

**ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНОВ-1,2 НА ОСОБЕННОСТИ
ПОГЛОЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ Т- И В-ЛИМФОЦИТАМИ *IN VIVO***

Гейн С. В.^{1,2},

Кадочникова Я. А.¹

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал ПФИЦ УрО РАН,
Пермь, Россия.

² Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия.

**INFLUENCE OF ENDOMORPHINS-1,2 ON THE GLUCOSE UPTAKE BY
T- AND B-LYMPHOCYTES *IN VIVO***

Gein S. V. ^{1,2},

Kadochnikova Y. A. ¹

¹ Institute of ecology and genetics of microorganisms - Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia.

² Perm State University, Perm, Russia.

Резюме

Основным способом лечения болевого синдрома является применение морфина и его аналогов, обладающих широким спектром побочных эффектов. В связи с этим, многие современные исследования направлены на поиск более безопасных анальгезирующих соединений. В настоящее время, среди аналогов морфина большое внимание уделяется эндогенным опиоидным пептидам, которые вместе с анальгетическим эффектом, обладают выраженными иммунорегуляторными свойствами. В настоящее время известно, что функциональная активность иммунных клеток обеспечивается метаболизмом. Данный процесс снабжает клетки энергией, необходимой для активации, дифференцировки, пролиферации, апоптоза и др. Ключевую роль в обеспечении функций иммунных клеток играет метаболизм глюкозы. Цель настоящей работы - оценить влияние эндоморфинов-1,2 на особенности поглощения глюкозы Т- и В-лимфоцитами *in vivo*. Объектом исследования являлись белые мыши самцы, пептиды вводились мышам внутрибрюшинно в дозе 100 мкг/кг, поглощение глюкозы клетками оценивали с использованием флуоресцентных аналогов глюкозы (2-NBDG). Установлено, что эндоморфин-1 не влиял на интенсивность потребления глюкозы как в Т-, так и в В-клетках. Введение животным эндоморфина-2, напротив, приводило к существенному усилению поглощения глюкозы в Т-лимфоцитах. При этом уровень потребления глюкозы в В-клетках после введения эндоморфина-2 значительно не изменялся. При исследовании двух субпопуляций Т-лимфоцитов было отмечено, что эндоморфин-2 приводит к увеличению потребления глюкозы как в CD4⁺, так и в CD4⁻ Т-клетках. Введение эндоморфина-1 не оказало существенного влияния на уровень поглощения этого субстрата в обеих субпопуляциях Т-лимфоцитов. Пролиферирующие В-лимфоциты, в отличие от покоящихся клеток, после введения эндоморфина-2 усиливали потребление глюкозы в присутствии LPS. Оба эндоморфина на потребление глюкозы в пролиферирующих CD4⁺ и CD4⁻ Т-клетках существенного влияния не оказали.

Таким образом, эндоморфин-1, в отличие от эндоморфина-2, не оказывает существенного влияния на метаболизм глюкозы в Т- и В-клетках. Принимая во внимание роль гликолиза в функционировании иммунных клеток и реализации воспаления, можно заключить, что применение эндоморфина-1 может быть сопряжено с меньшим риском возникновения побочных эффектов, связанных с иммунной системой.

Ключевые слова: эндоморфины, глюкоза, лимфоциты, опиоидные рецепторы.

