

ЭНДОМОРФИНЫ: СТРУКТУРА, ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

© С.В. Гейн^{1,2*}, Т.А. Баева¹

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Эндоморфины – эндогенные тетрапептиды, обладающие высокой аффинностью к μ -опиатным рецепторам. Выделено и охарактеризовано два тетрапептида, различающихся по одному аминокислотному остатку. Структура эндоморфинов отличается от структуры представителей трех основных семейств опиоидных пептидов: эндорфинов, энкефалинов и динорфинов, которые содержат одинаковую N-концевую последовательность. В центральной нервной системе эндоморфины распределены повсеместно, где они в первую очередь ответственны за антиноцицепцию. Локализация эндоморфинов в иммунной системе схожа с таковой у других опиоидных пептидов, что позволило предположить их активное участие в процессах иммунорегуляции. В настоящем обзоре суммированы современные представления о структуре эндоморфинов, их локализации, возможных внутриклеточных механизмах передачи сигнала, а также влиянии на процессы активации, пролиферации и дифференцировки клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Эндоморфины активно модулируют функции клеток иммунной системы, при этом если реакции адаптивного иммунитета пептиды преимущественно подавляют, то оказываемые ими эффекты на функции клеток врожденного иммунитета (гранулоциты, моноциты-макрофаги, дендритные клетки) в зависимости от условий могут иметь как угнетающую, так и стимулирующую направленность. Таким образом, эндоморфины могут являться перспективными соединениями, способными эффективно регулировать как ноцицептивные сигналы, так и процессы, протекающие в иммунной системе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндоморфины, опиоидные рецепторы, иммунорегуляция, цитокины, макрофаг, гранулоцит.

ENDOMORPHINS: STRUCTURE, LOCALIZATION, IMMUNOREGULATORY ACTIVITY

© Sergey V. Gein^{1,2*}, Tatyana A. Baeva¹

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

²Perm State University, Perm, Russia

Endomorphins – endogenous tetrapeptides with the highest affinity for the μ -opioid receptor. Currently, two tetrapeptides that differ in one amino acid residue have been isolated and characterized. The structure of endomorphins differs from the structure of members of three main families of opioid peptides: endorphins, enkephalins, and dynorphins, which contain the same N-terminal sequence. In the central nervous system, endomorphins are distributed everywhere, where they are primarily responsible for antinociception. Distribution of endomorphins in the immune system, similar to that of other opioid peptides, has allowed to suggest their active participation in the processes of immune regulation. This review summarizes modern views on the structure of endomorphins, their localization, possible intracellular mechanisms of signal transmission and their effects on the processes of activation, proliferation and differentiation of cells of innate and adaptive immunity. Endomorphins actively modulate the functions of the cells of the immune system. Peptides predominantly suppress adaptive immunity reactions. There effects on the functions of innate immunity cells (granulocytes, macrophages, monocytes, dendritic cells) depending on the conditions and can have either an inhibitory or stimulating orientation. Thus, endomorphins can be promising compounds that can effectively regulate both nociceptive signals and processes in the immune system.

KEYWORDS: endomorphins, opioid receptors, immunoregulation, cytokines, macrophage, granulocyte.

ВВЕДЕНИЕ

Лиганды, способные связываться с опиоидными рецепторами, можно условно разделить на две основные группы: первая представлена широким спектром низкомолекулярных соединений, в первую очередь морфином и его производными, которые используются в практической медицине в качестве анальгетиков, вторая группа – это эндогенные опиоидные пептиды, выполняющие в организме, помимо антиноцицептивной, еще ряд важных

функций, в том числе иммунорегуляторную. Наиболее полно описано иммуномодулирующее действие трех основных семейств опиоидных пептидов: эндорфинов, энкефалинов и динорфинов, имеющих общую N-концевую последовательность и образующихся при расщеплении крупных молекул-предшественников [1]. Однако в конце XX в. были идентифицированы еще два пептида, взаимодействующих с опиоидными рецепторами, – эндоморфин 1 (ЭМ-1) и эндоморфин 2 (ЭМ-2) [2]. Несмотря на то что основным местом локализации соединений



с опиоидной активностью является центральная нервная система (ЦНС), где они в первую очередь ответственны за антиноцицепцию, опиоидные пептиды также широко распространены в центральных и периферических органах иммунной системы, продуцируются клетками в ответ на контакт с антигеном либо в присутствии высоких концентраций провоспалительных цитокинов, обуславливая широкий спектр иммунорегуляторных эффектов, реализуемых по пара- и аутокринному механизму [3]. В настоящем обзоре мы попытались суммировать и систематизировать современные представления о структуре эндоморфинов и их иммуномодулирующих эффектах.

