

УДК 612-017.1.018

DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-109-115.

С. В. Гейн<sup>a,b</sup>, Т. А. Баева<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

<sup>b</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

## ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ МЫШЕЙ ПРИ СТРЕССЕ

Установлено, что β-эндорфин и динорфин А модулируют эффекты стресса, однако направленность воздействия зависит как от вводимой дозы, так и от наличия дополнительного активационного стимула. В общем β-эндорфин и динорфин А действуют на функциональную активность перитонеальных макрофагов однонаправленно – продукцию кислородных радикалов опиоидные пептиды стимулируют (β-эндорфин несколько сильнее), а секрецию цитокинов, как про- (IL-1β), так и противовоспалительных (IL-10), преимущественно угнетают.

**Ключевые слова:** бета-эндорфин; динорфин А; цитокины; макрофаги; хемилюминесценция.

S. V. Gein<sup>a,b</sup>, T. A. Baeva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation

## OPIOID PEPTIDES IN REGULATION OF THE SECRETORY ACTIVITY OF MAUSE PERITONEAL MACROPHAGES UNDER THE STRESS

It has been established that β-endorphin and dynorphin A modulate the effects of stress, but the direction of exposure depends on both the dose administered and the presence of an additional activation stimulus. In general, β-endorphin and dynorphin A act on the functional activity of peritoneal macrophages unidirectionally - opioid peptides stimulate the production of oxygen radicals (β-endorphin is somewhat stronger), and the secretion of cytokines both pro- (IL-1β) and anti-inflammatory (IL-10), mostly suppressed.

**Key words:** beta endorphin; dinorphin A; cytokines; macrophages; chemiluminescence.

Стресс как типовой комплекс неспецифических защитно-приспособительных и патологических реакций организма на факторы, несущие угрозу его существованию, реализуется при обязательном участии нейроэндокринной системы, неотъемлемым звеном которой являются эндогенные опиоидные пептиды. Одна из актуальных проблем современной нейроиммунологии – регуляция опиоидными пептидами иммунологических реакций на уровне целостного организма и их роль в регуляции иммуногенеза при стрессе. В настоящее время выделяют три типа опиоидных рецепторов, экспрессирующихся на клетках нервной и иммунной систем (δ-, μ-, κ-), к каждому из которых в организме имеются свои высокоафинные лиганды. Во время стресса в периферическую кровь секретируются только продукты расщепления проопиомеланокортина (АКТГ, β-эндорфин), в то время как в ЦНС после стрессорного воздействия существенным ко-

лебаниям подвержены уровни как эндорфинов, так и динорфинов [Peijie et al., 2003]. При развитии общего адаптационного синдрома β-эндорфин и динорфин А оказывают тормозящее действие на гипоталамо-гипофизарную ось, угнетая секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе через налоксонзависимый механизм [O'Connor, O'Halloran, Shanahan, 2000]. Существенно отличаются эффекты данных пептидов, которые они оказывают на эмоциональное состояние и поведенческие реакции. Так, эндорфины снижают возбуждение в ЦНС, потенцируют адаптацию в ответ на неоднократную экспозицию стрессом у крыс, в то время как избыток динорфинов приводит к развитию депрессии [Bali, Randhawa, Jaggi, 2016].

Цель работы – исследование влияния динорфина А (1-17) и β-эндорфина на стресс-индуцированную продукцию активных форм кислорода

(АФК), IL-1 $\beta$  и IL-10 стимулированными и не стимулированными перитонеальными лейкоцитами мыши *in vivo*.

### Материал и методы

Исследования были выполнены на белых беспородных мышах средней массой 21–23 г, которых содержали в условиях лабораторного вивария. Все эксперименты были проведены в соответствии с действующими рекомендациями и этическими нормами.  $\beta$ -эндорфин (Skytek laboratories, США) вводили однократно внутривенно в объеме 150 мкл в дозах 100, 0.0005 мкг/кг, динорфин А 1-17 (Sigma) – в дозах 1 и 0.0001 мкг/кг за 1 ч. до 2 ч. иммобилизации [Гейн и др., 2010, 2011], животные контрольной группы получали физиологический раствор в аналогичном объеме. Все животные были поделены на 6 групп: 1 – контроль, 2 – иммобилизационный стресс, 3 – введение  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг, 4 – введение  $\beta$ -эндорфина в дозе 0.0005 мкг/кг, 5 – введение  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг с последующей иммобилизацией, 6 – введение  $\beta$ -эндорфина в дозе 0.0005 мкг/кг с последующей иммобилизацией. Иммобилизацию проводили в течение 2 ч. в положении лежа на спине. После иммобилизации всех животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Перитонеальные лейкоциты, где доминирующей фракцией являются перитонеальные макрофаги, выделяли по стандартной методике [Кондратьева, Ярилин, 2004].