Abstract

The main method of treating pain syndrome is the use of morphine and its analogues, which have a wide range of side effects. In this regard, many modern studies are aimed at finding safer analgesic compounds. Currently, among morphine analogues, much attention is paid to endogenous opioid peptides, which, along with an analgesic effect, have pronounced immunoregulatory properties. It is now known that the functional activity of immune cells is ensured by metabolism. This process supplies cells with the energy necessary for activation, differentiation, proliferation, apoptosis, etc. Glucose metabolism plays a key role in ensuring the functions of immune cells. The aim of this work is to evaluate the effect of endomorphins-1,2 on the characteristics of glucose uptake by T- and B-lymphocytes in vivo. The subjects of the study were white male mice, peptides were administered to mice intraperitoneally at a dose of 100 µg/kg, and glucose uptake by cells was assessed using fluorescent analogues of glucose (2-NBDG). It was found that endomorphin-1 did not affect at the intensity of glucose consumption in both T and B cells. Administration of endomorphin-2, on the contrary, led to a significant increase in glucose uptake in T lymphocytes. However, the level of glucose consumption in B cells after administration of endomorphin-2 did not change significantly. In a study of two subsets of T lymphocytes was noted that endomorphin-2 leads to an increase in glucose uptake in both CD4⁺ and CD4⁻ T cells. Administration of endomorphin-1 had no significant effect on the level of uptake of this substrate in both subsets of T lymphocytes. Proliferating B lymphocytes increased glucose consumption in the presence of LPS after administration of endomorphin-2. Both endomorphins did not have a significant effect on glucose consumption in proliferating CD4⁺ and CD4⁻ T cells.

Thus, endomorphin-1, unlike endomorphin-2, does not have a significant effect on glucose metabolism in T and B cells. Taking into account the role of glycolysis in the functioning of immune cells and inflammation, it can be concluded that the use of endomorphin-1 may be associated with a lower risk of immune system-related side effects.

Keywords: endomorphins, glucose, lymphocytes, opioid receptors .

1 Введение

Важной проблемой и предметом интенсивных исследований в современной медицине остается терапия боли [5, 10]. В настоящий момент основным способом лечения боли является введение пациентам морфина и его аналогов. Тем не менее, продолжительное применение морфина может привести к развитию как физической, так и психологической зависимости, являющейся серьезным препятствием на пути обеспечения обезболивания [9, 12, 14]. Помимо этого, побочным эффектом применения морфина является подавление иммунного ответа и, следовательно, повышение уязвимости к инфекциям [11, 12]. В связи с этим, многие современные исследования направлены на поиск более безопасных анальгезирующих соединений.

Среди аналогов морфина большое внимание уделяется соединениям эндогенного происхождения – эндогенным опиоидным пептидам. Эти вещества проявляют анальгетическую активность, связываясь с опиоидными рецепторами, широко распространенными в центральной нервной системе. Эндоморфины относятся к семейству эндогенных опиоидных пептидов и представляют собой тетрапептиды, являющиеся высокоаффинными селективными агонистами μ -рецептора. Благодаря своей структуре эндоморфины представляют собой потенциальный заменитель низкомолекулярных опиатов [8]. Данные соединения действуют подобно морфину, но, предположительно, подавляют боль без некоторых нежелательных побочных эффектов (таких как толерантность и зависимость), вызываемых растительными опиатами [7]. Благодаря этому, в литературе эндоморфины рассматривают как перспективные соединения для терапии боли [6, 8, 15].

Хотя применение эндоморфинов позволяет избежать многих нежелательных эффектов, связанных с приемом опиатов, последние исследования указывают на то, что данные соединения могут оказывать иммуномодулирующий эффект на организм [13]. Так, показано, что эндоморфины-1,2 угнетают продукцию кислородных радикалов в лейкоцитах периферической крови и перитонеальных макрофагах, а также увеличивают поглотительную активность нейтрофилов, моноцитов и лейкоцитов периферической крови *in vitro* [2]. Кроме того, данные пептиды стимулируют продукцию IL-1 β в спонтанных культурах мононуклеаров периферической крови и снижают выработку IL-10 в стимулированных клетках [3]. Наконец, эндоморфины-1,2 существенно усиливают антителогенез селезенки и повышают продукцию IL-17 *in vivo*, а также усиливают апоптоз CD8⁺ Т-лимфоцитов *in vitro* [4]. Несмотря на то, что в литературе представлено мало информации об исследовании иммунорегуляторных эффектов эндоморфинов, статей, посвященных изучению влияния данных пептидов на Т- и В-лимфоциты, практически нет.