СТРУКТУРА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭНДОМОРФИНОВ

ЭМ-1 и ЭМ-2 были впервые идентифицированы в мозге быка и коре головного мозга человека в 1997 г. [2, 4]. Они представляют собой два тетрапептида, отличающихся по одному аминокислотному остатку. Структура эндоморфинов отличается от структуры эндорфинов, энкефалинов и динорфинов, которые содержат одинаковую N-концевую последовательность Tyr-Gly-Gly-Phe. Эндоморфины не имеют общей N-концевой последовательности, а эндогенный предшественник эндоморфинов до сих пор не идентифицирован [5]. Химическая структура эндоморфинов представлена на рис. 1. Последовательность эндоморфинов содержит спейсер Pro², который соединяет между собой два фармакофорных остатка. Спейсер Pro² обеспечивает необходимую стереохимическую конфигурацию ЭМ-1 для связывания с рецептором. Биологически активной конформацией ЭМ-1 является структура, в которой боковые цепочки Tyr¹ и Trp³ имеют противоположную ориентацию по отношению к Pro² [6].

В центральной нервной системе эндоморфины распределены всюду. Этими пептидами изобилуют промежуточный мозг, средний мозг, структуры продолговатого и заднего мозга. ЭМ-1 доминирует в головном мозге, в то время как ЭМ-2 более распространен в спинном мозге [6, 7] и его распределение совпадает с зонами, богатыми β-эндорфином [8]. В органах иммунной системы эндоморфины обнаружены в клетках периферической крови,

тимусе и селезенке [9], также в цитоплазме иммунокомпетентных клеток очага воспаления, и практически отсутствовали в невоспаленной ткани [10]. По данным Seale J.V. с соавт., области селезенки крыс с высоким содержанием ЭМ-1 и ЭМ-2 совпадали преимущественно с зонами преобладания макрофагов и В-лимфоцитов, минимальные количества пептидов присутствовали в зонах с преобладанием популяций Т-лимфоцитов [11]. В условиях хронического воспаления в модели адьювантного артрита ЭМ-1 и ЭМ-2 обнаружены в макрофагах/моноцитах медуллярной зоны подколенных лимфатических узлов крыс [12]. У человека ЭМ-1 и ЭМ-2 обнаружены в экстрактах лимфоцитов периферической крови, а в клетках селезенки – только ЭМ-2 [9]. Стабильность эндоморфинов довольно низкая, но в ЦНС период полураспада значительно выше (88 мин для ЭМ-1 и 105 мин для ЭМ-2), чем в плазме крови (4 мин для ЭМ-1 и 7 мин для ЭМ-2) [13]. В общем, эндоморфины относительно более стабильны, чем энкефалины, эндорфины и динорфины, благодаря наличию пролинового остатка во второй позиции [14, 15]. Показано, что внедрение жирных кислот и сахаров в структуру некоторых пептидов значительно улучшает их фармакологические свойства [16–18]: увеличиваются биодоступность, стабильность молекулы к ферментативному расщеплению, а также проницаемость через биологические барьеры методом пассивной диффузии (эндоцитоз) [19].

РЕЦЕПТОРЫ К ЭНДОМОРФИНАМ

Основной сайт связывания для эндоморфинов – это μ-опиоидный рецептор (μOR), оба пептида дозозависимо вытесняли налоксон, Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-Gly-ol (DAMGO), и другие лиганды, селективные по отношению к μOR [20]. μOR, помимо центральной и периферической нервной системы, экспрессируется на клетках центральных и периферических органов иммунной системы [21], в зонах с высокой концентрацией эндоморфинов [12]. В 1999–2000 гг. высказаны предположения, что ЭМ-1 и ЭМ-2 оказывают свои биологические эффекты, стимулируя функционально разнообразные подтипы μOR (μ1 и μ2) [22]. Гетерогенность μOR была подтверждена во многих исследованиях антиноцицептивных и пове-