Продукцию АФК перитонеальными лейкоцитами оценивали с помощью реакции люминолзависимой хемилуминисценции (ЛЗХЛ). Реакцию проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах ("Microlite", США), в каждую лунку которых вносили  $10^5$  клеток. Для индукции дыхательного взрыва в лунки дополнительно вносили опсонизированный зимозан (ОЗ) в концентрации 150 мкг/мл. В качестве маркера выраженности реакции ЛЗХЛ использовали люминол ( $10^{-5}$  М), свечение которого неизбирательно по отношению к разным кислородсодержащим радикалам. Регистрация результатов проводилась в течение 1 ч. на многофункциональном спектрофотометре TECAN (Австрия).

Культивирование перитонеальных лейкоцитов для анализа секреции IL-1 $\beta$  и IL-10 осуществляли по стандартной методике. Каждая культура содержала  $5 \times 10^5$  клеток в 0.2 мл полной культуральной среды, которую готовили *ex tempore* на основе среды RPMI 1640 с добавлением 10 mM HEPES, 2 mM L-глутамин, 100 мкг/мл гентамицина, меркаптоэтанол ( $10^{-3}$ М) и 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки. В качестве индуктора использовали ОЗ в концентрации 150 мкг/мл. Культивирование осуществляли во влажной атмосфере с 5%

CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 24 ч. Количественное определение цитокинов в супернатантах клеточных культур проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных тест-систем для мышей по методике, предложенной производителем («R&D», США).

Полученный материал обрабатывали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для непарных данных и LSD-критерия для post-hoc сравнения.

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что 2-часовой иммобилизационный стресс статистически значимо снижал спонтанную продукцию АФК лейкоцитами перитонеального смыва на начальном этапе и на 50-й минуте наблюдения (рис. 1, А). Введение мышам  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг перед иммобилизацией приводило к стимуляции уровня АФК по сравнению с животными контрольной группы с 20 по 60 мин. наблюдений. В то же время предварительное введение животным пептида в дозе 0.0005 мкг/кг с последующей иммобилизацией уровня АФК достоверно не изменяло. Изолированное введение мышам  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг не оказывало статистически значимого эффекта на уровень АФК в спонтанных культурах, в то время как в дозе 0.0005 мкг/кг пептид стимулировал спонтанную продукцию кислородных радикалов по сравнению с контрольной группой в течение всего периода наблюдений (рис. 1, А). В стимулированных зимозаном культурах у иммобилизованных мышей секреция АФК также снижалась (рис. 1, Б).

Введение животным  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг за 1 ч. до иммобилизации эффекты стресса не модифицировало, но доза 0.0005 мкг/кг приводила к усилению продукции АФК при стрессе в первые минуты наблюдений. Изолированное введение  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг приводило к усилению стимулированной секреции АФК только на 10 мин. наблюдений, в то время как доза 0.0005 мкг/кг выраженно активировала стимулированную продукцию АФК с 10 по 60 мин. эксперимента. Динорфин А нивелировал стрессиндуцированное угнетение респираторного взрыва в спонтанных и индуцированных культурах, помимо этого, изолированное введение животным пептида в низкой дозе 0,0001 мкг/кг усиливало продукцию АФК в зимозан-индуцированных пробах (рис. 2 А, Б).

Таким образом, введение  $\beta$ -эндорфина, как и динорфина А, перед воздействием стрессового фактора ослабляет угнетающие эффекты стресса на образование реактивных радикалов кислорода. В то же время необходимо отметить, что низкая доза  $\beta$ -эндорфина, сопоставимая с концентрацией пептида в периферической крови при стрессе оказывает самостоятельное стимулирующее влияние

на микробицидный потенциал клеток. Динорфин А в низкой дозе так же усиливал интенсивность респираторного взрыва, однако, его эффект был менее выраженным, нежели у  $\beta$ -эндорфина.