В настоящий момент общепризнано, что функциональная активность иммунных клеток обеспечивается метаболизмом. Данный процесс снабжает клетки энергией, необходимой для активации, дифференцировки,

45 пролиферации, апоптоза и др. Ключевую роль в обеспечении функций
46 иммунных клеток играет метаболизм глюкозы [1]. Поскольку изменения
47 метаболического статуса клеток тесно связано с иммунными процессами, в
48 настоящей статье будет рассмотрено, как иммуномодулирующее воздействие
49 эндоморфинов способно влиять на изменение поглощения глюкозы
50 лимфоцитами.

51 Цель настоящей работы - оценить влияние эндоморфинов-1,2 на
52 особенности поглощения глюкозы Т- и В-лимфоцитами *in vivo*.

53 2 Материалы и методы

54 Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных,
55 соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ,
56 принципам Базельской декларации и рекомендациям локального
57 биоэтического комитета Института экологии и генетики микроорганизмов –
58 филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО
59 РАН (Пермь), IRB00010009.

60 Для изучения влияния эндоморфинов на метаболизм лимфоцитов
61 животные были разделены на 3 группы: 1) контрольные мыши, которым был
62 введен 0,9 % раствор NaCl; 2) и 3) мыши, которым были введены эндоморфин-
63 1 и эндоморфин-2 («Sigma», США), соответственно. Пептиды вводились
64 мышам внутривенно в дозе 100 мкг/кг. Через час после введения пептида,
65 животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным
66 наркозом. Выделенные селезенки гомогенизировали в 4 мл раствора Хенкса
67 («Биолот», Россия), после чего спленоциты центрифугировали 10 мин при
68 300g. К полученному осадку добавляли 1 мл полной питательной среды,
69 которую готовили на основе среды RPMI 1640 («Gibco», Великобритания) с
70 добавлением 10 мМ HEPES («Sigma», США), 2мМ Glutamax («Sigma-Aldrich»,
71 США), 100 ед./мл гентамицина («BioChemica», Германия), 20%
72 эмбриональной телячьей сыворотки («Capricorn scientific», Германия) и 10 μМ
73 2-меркаптоэтанола («Gibco», США)).

74 Спленоциты культивировали в 24-луночных плоскодонных планшетах
75 («Orange Scientific», Бельгия) в течение 96 часов при 37°C в концентрации
76 2×10^6 клеток в 1 мл полной питательной среды. В качестве индуктора Т-
77 лимфоцитов использовали конканавалин А (Concanavalin A (ConA), «MP
78 Biomedicals», Франция) в концентрации 10 мкг/мл. В-лимфоциты
79 стимулировали липополисахаридом (Lipopolysaccharide (LPS), «Serva»,
80 Франция) в концентрации 10 мкг/мл. По окончании инкубации производили
81 сбор культур в эппендорфы. Образцы центрифугировали (1000g, 3 мин) при
82 комнатной температуре и ресуспендировали в фосфатно-солевом буферном
83 растворе Дульбекко (Dulbecco's phosphate buffered saline – DPBS; «Gibco»,
84 США) содержащем 0,5М этилендиаминтетрауксусной кислоты.

85 Анализ проводили на проточном цитофлюориметре CytoFLEX S
86 (Beckman Coulter, США). Жизнеспособные клетки определяли по отсутствию
87 окрашивания 7-AAD (Beckman Coulter, США). При определении фенотипа
88 клеток использовали анти-CD3-APC/Cy7, анти-CD19-APC и анти-CD4-PE

89 антитела (BioLegend, США). Определяли Т-лимфоциты (CD3⁺), CD4⁺ Т-
90 клетки (CD3⁺CD4⁺), CD4⁻ Т-клетки (CD3⁺CD4⁻) и В-лимфоциты (CD19⁺).