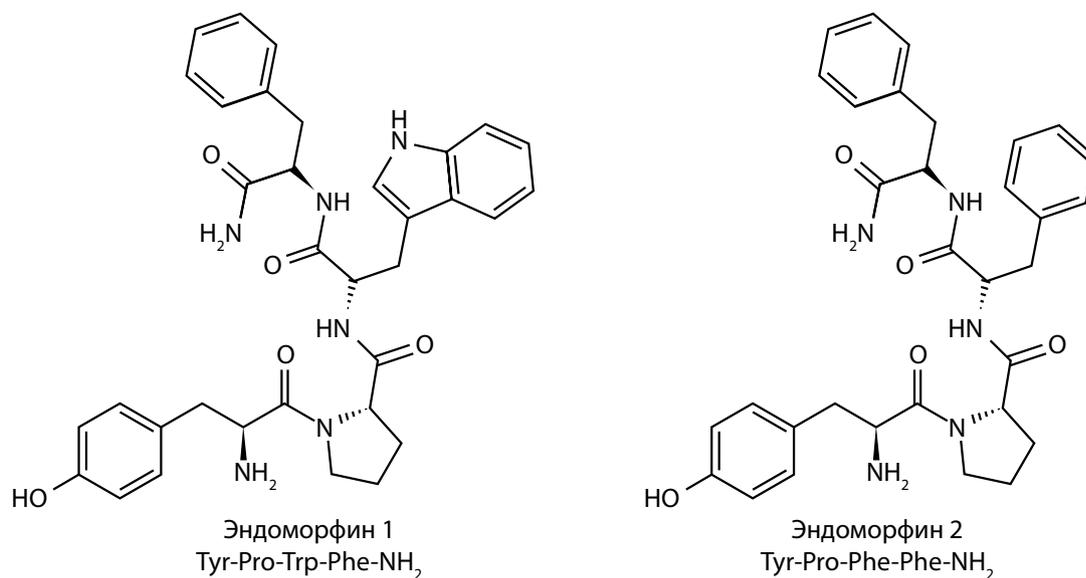


Рисунок 1. Структура эндоморфинов.

денческих эффектов этих пептидов и в настоящее время объясняется наличием 19 сплайс-вариантов μ ОР у человека, 30 – у мышей и 16 – у крыс [23], а также процессами олигомеризации, гетеромеризации и гомомеризации [24–26]. Обнаружены формы μ ОР с 6 трансмембранными доменами, которые экспрессируются преимущественно на внутриклеточных мембранах и могут участвовать в передаче внутриклеточного сигнала [27]. Подобно другим пептидным агонистам, эндоморфины способны вызывать интернализацию μ ОР [28, 29].

Помимо этого, ЭМ-2, связываясь с μ ОР, стимулирует выброс других опиоидных пептидов, в частности мет-энкефалина и динорфина, которые, в свою очередь, реализуют эффекты уже через δ - и κ -опиатные рецепторы (δ ОР и κ ОР) соответственно. Похожие свойства, но только в отношении секреции мет-энкефалина, обнаружены и у β -эндорфина [7].

Несмотря на многочисленные доказательства, некоторые работы не поддерживают идею исключительной селективности эндоморфинов к μ ОР [30]. Показано, что эндоморфины имеют некоторую аффинность к тахикининовым рецепторам NK₁ и NK₂ [31], а ЭМ-2 к тому же обладает способностью связываться с рецептором к субстанции P (SP1-7) [14]. Таким образом, в регуляции физиологических процессов эндоморфинами могут принимать участие альтернативные сайты, отличные от опиоидных.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСДУКЦИИ СИГНАЛА ЭНДОМОРФИНОВ

Опиатные рецепторы относятся к суперсемейству G-протеин-сцепленных рецепторов. Проведение сигнала с опиатных рецепторов опосредуется главным образом гетеротримерными G $\alpha_{i/o}$ -белками [32], в меньшей степени в проведении сигнала могут участвовать и G α_s -белки [33]. Активация G α_s -белков запускает классический сигнальный каскад, связанный с активацией аденилатциклазы (аденилатциклаза (AC) – циклический аденозинмонофосфат (сАМР), протеинкиназа А (PKA) – CREB (транскрипционный фактор)). Активация G $\alpha_{i/o}$ -белков, напротив, блокирует аденилатциклазную активность [34]. Продукция сАМР клетками иммунной системы может как стимулироваться, так и угнетаться, в зависимости от целого ряда сопутствующих условий: видовой принадлежности объекта исследования или клеточной линии, типа экспрессируемых опиатных рецепторов, концентрации лиганда, времени воздействия, а также наличия дополнительных стимулов [35].

Интересно, что эндоморфины – единственные из всех опиоидных пептидов, которые являются частичными агонистами опиатных рецепторов. Все остальные опиоидные пептиды являются полными агонистами своих рецепторов. Теоретически это должно проявляться в том, что высокая доза эндоморфинов будет ослаблять эффекты других опиоидных пептидов. Действительно, показано, что эндоморфины ослабляют эффекты β -эндорфина у мышей. С другой стороны, в определенных физиологических условиях, когда μ ОР оказываются в состоянии «сверхстимуляции», эндоморфины могут предотвратить чрезмерную активацию μ ОР β -эндорфином по отрицательной обратной связи в тех тканях, где присутствуют как эндоморфины, так и β -эндорфин [7].