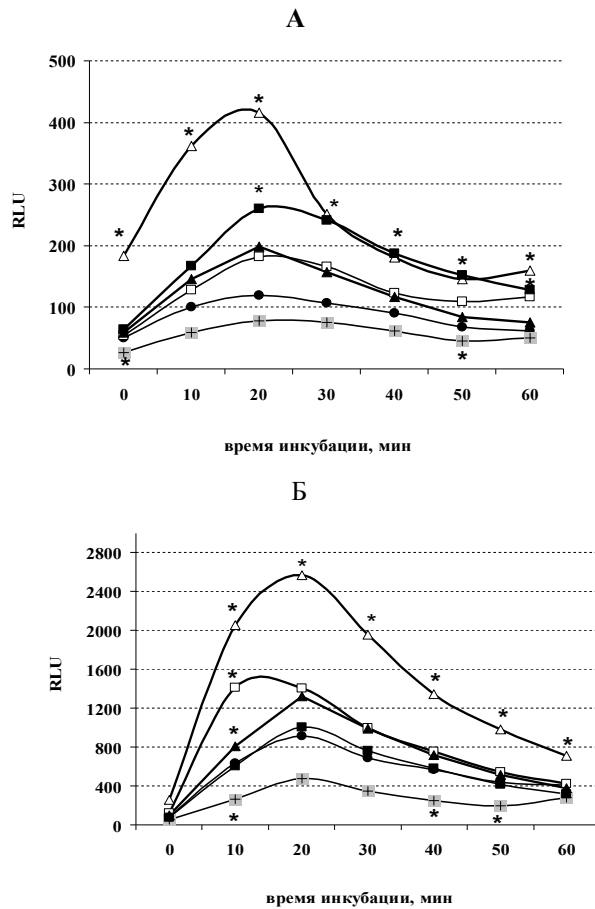


Рис. 1. Влияние  $\beta$ -эндорфина и иммобилизационного стресса на спонтанную (А) и стимулированную (Б) продукцию активных форм кислорода перитонеальными лейкоцитами мыши ( $n = 9$ ).

По оси ординат: относительные единицы люминисценции (RLU). По оси абсцисс: время наблюдения (мин); \* –  $p \leq 0.05$  по LSD-критерию к контрольной группе. Группы: ● – контроль, + – иммобилизация, □ –  $\beta$ -эндорфин 100 мкг/кг, Δ –  $\beta$ -эндорфин 0.0005 мкг/кг, ■ –  $\beta$ -эндорфин 100 мкг/кг + иммобилизация, ▲ –  $\beta$ -эндорфин 0.0005 мкг/кг + иммобилизация

Спонтанная и стимулированная продукция IL-1 $\beta$  на фоне стресса снижалась (табл. 1, 2). Во всех группах животных, получавших  $\beta$ -эндорфин, спонтанная продукция IL-1 $\beta$  также была снижена по сравнению с контрольными, но не стрессированными животными. В стимулированных культурах предварительное введение животным перед иммобилизацией  $\beta$ -эндорфина в дозе 100 мкг/кг эффект стресса нивелировало, в то время как введение низкой дозы  $\beta$ -эндорфина (0.0005 мкг/кг) - приводило к еще более выраженному снижению уровней

IL-1 $\beta$ . При стрессе на фоне введения динорфина А уровни спонтанной продукции IL-1 $\beta$  оставались низкими по отношению к животным контрольной группы, и от группы животных, подвергнутых стрессу, статистически значимых отличий не выявлено. К угнетению спонтанной продукции IL-1 $\beta$  приводило изолированное введение динорфина А в высокой дозе. Стимулированная продукция IL-1 $\beta$  угнеталась в группе животных, подвергнутых стрессу на фоне высокой дозы динорфина А, по отношению к группе контроля, но не стрессированным животным. Изолированное введение динорфина А на стимулированную продукцию IL-1 $\beta$  не влияло.