91 Поглощение глюкозы клетками оценивали с использованием
92 флуоресцентных аналогов глюкозы (2-NBDG). Клетки, окрашенные
93 поверхностными антителами, инкубировали в среде, содержащей 80 мкМ 2-
94 NBDG (Abscam, Великобритания) при 37°C в течение 15 мин. Затем двукратно
95 вносили DPBS, содержащий 1 % бычьего сывороточного альбумина (Bovine
96 Serum Albumin – BSA; Sigma-Aldrich, США), и осаждали клетки
97 центрифугированием (1000g, 3 мин). Образцы ресуспендировали в 100 мкл
98 DPBS и инкубировали в течение 5 мин при температуре +4°C перед
99 цитометрическим анализом.

100 Статистический анализ данных осуществляли в программе FlowJo v10.0
101 (FlowJo LLC, США) с использованием t-критерия Уэлча.

102 3 Результаты

103 Анализ влияния эндоморфинов на потребление глюкозы в популяциях
104 Т- и В-лимфоцитов мыши (рис. 1А, Б) показал следующее. Эндоморфин-1 не
105 влиял на интенсивность потребления глюкозы как в Т-, так и в В-клетках.
106 Введение животным эндоморфина-2, напротив, приводило к существенному
107 усилению поглощения глюкозы в Т-лимфоцитах. При этом уровень
108 потребления глюкозы в В-клетках после введения эндоморфина-2 значительно
109 не изменялся.

110 При исследовании двух субпопуляций Т-лимфоцитов было отмечено,
111 что эндоморфин-2 приводит к увеличению потребления глюкозы как в CD4⁺,
112 так и в CD4⁻ Т-клетках (рис. 2А, Б). Введение эндоморфина-1 не оказало
113 существенного влияния на уровень поглощения этого субстрата в обеих
114 субпопуляциях Т-лимфоцитов.

115 Пролиферирующие В-лимфоциты, в отличие от покоящихся клеток,
116 после введения эндоморфина-2 усиливали потребление глюкозы в
117 присутствии LPS. Т-клетки, стимулированные ConA, напротив, не отличались
118 по потреблению глюкозы у контрольных мышей и мышей с инъекцией
119 эндоморфинов (рисунок 3А).

120 При оценке влияния эндоморфинов на стимулированные ConA
121 культуры Т-лимфоцитов было установлено, что оба эндоморфина не оказали
122 существенного влияния на потребление глюкозы в пролиферирующих CD4⁺ и
123 CD4⁻ Т-клетках (рисунок 4 А, Б).

124 4 Обсуждение результатов

125 Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что
126 эффект двух пептидов на метаболизм клеток адаптивного иммунитета
127 проявлялся неодинаково. Эндоморфин-1 на потребление глюкозы
128 существенного влияния не оказал. В то время как введение эндоморфина-2
129 существенно усиливало метаболизм глюкозы в покоящихся Т-лимфоцитах, а
130 также LPS индуцированных В-лимфоцитах. Усиление метаболизма глюкозы в
131 Т- и В-клетках нередко связывают с процессом активации и с усилением
132 воспаления. Так, повышенное потребление глюкозы необходимо для синтеза

133 провоспалительных цитокинов, продукции антител, и т.д. Таким образом,
134 можно предположить, что эндоморфин-2, усиливая метаболизм глюкозы,
135 может способствовать приобретению клетками более провоспалительного
136 фенотипа. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами. Так,
137 нами было показано, что эндоморфины-1,2 стимулируют синтез
138 провоспалительных цитокинов IL-1 β в спонтанных культурах мононуклеаров
139 периферической крови и IL-17 спленоцитами. При этом продукция IL-10 в
140 стимулированных культурах мононуклеаров периферической крови под
141 действием эндоморфинов снижалась. Так же эндоморфины существенно
142 усиливали антителогенез селезенки [3]. При этом эффект эндоморфина-2 во
143 всех проведенных экспериментах проявлял свои эффекты более выражено, по
144 сравнению с эндоморфином-1.

145 Возможно, эндоморфин-2 в большей мере оказывает провоспалительное
146 действие на адаптивный иммунитет по той причине, что данный пептид
147 способен стимулировать T- и B-клеточный метаболизм.