Есть данные о том, что цепь внутриклеточных событий, запускаемая при активации μ ОР, зависит от времени лиганд-рецепторного взаимодействия. Например, на линии клеток яичников китайских хомяков (CHO-клетках), стабильно экспрессирующих μ ОР, показано, что при взаимодействии эндоморфинов с μ ОР на протяжении 10 мин значительно снижается концентрация внутриклеточного сАМР, тогда как при длительном культивировании клеток-мишеней с пептидами (18 ч) происходит суперактивация AC и, соответственно, значительно повышается концентрация сАМР в клетках [36]. Это может происходить через повышение экспрессии *GNAS1* гена, кодирующего α -субъединицу G-белка [33]. Также при хроническом воздействии опиатных агонистов ключевую роль в увеличении активности AC и накоплении сАМР могут играть Src-киназы [37]. С помощью предварительной обработки клеток коклюшным токсином (ПТХ) было показано участие G $\alpha_{i/o}$ белков в процессе суперактивации AC. Показано, что влияние агонистов MOR на активность сАМР опосредуется, вероятнее всего, через AC-I и AC-V. Активность AC-II, напротив, повышается при кратковременном воздействии эндоморфинов и снижается при продолжительном действии пептидных молекул [36].

Как правило, активация опиатных рецепторов приводит к ингибированию N-, P/Q-, L- и T-кальциевых каналов в пресинаптических нервных окончаниях, что приводит в конечном итоге к снижению выброса нейротрансмиттеров. Однако в работе Block L. и соавт. (2012) приведены данные о том, что культивирование астроцитов в присутствии ЭМ-1 приводит к увеличению концентрации ионов Ca²⁺ в среде культивирования [38]. Есть данные, что при активации μ ОР морфином в клетках иммунной системы важное значение имеет опосредованный фосфоинозитид-3-киназой/протеинкиназой B (PI3K/ATK) сигнальный механизм [39].

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭНДОМОРФИНОВ

Адаптивный иммунитет

Показано, что добавление ЭМ-1 и ЭМ-2 к спленоцитам мыши *in vitro* приводило к дозозависимому угнетению продукции антител против эритроцитов барана. Максимальный эффект наблюдался при использовании пептидов в концентрациях 10⁻¹³–10⁻¹⁵ М. Авторы не смогли подтвердить участие μ ОР в реализации полученных эффектов, так как блокада опиатных рецепторов налоксоном или селективным антагонистом μ ОР (СТАР) не отменяла супрессию, вызванную эндоморфинами. Однако внесение моноклональных антител к эндоморфинам полностью отменяло их эффекты, что полностью подтверждает специфичность действия тетрапептидов [40]. Эндоморфины могут регулировать выраженность реакции гиперчувствительности. Установлено, что гибридный пептид PK20, включающий в свой состав аналог ЭМ-2 и модифицированный фрагмент нейротензина (8-13), снижает интенсивность кожной реакции на динитрофторбензол и угнетает локальную продукцию IL-1 α , MCP-1, TNF- α [41]. В литературе есть данные об антипролиферативном эффекте эндоморфинов, поскольку они способны регулировать интенсивность пролиферации через усиление апоптотических процессов. Показано, что ЭМ-1 и ЭМ-2 понижали экспрессию Bcl-2 протеина и усиливали экспрессию Bax, Fas и FasL в клетках опухолевой линии

HL-60, таким образом индуцируя апоптоз в клетках HL-60 за счет активации Bcl-2-Bax и Fas-FasL-пути [42]. В то же время хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре, индуцированный зимозаном, способствует снижению концентрации ЭМ-2 в грудном и поясничном отделах спинного мозга [43].