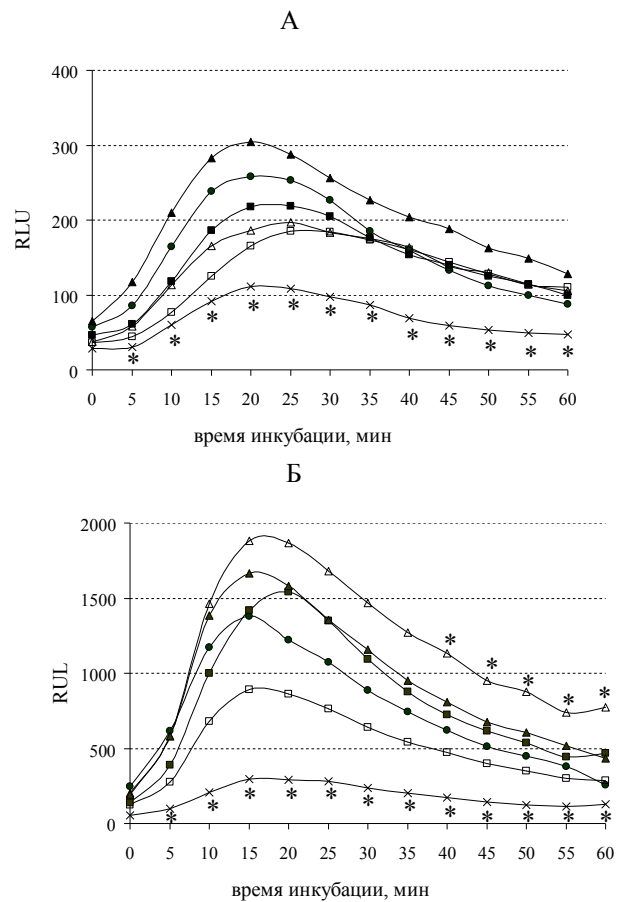


Рис. 2. Влияние динорфина А и иммобилизационного стресса на спонтанную (А) и стимулированную (Б) продукцию активных форм кислорода перитонеальными лейкоцитами мыши ( $n = 9$ ).

По оси ординат: относительные единицы люминисценции (RLU). По оси абсцисс: время наблюдения (мин); \* –  $p \leq 0.05$  по LSD-критерию к контрольной группе. Группы: ● – контроль, × – иммобилизация, □ – динорфина А 1 мкг/кг, Δ – динорфина А 0.0001 мкг/кг, ■ – динорфина А 1 мкг/кг + иммобилизация, ▲ – динорфина А 0.0001 мкг/кг + иммобилизация

Продукция супрессорного цитокина IL-10 в спонтанных клеточных культурах иммобилизиро-

ванных животных статистически значимо не отличалась от контроля. В то же время у всех мышей,

которые получали  $\beta$ -эндорфин, наблюдалось выраженное снижение спонтанной продукции ИЛ-10.

Таблица 1

**Влияние динорфина А на фоне иммобилизационного стресса на спонтанную и стимулированную продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 перитонеальными лейкоцитами мыши (n=8)**

Группа	Условия культивирования	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Контроль	Без индуктора	140.78 $\pm$ 45.52	126.09 $\pm$ 32.59
	Зимозан	262.84 $\pm$ 60.05	207.24 $\pm$ 52.85
Стресс	Без индуктора	29.44 $\pm$ 12.40*	146.19 $\pm$ 36.95
	Зимозан	137.08 $\pm$ 15.14*	292.31 $\pm$ 64.69
Ддинорфин А 1 мкг/кг	Без индуктора	55.76 $\pm$ 8.22*	37.65 $\pm$ 13.33*
	Зимозан	148.82 $\pm$ 43.73	87.65 $\pm$ 18.27*
Динорфин А 0,0001 мкг/кг	Без индуктора	95.71 $\pm$ 16.26	61.99 $\pm$ 12.20
	Зимозан	187.92 $\pm$ 35.99	220.25 $\pm$ 68.33
Стресс + динорфин А 1 мкг/кг	Без индуктора	49.11 $\pm$ 11.28*	78.44 $\pm$ 13.80
	Зимозан	106.18 $\pm$ 7.36*	117.99 $\pm$ 22.94
Стресс + динорфин А 0,0001 мкг/кг	Без индуктора	62.57 $\pm$ 7.42*	64.75 $\pm$ 12.81
	Зимозан	165.79 $\pm$ 19.74	165.47 $\pm$ 51.07

Примечание. \* – < 0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2

**Влияние  $\beta$ -эндорфина на фоне иммобилизационного стресса на спонтанную и стимулированную продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 перитонеальными лейкоцитами мыши (n=8)**