148 Таким образом, из вышесказанного следует, что если рассматривать
149 эндоморфины, как перспективные соединения, применяемые в терапии боли,
150 необходимо учитывать их иммуномодулирующее воздействие на организм.
151 Настоящее исследование показало, что эндоморфин-1, в отличие от
152 эндоморфина-2, не оказывает существенного влияния на метаболизм глюкозы
153 в T- и B-клетках. Принимая во внимание роль гликолиза в функционировании
154 иммунных клеток и реализации воспаления, можно заключить, что
155 применение эндоморфина-1 может быть сопряжено с меньшим риском
156 возникновения побочных эффектов, связанных с иммунной системой.

157 Исследования проведены в рамках государственного задания, номер
158 государственной регистрации темы 124021900006-5.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Влияние эндоморфинов-1,2 на потребление глюкозы в популяциях Т-лимфоцитов (А) и В-лимфоцитов (Б) мыши. Здесь и далее: горизонтальные линии внутри прямоугольников (медианы), интерквартильные размахи (прямоугольники) и 10-90% перцентили (вертикальные отрезки). * – $p < 0,05$. MFI (Mean Fluorescence Intensity) – средняя интенсивность флуоресценции. К – контроль, Э1 – эндоморфин-1, Э2 – эндоморфин-2.

Figure 1. Effect of endomorphins-1, 2 on glucose uptake in populations of mouse T-lymphocytes (A) and B-lymphocytes (B). Here and below: horizontal lines inside rectangles (medians), interquartile ranges (rectangles) and 10-90% percentiles (vertical segments). * – $p < 0.05$. MFI (Mean Fluorescence Intensity) – average fluorescence intensity. К – control, E1 – endomorphin-1, E2 – endomorphin-2.

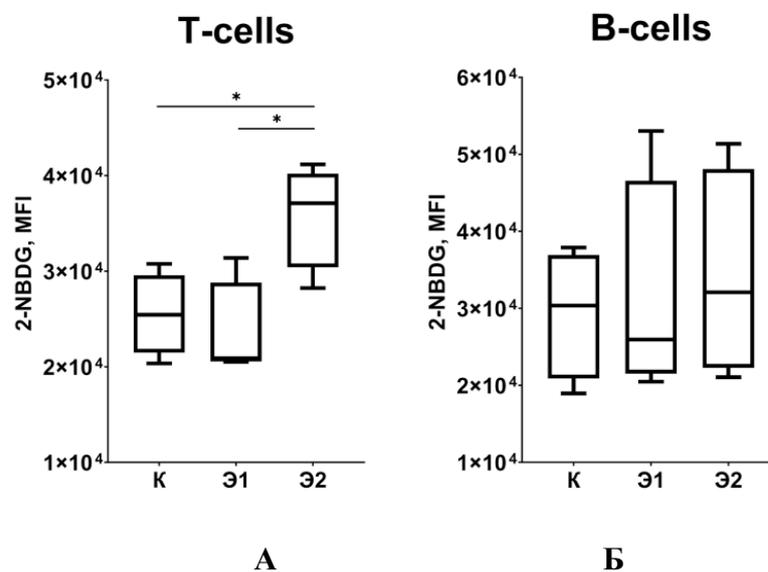


Рисунок 2. Влияние эндоморфинов-1,2 на потребление глюкозы CD4⁺ (А) и CD4⁻ Т-лимфоцитами (Б) мыши.

Figure 2. Effect of endomorphins-1, 2 on glucose uptake by mouse CD4⁺ (A) and CD4⁻ T-lymphocytes (B).