Врожденный иммунитет

Исследователями из японского Департамента фармакологии было показано, что оба тетрапептида в фармакологических концентрациях 10^{-6} – 10^{-8} М угнетают индуцированную липополисахаридом (ЛПС) продукцию IL-10 и IL-12 макрофагальной клеточной линией THP-1 [44], а также перитонеальными макрофагами крыс в ответ на ЛПС и форболмирилатацетат (ФМА) [45]. Помимо этого, было установлено, что ЭМ-2 у крыс оказывал разнонаправленные эффекты на секрецию основных противовоспалительных цитокинов, ингибируя продукцию TNF- α , но стимулируя секрецию IL-1 β [44]. В настоящее время существуют работы, объясняющие этот феномен тем, что регуляция экспрессии IL-1 β в ЛПС-стимулированных культурах происходит на транскрипционном уровне, в то время как в отношении TNF- α – экспрессия регулируется посттранскрипционно [46, 47]. По данным других авторов, ЭМ-1 и ЭМ-2 снижают продукцию и TNF- α , и IL-1 β нестимулированными перитонеальными макрофагами крыс спустя 12 и 24 ч воздействия в диапазоне концентраций 10^{-6} – 10^{-9} М, при этом более выраженный эффект был зарегистрирован у ЭМ-1 [48].

Есть данные о том, что совместное культивирование макрофагов с ЭМ-1 значительно снижает содержание TNF- α и, напротив, увеличивает содержание IFN- γ в клеточных супернатантах, по сравнению с контрольными культурами, а также налоксон-зависимо снижает экспрессию CD36 на макрофагах, оказывая таким образом противовоспалительный и антиатерогенный эффекты [49]. Помимо этого, показано, что ЭМ-1 угнетает продукцию IL-8 клеточной линией аденокарциномы толстого отдела кишечника Caco-2, стимулированной IL-1 β [50].

В ряде работ показана способность эндоморфинов модулировать фагоцитарную активность эффекторов врожденного иммунитета. Группой японских исследователей получены данные о способности ЭМ-2 усиливать экспрессию CR-3 (Mac-1) на поверхности перитонеальных макрофагов крыс, повышать адгезию макрофагов к фибронектину, угнетать хемотаксис макрофагов и подавлять спонтанную продукцию супероксиданионов. В то же время, несмотря на усиление экспрессии Mac-1, под воздействием ЭМ-2 наблюдалось угнетение фагоцитоза опсонизированной *E. coli* [44]. Аналогичные эффекты ЭМ-2 на фагоцитарную активность и хемотаксис были получены в культурах человеческих моноцитов [51] и при культивировании THP-1 клеточной линии [44]. С представленными выше результатами согласуются и данные о влиянии ЭМ-1 и ЭМ-2 на фагоцитарную активность и бактерицидность в культурах перитонеальных макрофагов крыс [48].

Эндоморфины также модулируют функции нейтрофильных гранулоцитов. Так, показано, что в ответ на ЭМ-1 и ЭМ-2 (10^{-6} – 10^{-18} М) в стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) нейтрофилах крыс снижается продукция супероксиданиона, а в нестимулированных культурах наблюдается обратная картина, при этом подтверждено

участие μ ОР в исследуемых процессах [52]. Кроме этого, под воздействием эндоморфинов наблюдалась стимуляция хемотаксиса, но фагоцитарная активность нейтрофилов при этом не изменялась [53]. Выше упоминалось, что антиноцицептивные эффекты ЭМ-2 при введении пептида в ЦНС не возникают при блокаде к-опиатных рецепторов, этот феномен авторы объясняют тем, что при интрацеребровентрикулярном [54] введении ЭМ-2 активация его рецепторов приводит к мобилизации эндогенного динарфина А, который, возможно, и обеспечивает антиноцицептивный эффект этого пептида. Было показано, что угнетение образования активных форм кислорода нейтрофилами *in vitro* под воздействием эндоморфинов не возникало после воздействия β -фуналтрексамином (β -FNA), но не антагонистом к-опиатных рецепторов [55].

Показано, что эндоморфины участвуют в регуляции NO – короткоживущего радикала, вовлеченного в процессы воспаления, передачи нервных импульсов, апоптоза и регуляция сосудистого тонуса. В статье Saric A. и соавт. показано, что только ЭМ-1 стимулирует выделение NO спустя 30 мин после активации индуцибельной NO-синтазы (NOS 2), этот эффект был опосредован через μ ОР. При длительной инкубации (48 ч) эффект тетрапептидов отсутствовал. Авторы объясняют это тем, что в данном случае эффект скорее был опосредованным и определялся цитокинами, нежели прямым взаимодействием эндоморфинов с рецепторами [56]. В 2010 г. еще один авторский коллектив подтвердил супрессивный эффект эндоморфинов на выброс NO мышинными перитонеальными макрофагами *in vivo*, данный эффект полностью блокировался введением β -FNA. Однако *in vitro* при добавлении ЭМ-1 и ЭМ-2 в культуры перитонеальных макрофагов не было зарегистрировано никаких модулирующих эффектов в отношении радикалов NO [57].