Группа	Условия культивирования	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Контроль	Без индуктора	159.69 $\pm$ 47.12	170.53 $\pm$ 43.10
	Зимозан	339.93 $\pm$ 49.20	289.50 $\pm$ 49.63
Стресс	Без индуктора	46.62 $\pm$ 16.80*	142.58 $\pm$ 34.27
	Зимозан	219.83 $\pm$ 15.12*	274.55 $\pm$ 40.28
$\beta$ -эндорфин 1 мкг/кг	Без индуктора	59.86 $\pm$ 15.16*	62.19 $\pm$ 8.34*
	Зимозан	252.46 $\pm$ 37.92	250.85 $\pm$ 66.70
$\beta$ -эндорфин 0,0001 мкг/кг	Без индуктора	40.51 $\pm$ 1.63*	62.05 $\pm$ 5.01*
	Зимозан	270.08 $\pm$ 63.12	490.47 $\pm$ 109.65*
Стресс + $\beta$ - эндорфин 1 мкг/кг	Без индуктора	55.15 $\pm$ 12.96*	80.31 $\pm$ 5.33*
	Зимозан	294.59 $\pm$ 19.24	323.80 $\pm$ 78.62
Стресс + $\beta$ - эндорфин 0,0001 мкг/кг	Без индуктора	34.10 $\pm$ 7.91*	65.67 $\pm$ 2.62*
	Зимозан	91.56 $\pm$ 7.14*#	84.49 $\pm$ 10.36*

Примечание. \* – < 0,05 по сравнению с контролем.

Интересные результаты в отношении продукции ИЛ-10 были получены в условиях стимуляции клеток ОЗ. Иммобилизация не оказывала статистически значимого эффекта на уровни ИЛ-10 в супернатантах активированных клеток. Введение животным только  $\beta$ -эндорфина в дозе 0.0005 мкг/кг приводило к статистически значимому повышению уровня ИЛ-10 в супернатантах клеточных культур. А у мышей 6-й группы, которым вводили пептид в дозе 0.0005 мкг/кг с последующей иммобилизацией, наблюдалось выраженное угнетение секреции ИЛ-10 как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с животными 4-й группы. Высокая доза  $\beta$ -эндорфина (100 мкг/кг) на стимулированную продукцию ИЛ-10 влияния не оказывала. Динорфин А при введении в дозе 1

мкг/кг угнетал продукцию ИЛ-10 как в спонтанных, так и в стимулированных культурах, введение животным динорфина А на фоне стресса на продукцию ИЛ-10 не влияло.

### Заключение

Таким образом, опиоидные пептиды модулируют эффекты стресса, однако направленность воздействия зависит как от вводимой дозы, так и наличия дополнительного активационного стимула. Наиболее выраженный модулирующий эффект на фоне стресса оказывал  $\beta$ -эндорфин в низкой дозе (0.0005 мкг/кг), сопоставимой с физиологическими концентрациями  $\beta$ -эндорфина при стрессе. С определенной долей уверенности можно утверждать, что в общем  $\beta$ -эндорфин и динорфин А

действуют на функциональную активность перитонеальных макрофагов однонаправленно – продукцию кислородных радикалов опиоидные пептиды стимулируют ( $\beta$ -эндорфин несколько сильнее), а секрецию цитокинов как про- (IL-1 $\beta$ ), так и противовоспалительных (IL-10), преимущественно угнетают, несмотря на то, что взаимодействуют с различными типами опиатных рецепторов и оказывают эффекты различной направленности на поведение и эмоциональное состояние [Bali, Randhawa, Jaggi, 2016]. Исключением является физиологическая доза  $\beta$ -эндорфина 0.0005 мкг/кг, которая оказывала стимулирующий эффект на продукцию IL-10, что может объясняться особенностями взаимодействия пептида с  $\mu$ ,  $\delta$  - опиоидными рецепторами [Smith, 2008], а также регуляцией  $\beta$ -эндорфином секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси при стрессе [O'Connor, O'Halloran, Shanahan, 2000; Bilkei-Gorzo et al., 2008]. Все опиоидные пептиды перекрестно взаимодействуют с различными типами опиатных рецепторов, с той лишь разницей, что эндогенные опиоиды имеют повышенную аффинность к определенному типу рецептора, а синтетические агонисты связываются в большей степени беспорядочно [Wu et al., 2012]. Ранее нами было показано, что данная доза стимулирует антителогенез, пролиферацию и продукцию IL-4 у мышей [Гейн и др., 2011]. При развитии общего адаптационного синдрома  $\beta$ -эндорфин и динорфин А оказывают тормозящее действие на гипоталамо-гипофизарную ось, угнетая секрецию КРФ в гипоталамусе через налоксонзависимый механизм [O'Connor, O'Halloran, Shanahan, 2000]. Кроме того,  $\beta$ -эндорфин и динорфин А могут оказывать прямое действие на кору надпочечников, и направленность их эффектов зависит от экспрессии того или иного типа рецептора. Показано, что у животных, дефицитных по  $\beta$ -эндорфину, увеличено содержание АКГГ и кортикостерона в ответ на липополисахарид [Refojo et al., 2002]. У нокаутированных по  $\beta$ -эндорфину и динорфину мышей пик секреции кортикостерона при стрессе снижался, но более выражено у животных, нокаутированных по  $\beta$ -эндорфину [Bilkei-Gorzo et al., 2008]. У нестрессированных животных, по нашим данным,  $\beta$ -эндорфин в широком диапазоне доз на уровень кортикостерона в плазме крови влияния не оказывает [Баева, Гейн, 2018].