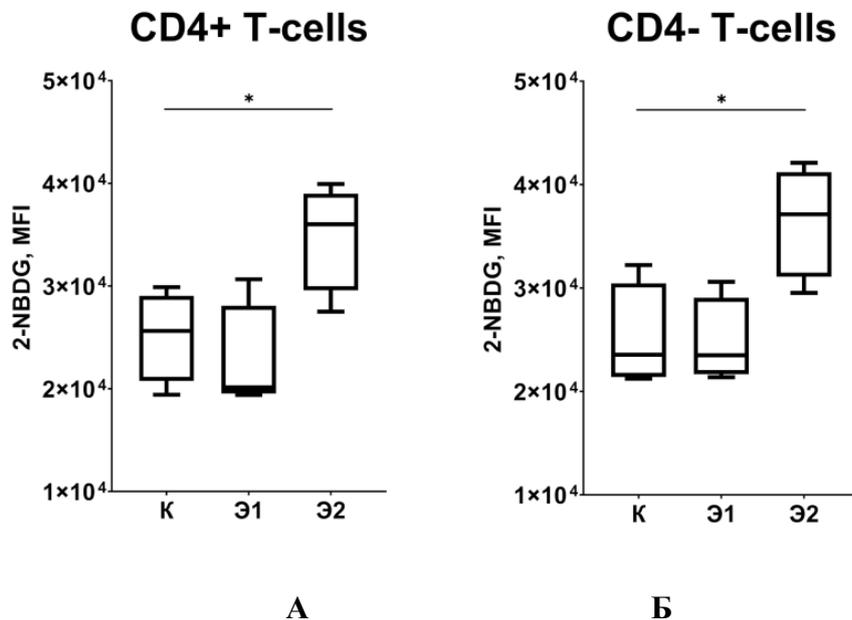


Рисунок 3. Влияние эндоморфинов-1,2 на потребление глюкозы в Т-лимфоцитах, стимулированных конканавалином А (А) и В-лимфоцитах, стимулированных LPS (Б).

Figure 3. Effect of endomorphins-1, 2 on glucose uptake in T lymphocytes stimulated with Con A (A) and B lymphocytes stimulated with LPS (B).

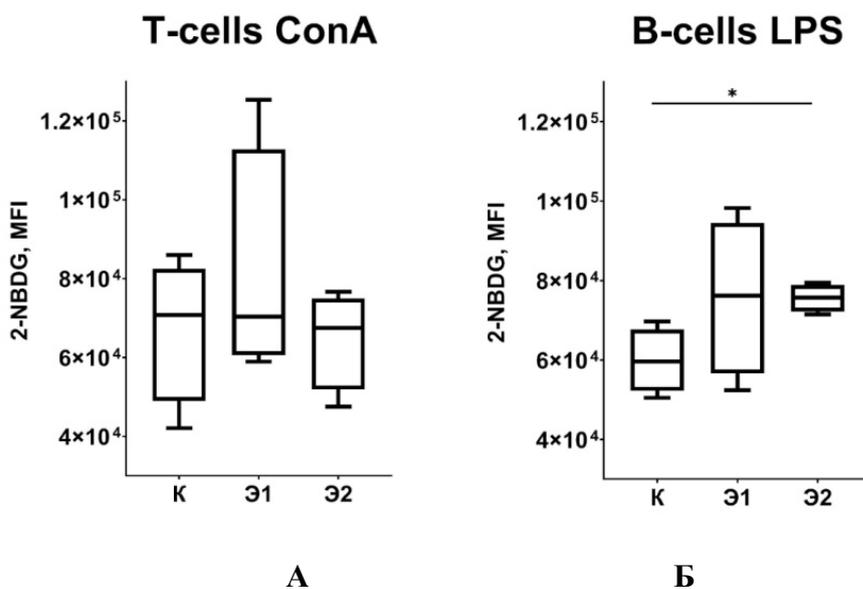
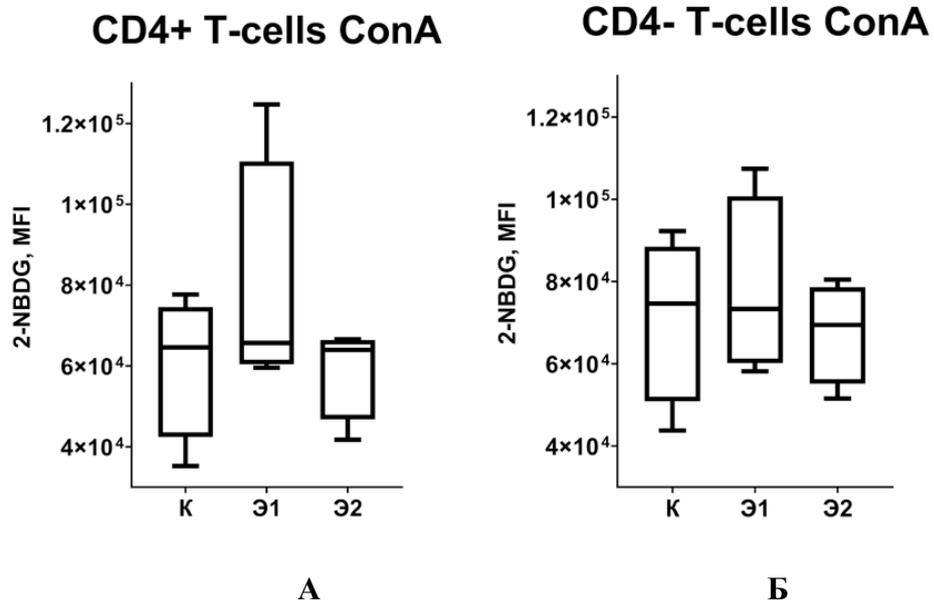