При анализе влияния ЭМ-1 на созревание и функциональную активность дендритных клеток было установлено, что ЭМ-1 снижает экспрессию CD80, CD86, CD83, HLA-DR и CCR7 на активированных дендритных клетках и угнетает секрецию ими IL-12 и IL-10. При совместном культивировании Т-лимфоцитов и дендритных клеток с обработкой ЭМ-1 пролиферация Т-клеток нарушалась, и в культуральном супернатанте определялись меньшие количества IL-12 и IFN- γ [58]. В то же время ЭМ-1 налоксон-зависимо усиливает экспрессию поверхностных молекул дендритных клеток периферической крови CD86, CCR7 и CD36, индуцированных гипергликемией, но замедляет созревание дендритных клеток на фоне гипергликемии. Помимо этого, ЭМ-1 ингибирует индуцированную гипергликемией экспрессию молекулы TLR4 на поверхности дендритных клеток [59].

Есть данные, что ЭМ-1 (10^{-10} – 10^{-16} М), но не ЭМ-2 *in vitro* усиливает репликацию ВИЧ в клетках микроглии человека. Интересно, что данный эффект блокируется β -FNA или токсином коклюша, однако классические лиганды DAMGO и морфин не оказывали подобного действия [60].

Некоторые иммуномодулирующие свойства эндоморфинов освещены в серии работ, посвященных изучению атеросклероза. Ключевыми клетками в развитии этого процесса выступают макрофаги, а ключевой молекулой принято считать молекулу CD36, экспрессирующуюся на их поверхности, так как через нее опосредуется поступление в клетку окисленных форм липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП) и формирование так называемых пенистых клеток (макрофагов, нагруженных ЛПНП). В некоторых статьях есть данные о провоспалительной активности опиоидных пептидов, в частности ЭМ-1, при атеросклерозе. Так, с помощью методов флуоресцентной и конфокальной микроскопии показано, что пептид снижает концентрацию липидных включений в макрофагах линии TH1 в концентрациях 10^{-6} – 10^{-8} М. Методом проточной цитометрии зарегистрировано статистически значимое снижение экспрессии CD36 TH1 макрофагами в культурах с ЭМ-1 [49].

На эндотелиоцитах пуповинной вены (HUVES) показано, что в физиологических концентрациях (от 100 пМ до 10 мМ) эндоморфины оказывали стимулирующее влияние на пролиферацию, миграцию и адгезивные свойства эндотелиоцитов, а в высоких концентрациях (50, 100 мМ) был зарегистрирован токсический эффект пептидов на клеточную линию HUVES. При этом эффект блокировался налоксоном, что говорит о реализации действия эндоморфинов через опиатные рецепторы [61].

Необходимо отметить, что в ряде работ представлены данные, свидетельствующие об отсутствии у эндоморфинов иммуномодулирующей активности. Так, в статье Carrigan и соавт. (2000) подтвержден обезболивающий эффект ЭМ-1 на крысах, но при этом не обнаружена какая-либо иммуномодулирующая активность. Авторы оценивали активность NK-клеток селезенки, продукцию IFN- γ , пролиферативный ответ лимфоцитов после стимуляции конканавалином А (Кон А), ЛПС и микробным суперантигеном TSST (токсин синдрома токсического шока). Было показано, что интрацеребровентрикулярная инъекция ЭМ-1 в левый латеральный желудочек приводила к существенной антиноцицепции, отменяемой налтрексоном, но не влияла на изучаемые иммунологические параметры. Авторы предположили, что ЭМ-1 при данной схеме введения может не диффундировать в области мозга, ответственные за иммуномодуляцию [62, 63]. Другим объяснением возможного отсутствия у ЭМ-1 иммуномодулирующих эффектов может быть несоответствие доз, необходимых для анальгезии и иммуномодуляции (табл.).

