

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

Гейн С.В.<sup>1,2</sup>, Кадочникова Я.А.<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

**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 внутривенно 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<sup>+</sup>, так и в CD4<sup>-</sup>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<sup>+</sup> и CD4<sup>-</sup>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

**Адрес для переписки:**

Гейн Сергей Владимирович  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
Уральского отделения Российской академии наук  
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.  
Тел.: 8 (342) 280-74-42.  
Факс: 8 (342) 280-92-11.  
E-mail: gein@iegm.ru

**Address for correspondence:**

Sergei V. Gein  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms  
13 Golev St  
Perm  
614081 Russian Federation  
Phone: +7 (342) 280-74-42.  
Fax: +7 (342) 280-92-11.  
e-mail: gein@iegm.ru

**Образец цитирования:**

С.В. Гейн, Я.А. Кадочникова «Влияние эндоморфинов-1, 2 на особенности поглощения глюкозы Т- и В-лимфоцитами *in vivo*» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 197-202.  
doi: 10.46235/1028-7221-16627-IOE

© Гейн С.В., Кадочникова Я.А., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

S.V. Gein, Ya.A. Kadochnikova "Influence of endomorphins-1, 2 on glucose uptake by T and B lymphocytes *in vivo*", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 197-202.  
doi: 10.46235/1028-7221-16627-IOE

© Gein S.V., Kadochnikova Ya.A., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16627-IOE

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

Gein S.V.<sup>a, b</sup>, Kadochnikova Ya.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

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

**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, it was noted that endomorphin-2 leads to an increase in glucose uptake in both CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>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<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>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*

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

### 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  $\mu$ -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 $\beta$  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<sup>+</sup> 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, пролиферации, апоптоза и др. Ключевую роль в обеспечении функций иммунных клеток играет метаболизм глюкозы [1]. Поскольку изменения метаболического статуса клеток тесно связано с иммунными процессами, в настоящей статье будет рассмотрено как иммуномодулирующее воздействие эндоморфинов способно влиять на изменение поглощения глюкозы лимфоцитами.

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

## Материалы и методы

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям локального биоэтического комитета Института экологии и генетики микроорганизмов – филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН» (Пермь), IRB00010009.

Для изучения влияния эндоморфинов на метаболизм лимфоцитов животные были разделены на 3 группы: 1) контрольные мыши, которым был введен 0,9% раствор NaCl; 2) и 3) мыши, которым были введены эндоморфин-1 и эндоморфин-2 (Sigma, США), соответственно. Пептиды вводились мышам внутривентриально в дозе 100 мкг/кг. Через час после введения пептида, животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Выделенные селезенки гомогенизировали в 4 мл раствора Хенкса (ООО «БиолоТ», Россия), после чего спленоциты центрифугировали 10 мин при 300 g. К полученному осадку добавляли 1 мл полной питательной среды, которую готовили на основе среды RPMI

1640 (Gibco, Великобритания) с добавлением 10 мМ HEPES (Sigma, США), 2мМ Glutamax (Sigma-Aldrich, США), 100 ед/мл гентамицина (BioChemica, Германия), 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Capricorn Scientific, Германия) и 10  $\mu$ М 2-меркаптоэтанол (Gibco, США)).

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

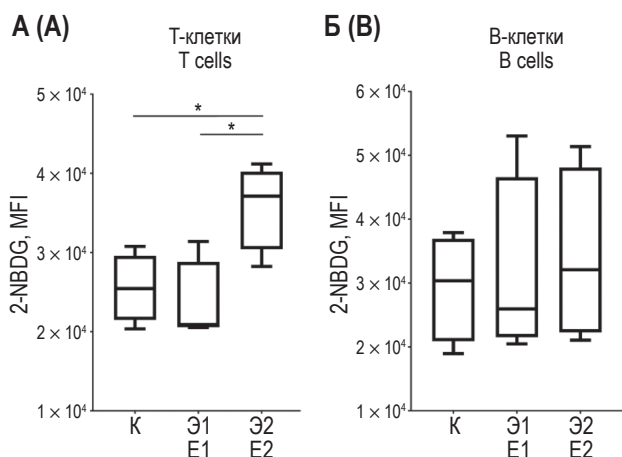
Анализ проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). Жизнеспособные клетки определяли по отсутствию окрашивания 7-AAD (Beckman Coulter, США). При определении фенотипа клеток использовали анти-CD3-APC/Сy7, анти-CD19-APC и анти-CD4-PE антитела (BioLegend, США). Определяли Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup> Т-клетки (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup>Т-клетки (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>).

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

Статистический анализ данных осуществляли в программе FlowJo v. 10.0 (FlowJo LLC, США) с использованием t-критерия Уэлча.