Рисунок 4. Влияние эндоморфинов-1,2 на потребление глюкозы CD4⁺ (А) и CD4⁻ Т-лимфоцитами (Б), стимулированными конканавалином А.

Figure 4. Effect of endomorphins-1, 2 on glucose uptake by Con A stimulated mouse CD4⁺ (A) and CD4⁻ T-lymphocytes (B).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гейн Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, директор ФГБУ Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГАОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет;
адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;
телефон: (342) 280-74-42;
факс: (342)280-92-11 / 8(902)831-77-05;
e-mail: gein@iegm.ru

Sergei V. Gein – MD, director of Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms - Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; professor of Department of Microbiology and Immunology Perm State National Research University;
address: 614081 Perm, Goleva 13;
telephone: (342) 280-74-42;
fax: (342)280-92-11 / 8(902)831-77-05;
e-mail: gein@iegm.ru

Блок 2. Информация об авторах

Яна Алексеевна Кадочникова – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук;
адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;
телефон: 8(951)920-52-08;
e-mail: yana0277@mail.ru

Yana A. Kadochnikova – junior researcher at the laboratory of molecular immunology of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms - Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;
address: 614081 Perm, Goleva 13;
telephone: 8(951)920-52-08;
e-mail: yana0277@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНОВ-1,2 НА ОСОБЕННОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ
ГЛЮКОЗЫ Т- И В-ЛИМФОЦИТАМИ *IN VIVO*

INFLUENCE OF ENDOMORPHINS-1,2 ON THE GLUCOSE UPTAKE BY T-
AND B-LYMPHOCYTES *IN VIVO*

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНОВ НА ОСОБЕННОСТИ

INFLUENCE OF ENDOMORPHINS ON THE UPTAKE

Ключевые слова: эндоморфины, глюкоза, лимфоциты, опиоидные
рецепторы.

Keywords: endomorphins, glucose, lymphocytes, opioid receptors.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 4.