Таблица. Иммуномодулирующие эффекты эндоморфинов

Пептид	Объект	Клеточные популяции	Эффект	Блокада эффектов антагонистами	Ссылка
ЭМ-2	Крыса	Перитонеальные макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение IL-10, TNF-α, IL-12, фагоцитоз • Стимуляция IL-1β, адгезия, MAC-1 	+ β -FNA	45
ЭМ-1 ЭМ-2	Человек	Клеточная линия THP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции IL-10, IL-12 • Угнетение фагоцитоза, хемотаксиса, H₂O₂ 		44
ЭМ-1	Человек	Клеточная линия Caco-2	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция IL-8 	+ β -FNA	50
ЭМ-1 ЭМ-2	Мышь	Перитонеальные макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции NO, IL-1, NOS2 	+ β -FNA	57
ЭМ-1 ЭМ-2	Мышь	Спленциты	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции антител 	+ Ат к ЭМ-1, ЭМ-2	51
ЭМ-1	Крыса	Нейтрофилы (стимулированные)	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции O₂⁻, H₂O₂, снижение адгезии к фибронектину 	+ β -FNA	53, 55
ЭМ-2		Нейтрофилы (нестимулированные)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция продукции O₂⁻ • Угнетение апоптоза 		
ЭМ-1	Человек	Клетки глии	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление репликации HIV 	+ β -FNA	60
ЭМ-1 ЭМ-2	Человек	Эндотелиоциты	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция пролиферации, миграции, адгезии 	+ налоксон	61
PK-20	Мышь	Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение продукции IL-1α, MCP-1, TNF-α, ГЗТ 		41
ЭМ-1 ЭМ-2	Человек	Клеточная линия HL-60	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление апоптоза 		42
ЭМ-1	Человек	Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение экспрессии CD80, -86, -83, HLA-DR, CCR7 • Угнетение продукции IL-12, IL-10 		58
ЭМ-1	Человек	Дендритные клетки + Т-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение пролиферации IL-12, IFN-γ 		58
ЭМ-1	Человек	Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление экспрессии CD86, CCR7, CD36, TLR4 	+	59

Примечание: THP-1 – клеточная линия моноцитарной лейкемии человека; Caco-2 – клеточная линия аденокарциномы толстого отдела кишечника; HL-60 – клеточная линия промиелоцитарного лейкоза человека.

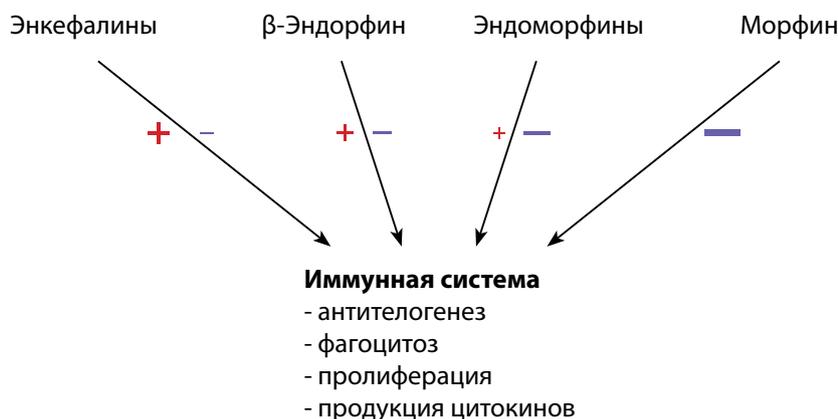


Рисунок 2. Соотношение стимулирующих и угнетающих эффектов между группами эндогенных опиоидных пептидов: (+) – стимуляция, (-) – угнетение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, эндоморфины модулируют функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, оказывая эффекты как угнетающей, так и стимулирующей направленности. Так, реакции адаптивного иммунитета эндоморфинами подавляются, в то время как реакции врожденного иммунитета могут как угнетаться, так и стимулироваться. Направленность эффектов сильно зависит от объекта исследования, исследуемых доз и концентраций, условий активации клеток и используемой модели эксперимента. Этим эндоморфины отличаются от своего низкомолекулярного аналога – морфина, который оказывает выраженное угнетающее действие на функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, подавляя фагоцитоз, пролиферацию, продукцию цитокинов, усиливая апоптоз и смещая поляризацию Т-хелперов в сторону Th2-клеток [64]. Проявляя модулирующее действие, эндоморфины, скорее, более близки к β-эндорфину, который, несмотря на смешанный спектр связывания (μ,δ), является преимущественно μ-агонистом и, в зависимости от условий, может оказывать как стимулирующее, так и угнетающее действие на широкий спектр иммунных реакций *in vivo* и *in vitro*. Эффекты β-эндорфина (особенно *in vitro*) налоксоном не устраняются, а могут даже потенцироваться [65]. Аналогичную картину мы можем наблюдать и у эндоморфинов, когда не все их эффекты отменяются антагонистами, а наиболее выраженный антагонистический эффект оказывает β-FNA, но не налоксон, хорошо известный как антагонист морфина. Из всех групп опиоидных пептидов, способных связываться с μ-ОР, пожалуй, только у энкефалинов стимулирующие эффекты преобладают над супрессорными [66]. Соотношение иммуномодулирующих эффектов по направленности между группами эндогенных опиоидных пептидов можно отобразить следующим образом (рис. 2).