Работа выполнена в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № 01201353248.

### Библиографический список

Баева Т.А., Гейн С.В. Временной фактор в регуля-

ции цитокиновой секреции у мышей бета-эндорфином // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62, № 1. С. 47–53.

Гейн С.В., Баева Т.А. Эндогенные опиоидные пептиды в регуляции функций клеток врожденного иммунитета // Биохимия. 2011. Т. 76, № 3. С. 379–390.

Гейн С.В., Баева Т.А., Небогатиков В.О. Влияние  $\beta$ -эндорфина на продукцию *in vivo* активных форм кислорода IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-10 перитонеальными макрофагами мышей // Доклады Академии наук. 2016. Т. 469, № 6. С. 749–752.

Гейн С.В. и др. Участие каппа-опиатных рецепторов в регуляции пролиферативной и секреторной активности мышечных спленоцитов *in vivo* // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2010. Вып. 1. С. 73–76.

Гейн С.В. и др. Влияние бета-эндорфина на антителогенез, пролиферацию и секрецию T $\chi$ 1/T $\chi$ 2-цитокинов *in vivo* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 152, № 4. С. 526–529.

Кондратьева И.А., Ярилин А.А. Практикум по иммунологии. М.: Академия, 2004. 272 с.

Bali A., Randhawa P.K., Jaggi A.S. Stress and opioids: Role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2015. Vol. 51. P. 138–150.

Bilkei-Gorzo A. et al. Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system // Psychoneuroendocrinology. 2008. Vol. 33, № 4. P. 425–436.

Bodnar R. Endogenous opiates and behavior: 2016 // Peptides. 2018. Vol. 101. P. 167–212.

O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia // Oxford J. Medicine. 2000. Vol. 93. P. 323–333.

Peijie C. et al. Heavy load exercise induced dysfunction of immunity and neuroendocrine responses in rats // Life Sciences. 2003. Vol. 72, № 20. P. 2255–2262.

Refojo D. et al. Increased splenocyte proliferative response and cytokine production in beta-endorphin-deficient mice // Neuroimmunol. 2002. Vol. 131. P. 126–134.

Sitte N. et al. Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation *in vivo* // J. Neuroimmunol. 2007. Vol. 183. P. 133–145.

- Smith M.E. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis // *Brain Behav Immun.* 2008. Vol. 22. P. 3–14.
- Wu H. et al. Structure of the human  $\kappa$ -opioid receptor in complex with JDTic // *Nature.* 2012. Vol. 485. P. 327–332.