22.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации, выходные данные	ФИО, название публикации на английском	Полный интернет адрес
1	Власова В.В., Шмагель К.В. Метаболические свойства Т- лимфоцитов и методы их регуляции (обзор) // Биохимия. – 2023. – Т. 88, № 11, – С.2251- 2270.	Vlasova V.V., Shmagel K.V. T-lymphocyte metabolic features and techniques to modulate them (review). <i>Biochemistry</i> , 2023, Vol. 88, № 11, pp. 2251-2270.	https://doi.org/10.31857/s0320972523110167
2	Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность. <i>Проблемы Эндокринологии</i> , 2020, Т. 66, №1, С.78-86.	Gein S.V., Baeva T.A. <i>Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. Problemy endokrinologii</i> , 2020, Vol. 66, № 1, pp. 78-86.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43791354
3	Гейн С.В., Кадочникова Я.А. Влияние эндоморфинов-1,2 на функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови in vitro // <i>Физиология человека</i> . – 2021. – Т. 47, № 6, – С. 65–71.	Gein S.V., Kadochnikova Y.A. Effect of endomorphins-1, 2 on functional activity of neutrophils and peripheral blood monocytes in vitro. <i>Human Physiology</i> , 2021, Vol. 47, no. 6, pp. 646-651.	https://doi.org/10.31857/S0131164621060023

4	Кадочникова Я.А., Гейн С.В. «Влияние эндоморфинов на гуморальный иммунный ответ, продукцию Th1/Th2/Th17-цитокинов и апоптоз CD4+, CD8+ лимфоцитов <i>in vivo</i> ». Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 545-550	Kadochnikova Y.A., Gein S.V. Effect of endomorphins on humoral immune response, TH1/TH2/TH17 cytokine production and CD4+, CD8+ lymphocyte apoptosis <i>in vivo</i> . <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2023, Vol. 25, № 3. pp.545-550.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOE-2783
5	Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior. <i>Peptides</i> , 2010, Vol. 31, pp. 2325-2359.		https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.09.016
6	Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous μ -opioid receptor agonists. <i>Pharmacol Ther.</i> , 2000, Vol. 88, № 3, pp. 437–463.		https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00100-5
7	Janecka A., Staniszewska R., Fichna J. Endomorphin analogs. <i>Current Medicinal Chemistry</i> , 2007, Vol. 14, № 30, pp. 3201–3208.		https://doi.org/10.2174/092986707782793880
8	Keresztes A., Borics A., Tóth G. Recent advances in endomorphin engineering. <i>Chem Med Chem</i> , 2010, Vol. 5, № 8, pp. 1176–1196.		https://doi.org/10.1002/cmdc.201000077

9	Kimmeу B.A., McCall N.M., Wooldridge L.M. et. al. Engaging endogenous opioid circuits in pain affective processes. <i>Journal of Neuroscience Research</i> , 2022, Vol. 100, № 1, pp. 66-98.		https://doi: 10.1002/jnr.24762
10	Liu X., Wang Y., Xing Y. et. al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of novel endomorphin-1 analogues as extremely potent μ -opioid agonists. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2013, Vol. 56, № 7, pp. 3102–3114.		https://doi.org/10.1021/ /jm400195y
11	Ofoegbu A., Ettienne E.B. Pharmacogenomics and morphine. <i>The journal of clinical pharmacology</i> , 2021, Vol. 61, № 9, pp. 1149-1155.		https://doi.org/10.1002/ /jcph.1873
12	Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system - friend or foe. <i>British Journal of Pharmacology</i> , 2017, Vol. 175, № 14, pp. 2717-2725.		https://doi.org/10.1111/ /bph.13750
13	Pomorska D.K., Gach K., Janecka A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides		https://doi.org/10.2174/ /13895575156661501 01095237

	activating opioid receptors. <i>Medicinal chemistry</i> , 2014, Vol. 14, pp. 1148-1155.		
14	Rivero G., Llorente J., McPherson J. et. al. Endomorphin-2: A biased agonist at the μ -opioid receptor. <i>Molecular Pharmacology</i> , 2012, Vol. 82, № 2, pp.178–188.		https://doi.org/10.1124/mol.112.078659
15	Zadina J.E., Nilges M.R., Morgenweck J. et. al. Endomorphin analog analgesics with reduced abuse liability, respiratory depression, motor impairment, tolerance, and glial activation. <i>Neuropharmacology</i> , 2016, Vol. 105, pp. 215-227.		https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.024