На наш взгляд, подобные феномены могут зависеть от двух основных причин. Первая заключается в структуре μ-ОР, лиганд-связывающий карман которого большой и глубокий, очень похожий на CXCR4 (хемокиновый рецептор), однако намного глубже. Помимо этого, в отличие от мускаринового рецептора лиганд-связывающий карман μ-ОР ничем не защищен, что создает структурную основу для очень быстрой кинетики диссоциации агонистов и антагонистов. Также рецептор способен связывать агонисты, выраженно отличающиеся по физико-химиче-

ским свойствам, низкомолекулярные (морфин, его производные, налоксон, β-FNA и т.д.) и значительно более крупные агонисты пептидной природы [67]. Другой причиной может являться способность короткоцепочечных пептидов проникать внутрь клетки через мембрану путем транслокации или эндоцитоза, без связывания со специфическим рецептором [68], что, в свою очередь, приводит к активации различных цепочек внутриклеточных мессенджеров и, соответственно, различному эффекту [69]. Хотя эндоморфины обладают низкой способностью к эндоцитозу [19], вероятность такого механизма нельзя исключить вследствие их короткоцепочечной структуры. Значительно усиливается способность эндоморфинов к эндоцитозу после химической модификации – путем метилирования, гликозилирования или липидирования, что может иметь важное клиническое значение [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что на сегодняшний день эндоморфины являются перспективными агентами, способными эффективно регулировать ноцицептивные сигналы, в том числе при воспалительных процессах различной этиологии, а также модулировать функциональную активность клеток иммунной системы. Эксперименты по химической модификации эндоморфинов дают возможность в перспективе получить мощные фармакологические агенты, действующие через опиоидные рецепторы без формирования побочных эффектов опиатов, таких как толерантность и зависимость. Возможность разделить анальгетические эффекты эндоморфинов и их способность модулировать иммунный ответ является перспективным направлением дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена 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 настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Участие авторов: Гейн С.В. – анализ полученных данных, написание текста; Баева Т.А. – сбор и обработка материалов. Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(12):5391–5393. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.12.5391>
- Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature (Lond)*. 1997;386:499–502. doi: <https://doi.org/10.1038/386499a0>
- Smith EM. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Behav Immun*. 2008;22(1):3–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.005>
- Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex. *Peptides*. 1997;18(10):1635–1639. doi: [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(97\)00259-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00259-3)
- Mizusawa K. Endomorphin. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K, ed. *Handbook of hormones: comparative endocrinology for basic and clinical research*. Oxford: Academic Press; 2016. Pp. 62–63
- 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: <https://doi.org/10.1124/pr.59.1.3>
- Mizoguchi H, Sakurada T, Sakurada S. Endomorphins. In: Kastin A, ed. *Handbook of biologically active peptides*. Oxford: Academic Press; 2013. Pp. 1556–1561.
- Finley JC, Lindstrom P, Petrusz P. Immunocytochemical localization of β -endorphin-containing neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology*. 1981;33(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.1159/000123197>
- Jessop DS, Major GN, Coventry TL, et al. Novel opioid peptides endomorphin-1 and endomorphin-2 are present in mammalian immune tissues. *J Neuroimmunol*. 2000;106(1–2):53–59. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(99\)00216-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(99)00216-7)
- Mousa SA, Machelska H, Schafer M, Stein C. Immunohistochemical localization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in immune cells and spinal cord in a model of inflammatory pain. *J Neuroimmunol*. 2002;126(1–2):5–15. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00049-8)
- Seale JV, Jessop DS, Harbuz MS. Immunohistochemical staining of endomorphin 1 and 2 in the immune cells of the spleen. *Peptides*. 2004;25(1):91–94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.11.016>
- Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS. Opioid peptides endomorphin-1 and endomorphin-2 in the immune system in humans and in a rodent model of inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:456–463. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04247.x>
- Van Dorpe S, Adriaens A, Polis I, et al. Analytical characterization and comparison of the blood-brain barrier permeability of eight opioid peptides. *Peptides*. 2010;31(7):1390–1399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.03.029>
- Botros M, Hallberg M, Johansson T, et al. Endomorphin-1 and endomorphin-2 differentially interact with specific binding sites for substance P (SP) aminoterminal SP1-7 in rat spinal cord. *Peptides*. 2006;27(4):753–759. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.08.009>
- Janecka A, Staniszewska R, Gach K, Fichna J. