказали (рис. 4). Введение мышам налоксона на динамику фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов также не влияло.

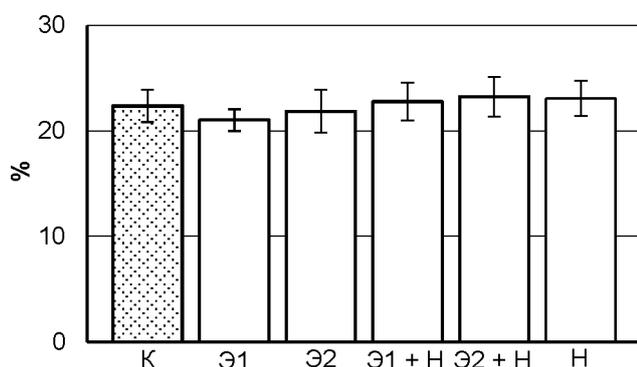


РИС. 4.

Влияние эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на поглотительную активность перитонеальных макрофагов *in vivo*: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем ($n = 9$)

FIG. 4.

Effect of endorphin-1 and endomorphin-2 on the absorption activity of peritoneal macrophages *in vivo*: * – $p < 0.05$ compared to the control ($n = 9$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, эндоморфины-1 и -2 оказывали угнетающее влияние на продукцию кислородных радикалов как *in vivo*, так и *in vitro*, увеличивали поглотительную активность лейкоцитов периферической крови *in vitro* и не влияли на поглотительную активность макрофагов перитонеальной полости мышей в системе *in vivo*. Налоксон не приводил к отмене угнетающего воздействия обоих пептидов на функции клеток врождённого иммунитета как *in vitro*, так и *in vivo*.

Ранее в экспериментах по изучению воздействия эндоморфинов на продукцию АФК фракциями нейтрофилов и моноцитов *in vitro* было установлено, что эндоморфины могут оказывать не только эффекты угнетающей направленности, но также и стимулирующей, что сильно зависит от того, какую клеточную фракцию использовали в виде объекта исследований [8, 10]. По литературным данным, в статье A. Saric и соавт. представлена информация о стимулирующем влиянии эндоморфин-1 на синтез оксида азота (II) [11]. В другой работе было подтверждено супрессирующее действие эндоморфинов на выброс оксида азота (II) мышинными перитонеальными макрофагами *in vivo*, данный эффект полностью блокировался на фоне введения β-фуналтрексамина (β-FNA). Однако в системе *in vitro* при добавлении эндоморфинов в культуры перитонеальных макрофагов не было зарегистрировано никаких модулирующих эффектов в отношении NO [12]. Такой характер влияния, как мы считаем, важен с точки зрения защиты организма, поскольку с одной стороны повышенное количество кислородных радикалов влияет на усиление микробицидного потенциала клеток врождённого иммунитета, но с другой стороны это может привести к повреждению липидных мембран клеток, а также к угнетению иммунного ответа [13].

При изучении иммунорегуляторных эффектов эндоморфинов на поглотительную активность макрофагов перитонеальной полости мышей *in vivo* нами не было установлено никаких значимых эффектов. Однако *in vitro* эндоморфин-2 приводил к повышению поглотительной активности лейкоцитов периферической крови, что подтверждает полученные ранее данные, в которых оба эндоморфина также увеличивали процент фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов периферической крови *in vitro* [8]. В системе *in vivo* эти данные нам подтвердить не удалось. По данным литературы, эндоморфины способны модулировать поглотительную активность эффекторов врождённого иммунитета: эндоморфин-2 приводил к усилению экспрессии CR-3 (Mac-1) на поверхности перитонеальных макрофагов крыс, увеличивал адгезию макрофагов к фибронектину, приводил к снижению хемотаксиса макрофагов и спонтанной продукции супероксиданионов, угнетал фагоцитоз опсонизированной *E. coli* [14]. Аналогичное влияние эндоморфина-2 на поглотительную активность и хемотаксис было получено в культурах моноцитов человека [15] и THP-1 клеточной линии [14]. Влияние эндоморфинов на поглотительную активность и бактери-

цидность перитонеальных макрофагов крыс также согласуется с упомянутыми выше результатами. В работе Y. Azuma и K. Ohura показано, что эндоморфин-2 приводил к угнетению фагоцитоза перитонеальных макрофагов крысы [6, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что в системах *in vitro* и *in vivo* эффекты эндоморфинов носят преимущественно угнетающий характер. В то же время необходимо отметить, что направленность воздействия эндоморфинов, как и других регуляторных пептидов, зависит от модели исследования, вводимой дозы, состава клеточной фракции и от наличия дополнительного активационного стимула. Блокада опиатных рецепторов налуксоном *in vitro* и *in vivo* не отменяла эффектов эндоморфинов. Также, основываясь на полученных данных, можно предположить, что эндоморфин-2 является более сильным иммуномодулятором как *in vitro*, так и *in vivo*.

Финансирование

Исследования проведены в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № АААА-А19-119112290007-7.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janecka A, Staniszevska R, Fichna J. Endomorphin analogs. *Curr Med Chem*. 2007; 14(30): 3201-3208. doi: 10.2174/092986707782793880
2. Pomorska DK, Gach K, Janecka A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides activating opioid receptors. *Mini Rev Med Chem*. 2014; 14(14): 1148-1155. doi: 10.2174/1389557515666150101095237
3. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior. *Peptides*. 2010; 31(12): 2325-2359. doi: 10.1016/j.peptides.2010.09.016
4. Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*. 2007; 59(1): 88-123. doi: 10.1124/pr.59.1.3
5. Sedqi M, Roy S, Ramakrishnan S, Elde R, Loh HH. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 209(2): 563-574. doi: 10.1006/bbrc.1995.1538
6. Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66(1): 78-86. doi: 10.14341/probl10364
7. Yang Y, Bazhin A, Werner J, Karakhanova S. Reactive oxygen species in the immune system. *Int Rev Immunol*. 2013; 32(3): 249-270. doi: 10.3109/08830185.2012.755176
8. Гейн С.В., Кадочникова Я.А. Влияние эндоморфинов-1,2 на функциональную активность нейтрофилов и моноцитов

периферической крови *in vitro*. *Физиология человека*. 2021; 47(6): 65-71. doi: 10.31857/S0131164621060023

9. Frimel G. *Immunological methods*. Moscow: Meditsina Publ.; 1987.
10. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(14): 2717-2725. doi: 10.1111/bph.13750
11. Sarić A, Balog T, Sobocanec S, Marotti T. Endomorphin 1 activates nitric oxide synthase 2 activity and downregulates nitric oxide synthase 2 mRNA expression. *Neuroscience*. 2007; 144(4): 1454-1461. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.11.020
12. Balog T, Sarić A, Sobocanec S, Kusić B, Marotti T. Endomorphin-suppressed nitric oxide release from mice peritoneal macrophages. *Neuropeptides*. 2010; 44(1): 25-29. doi: 10.1016/j.npep.2009.11.004
13. Riquelme P, Tomiuk S, Kammler A, Fändrich F, Schlitt HJ, Geissler EK, et al. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther*. 2013; 21(2): 409-422. doi: 10.1038/mt.2012.168
14. Azuma Y, Ohura K. Endomorphins 1 and 2 inhibit IL-10 and IL-12 production and innate immune functions, and potentiate NF- κ B DNA binding in THP-1 differentiated to macrophage-like cells. *Scand J Immunol*. 2002; 56(3): 209-260. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01128.x
15. Inui Y, Azuma Y, Ohura K. Differential alteration of functions of rat peritoneal macrophages responsive to endogenous opioid peptide endomorphin-1. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2(8): 1133-1142. doi: 10.1016/s1567-5769(02)00065-6
16. Azuma Y, Ohura K. Endomorphin-2 modulates productions of TNF- α , IL-1 β , IL-10, and IL-12, and alters functions related to innate immune of macrophages. *Inflammation*. 2002; 26(5): 223-232. doi: 10.1023/a:1019766602138