## Результаты и обсуждение

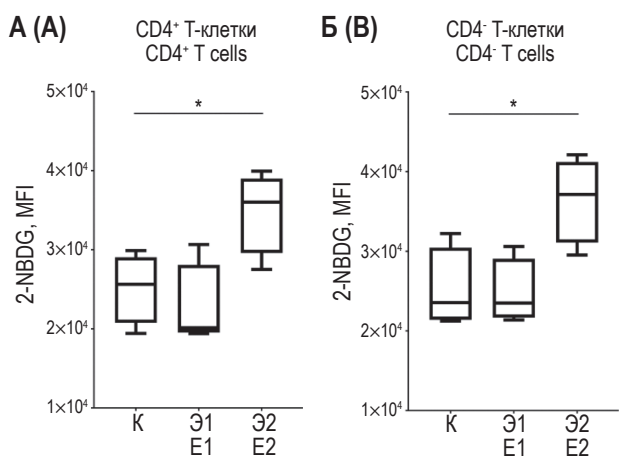
Анализ влияния эндоморфинов на потребление глюкозы в популяциях Т- и В-лимфоцитов мыши (рис. 1А, Б) показал следующее. Эндоморфин-1 не влиял на интенсивность потребления глюкозы как в Т-, так и в В-клетках. Введение животным эндоморфина-2, напротив, приводило к существенному усилению поглощения глюкозы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



**Рисунок 1.** Влияние эндоморфинов-1, 2 на потребление глюкозы в популяциях Т-лимфоцитов (А) и В-лимфоцитов (Б) мыши

Примечание. 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)  
Note. Horizontal lines inside rectangles (medians), interquartile ranges (rectangles) and 10-90% percentiles (vertical segments). \*,  $p < 0.05$ . MFI (Mean Fluorescence Intensity), average fluorescence intensity. K, control, E1, endomorphin-1, E2, endomorphin-2.



**Рисунок 2.** Влияние эндоморфинов-1, 2 на потребление глюкозы CD4<sup>+</sup> (А) и CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами (Б) мыши

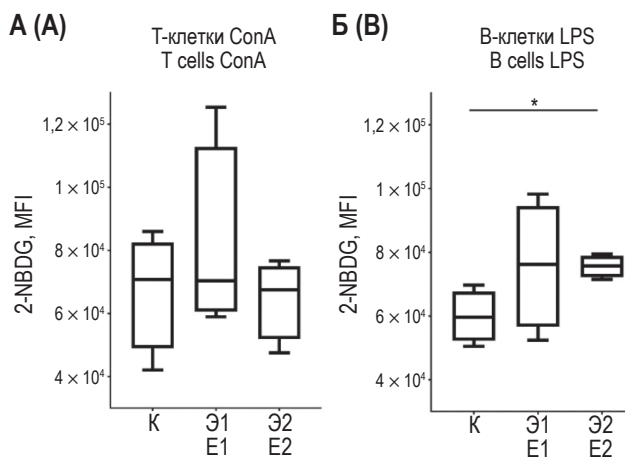
Примечание. См. примечание к рисунку 1.

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

Note. As for Figure 1.

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



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

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

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)

Note. As for Figure 1.

глюкозы как в CD4<sup>+</sup>, так и в CD4<sup>+</sup>Т-клетках (рис. 2А, Б). 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. Т-клетки, стимулированные ConA, напротив, не отличались по потреблению глюкозы у контрольных мышей и мышей с инъекцией эндоморфинов (рис. 3А).

При оценке влияния эндоморфинов на стимулированные ConA культуры Т-лимфоцитов было установлено, что оба эндоморфина не оказали существенного влияния на потребление глюкозы в пролиферирующих CD4<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>Т-клетках (рис. 4А, Б).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что эффект двух пептидов на метаболизм клеток адаптивного иммунитета проявлялся неодинаково. Эндоморфин-1 на потребление глюкозы существенного влияния не оказал, в то время как введение эндоморфина-2 существенно усиливало метаболизм глюкозы в покоящихся Т-лимфоцитах, а также LPS индуцированных В-лимфоцитах. Усиление метаболизма глюкозы в Т- и В-клетках нередко связывают с процессом активации и с усилением воспаления. Так, повышенное потребление глюкозы необходимо для синтеза провоспалительных цитокинов, продукции антител и т. д. Таким образом, можно предположить, что эндоморфин-2, усиливая метаболизм глюкозы, может способствовать приобретению клетками более провоспалительного

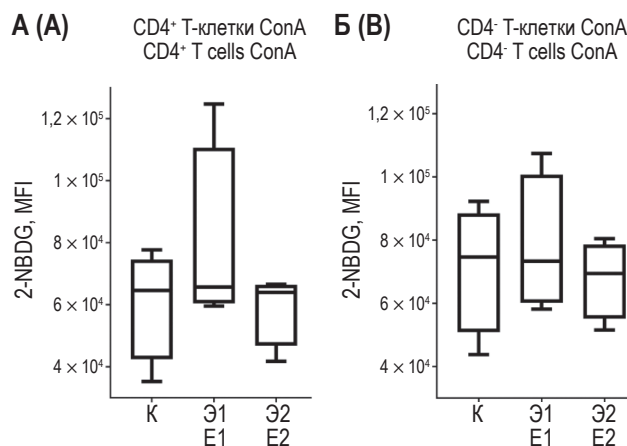


фенотипа. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами. Так, нами было показано, что эндоморфины-1, 2 стимулируют синтез провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  в спонтанных культурах мононуклеаров периферической крови и IL-17 спленоцитами. При этом продукция IL-10 в стимулированных культурах мононуклеаров периферической крови под действием эндоморфинов снижалась. Также эндоморфины существенно усиливали антителогенез селезенки [3]. При этом эффект эндоморфина-2 во всех проведенных экспериментах проявлял свои эффекты более выражено, по сравнению с эндоморфином-1.