### References

- Baeva T.A., Gein S.V. [The time factor in beta-endorphin regulation of cytokine secretion in mice]. *Patologičeskaja fiziologija i eksperimental'naja terapija.* V. 62, N 1 (2018): pp. 47-53. (In Russ.).
- Gein S.V., Baeva T.A. [Endogenous opioip peptides in regulation of innate immunity cell functions]. *Biochimija.* V. 76, N 3 (2011): pp. 379-390. (In Russ.).
- Gein S.V., Baeva T.A., Maerova E.D., Tendrykova S.P. [The role of kappa-opiate receptors in regulation of proliferative and secretory mice splenocytes activity in vivo]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija.* Iss. 1 (2010): pp. 73-76. (In Russ.).
- Gein S.V., Baeva T.A., Nebogatikov V.O. [Effects of  $\beta$ -endorphin on the production of reactive oxygen species, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-10 by murine peritoneal macrophages in vivo]. *Doklady Akademii nauk.* V. 469, № 6 (2016): pp. 749-752. (In Russ.).
- Gein S.V., Baeva T.A., Nebogatikov V.O., Tendryakova S.P. [Beta-endorphin effects on antibody production, proliferation, and secretion of Th1/Th2 cytokines in vivo]. *Bjulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* V. 152, N 5 (2011): pp. 526-529. (In Russ.).
- Kondrateva I.A., Yarilin A.A. *Praktikum po immunologii* [Immunology practicum]. Moscow, Academija Publ., 2004. 272 p. (In Russ.).
- Bali A., Randhawa P.K., Jaggi A.S. Stress and opioids: Role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* V. 51 (2015): pp. 138-150.
- Bilkei-Gorzo A., Racz I., Michel K., Mauer D., Zimmer A., Klingmüller D., Zimmer A. Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system. *Psychoneuroendocrinology.* V. 33, N 4 (2008): pp. 425-436.
- Bodnar R. Endogenous opiates and behavior: 2016. *Peptides.* V. 101 (2018): pp. 167-212.
- O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *Oxford J. Medicine.* V. 93 (2000): pp. 323-333.
- Peijie C., Hongwu L., Fengpeng X., Jie R., Jie Z. Heavy load exercise induced dysfunction of immunity and neuroendocrine responses in rats. *Life Sciences.* V. 72, N 20 (2003): pp. 2255-2262.
- Refojo D., Kovalovsky D., Young J.I., Rubinstein M., Holsboer F., Reul J., Low M.J., Arzt E. J. Increased splenocyte proliferative response and cytokine production in beta-endorphin-deficient mice. *Neuroimmunol.* V. 131 (2002): pp. 126-134.
- Sitte N., Busch M., Mousa S.A., Labuz D., Rittner H., Gore C., Krause H., Stein C., Schäfer M. Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation in vivo. *J. Neuroimmunol.* V. 183 (2007): pp. 133-145.
- Smith M.E. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Brain Behav Immun.* V. 22 (2008): pp. 3-14.
- Wu H., Wacker D., Mileni M., Katritch V., Han G.W., Vardy E., Liu W., Thompson A. A., Huang X.-P., Carroll F.I., Mascarella S.W., Westkaemper R.B., Mosier P.D., Roth B.L., Cherezov V., Stevens R.C. Structure of the human  $\kappa$ -opioid receptor in complex with JDTic. *Nature,* V. 485 (2012): pp. 327-332.

Поступила в редакцию 21.01.2019

### Об авторах

Гейн Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе  
Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» - филиал ПФИЦ УрО РАН

### About the authors

Gein Sergey Vladimirovich doctor of medicine, professor, deputy director for research  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS.  
ORCID: 0000-0002-0799-3397

**ORCID:** 0000-0002-0799-3397  
614081, Пермь, ул. Голева, 13; gein@iegm.ru;  
(342) 2108759

профессор кафедры микробиологии и иммуно-  
логии  
ФГБОУВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Баева Татьяна Александровна, кандидат  
биологических наук, научный сотрудник  
лаборатории биохимии развития микроорганизмов  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
УрО РАН» - филиал ПФИЦ УрО РАН  
614081, Пермь, ул. Голева, 13

13, Golev str., Perm, Russia, 614081;  
gein@iegm.ru; (342) 2108759

professor of the Department of microbiology and  
immunology  
Perm State University  
15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

Baeva Tatyana Alexandrovna, candidate of  
biology, recercher of the laboratory of biochemistry  
of development of microorganisms  
Institute of Ecology and Genetics of Microorgan-  
ism UB RAS.  
13, Golev str., Perm, Russia, 614081

#### **Информация для цитирования:**

Гейн С.В., Баева Т.А. Опиоидные пептиды в регуляции секреторной активности макрофагов перитонеальной полости мышей при стрессе // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019. Вып. 1. С. 109–115. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-109-115.

Gein S.V., Baeva T.A. [Opioid peptides in regulation of the secretory activity of mause peritoneal macrophages under the stress]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 1 (2019): pp. 109-115. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-109-115.