REFERENCES

1. Janecka A, Staniszevska R, Fichna J. Endomorphin analogs. *Curr Med Chem*. 2007; 14(30): 3201-3208. doi: 10.2174/092986707782793880
2. Pomorska DK, Gach K, Janecka A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides activating opioid receptors. *Mini Rev Med Chem*. 2014; 14(14): 1148-1155. doi: 10.2174/1389557515666150101095237
3. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior. *Peptides*. 2010; 31(12): 2325-2359. doi: 10.1016/j.peptides.2010.09.016
4. Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*. 2007; 59(1): 88-123. doi: 10.1124/pr.59.1.3
5. Sedqi M, Roy S, Ramakrishnan S, Elde R, Loh HH. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 209(2): 563-574. doi: 10.1006/bbrc.1995.1538
6. Gein SV, Baeva TA. Endomorphins: Structure, localization, immunoregulatory activity. *Problems of endocrinology*. 2020; 66(1): 78-86. (in Russ.). doi: 10.14341/probl10364
7. Yang Y, Bazhin A, Werner J, Karakhanova S. Reactive oxygen species in the immune system. *Int Rev Immunol*. 2013; 32(3): 249-270. doi: 10.3109/08830185.2012.755176

8. Gein SV, Kadochnikova YaA. The effect of endomorphins-1,2 on the functional activity of neutrophils and peripheral blood monocytes *in vitro*. *Human Physiology*. 2021; 47(6): 65-71. (In Russ.). doi: 10.31857/S0131164621060023
9. Frimel G. *Immunological methods*. Moscow: Meditsina Publ.; 1987.
10. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(14): 2717-2725. doi: 10.1111/bph.13750
11. Sarić A, Balog T, Sobocanec S, Marotti T. Endomorphin 1 activates nitric oxide synthase 2 activity and downregulates nitric oxide synthase 2 mRNA expression. *Neuroscience*. 2007; 144(4): 1454-1461. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.11.020
12. Balog T, Sarić A, Sobocanec S, Kusić B, Marotti T. Endomorphin-suppressed nitric oxide release from mice peritoneal macrophages. *Neuropeptides*. 2010; 44(1): 25-29. doi: 10.1016/j.npep.2009.11.004
13. Riquelme P, Tomiuk S, Kammler A, Fändrich F, Schlitt HJ, Geissler EK, et al. IFN- γ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther*. 2013; 21(2): 409-422. doi: 10.1038/mt.2012.168
14. Azuma Y, Ohura K. Endomorphins 1 and 2 inhibit IL-10 and IL-12 production and innate immune functions, and potentiate NF- κ B DNA binding in THP-1 differentiated to macrophage-like cells. *Scand J Immunol*. 2002; 56(3): 209-260. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01128.x
15. Inui Y, Azuma Y, Ohura K. Differential alteration of functions of rat peritoneal macrophages responsive to endogenous opioid peptide endomorphin-1. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2(8): 1133-1142. doi: 10.1016/s1567-5769(02)00065-6
16. Azuma Y, Ohura K. Endomorphin-2 modulates productions of TNF- α , IL-1 β , IL-10, and IL-12, and alters functions related to innate immune of macrophages. *Inflammation*. 2002; 26(5): 223-232. doi: 10.1023/a:1019766602138

Сведения об авторах

Кадочникова Яна Алексеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, e-mail: yana0277@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5120-3436>

Гейн Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; профессор кафедры микробиологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: gein@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4428-2874>

Information about the authors

Yana A. Kadochnikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch Russian Academy of Sciences, e-mail: yana0277@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5120-3436>

Sergei V. Gein – Dr. Sc. (Med.), Director, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Microbiology and Immunology, Perm State University, e-mail: gein@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4428-2874>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».