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

## Заключение

Таким образом, из вышесказанного следует, что если рассматривать эндоморфины как перспективные соединения, применяемые в терапии боли, необходимо учитывать их иммуномодулирующее воздействие на организм. Настоящее исследование показало, что эндоморфин-1, в отличие от эндоморфина-2, не оказывает существенного влияния на метаболизм глюкозы в T- и B-клетках. Принимая во внимание роль глико-



**Рисунок 4. Влияние эндоморфинов-1, 2 на потребление глюкозы CD4<sup>+</sup> (А) и CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами (Б), стимулированными конканавалином А**

**Примечание.** См. примечание к рисунку 1.

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

Note. As for Figure 1.

лиза 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.

## Список литературы / References

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). *Biokhimiya = Biochemistry*, 2023, Vol. 88, no. 11, pp. 2251-2270. (In Russ.)]
2. Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность // Проблемы эндокринологии, 2020. Т. 66, № 1. С. 78-86. [Gein S.V., Baeva T.A. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2020, Vol. 66, no. 1, pp. 78-86. (In Russ.)]
3. Гейн С.В., Кадочникова Я.А. Влияние эндоморфинов-1,2 на функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови *in vitro* // Физиология человека, 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*. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*, 2021, Vol. 47, no. 6, pp. 646-651. (In Russ.)]
4. Кадочникова Я.А., Гейн С.В. Влияние эндоморфинов на гуморальный иммунный ответ, продукцию Th1/Th2/Th17-цитокинов и апоптоз CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов *in vivo* // 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<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> lymphocyte apoptosis *in vivo*. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 3, pp. 545-550. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-EOE-2783.
5. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior. *Peptides*, 2010, Vol. 31, pp. 2325-2359.
6. Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous  $\mu$ -opioid receptor agonists. *Pharmacol Ther.*, 2000, Vol. 88, no. 3, pp. 437-463.
7. Janecka A., Staniszevska R., Fichna J. Endomorphin analogs. *Curr. Med. Chem.*, 2007, Vol. 14, № 30, pp. 3201-3208.
8. Keresztes A., Borics A., Tóth G. Recent advances in endomorphin engineering. *Chem. Med. Chem.*, 2010, Vol. 5, no. 8, pp. 1176-1196.
9. Kimmey B.A., McCall N.M., Wooldridge L.M., Satterthwaite T.D., Corder G. Engaging endogenous opioid circuits in pain affective processes. *J. Neurosci. Res.*, 2022, Vol. 100, no. 1, pp. 66-98.
10. Liu X., Wang Y., Xing Y., Yu J., Ji H., Kai M., Wang Z., Wang D., Zhang Y., Zhao D., Wang R. Design, synthesis, and pharmacological characterization of novel endomorphin-1 analogues as extremely potent  $\mu$ -opioid agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 56, no. 7, pp. 3102-3114.

11. Ofoegbu A., Ettienne E.B. Pharmacogenomics and morphine. *J. Clin. Pharmacol.*, 2021, Vol. 61, no. 9, pp. 1149-1155.
12. Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 175, no. 14, pp. 2717-2725.
13. Pomorska D.K., Gach K., Janecka A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides activating opioid receptors. *Med. Chem.*, 2014, Vol. 14, pp. 1148-1155.
14. Rivero G., Llorente J., McPherson J., Cooke A., Mundell S.J., McArdle C.A., Rosethorne E.M., Charlton S.J., Krasel C., Bailey C.P., Henderson G., Kelly E. Endomorphin-2: A biased agonist at the  $\mu$ -opioid receptor. *Mol. Pharmacol.*, 2012, Vol. 82, no. 2, pp. 178-188.
15. Zadina J.E., Nilges M.R., Morgenweck J., Zhang X., Hackler L., Fasold M.B. Endomorphin analog analgesics with reduced abuse liability, respiratory depression, motor impairment, tolerance, and glial activation. *Neuropharmacology*, 2016, Vol. 105, pp. 215-227.

---

**Авторы:**

**Гейн С.В.** – д.м.н., директор Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

**Кадочникова Я.А.** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

**Authors:**

**Gein S.V.**, PhD, MD (Medicine), Director, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Microbiology and Immunology, Perm State National Research University, Perm, Russian Federation

**Kadochnikova Ya.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

---

Поступила 22.03.2024  
Отправлена на доработку 24.03.2024  
Принята к печати 25.03.2024

Received 22.03.2024  
Revision received 24.03.2024  
Accepted 25.03.2024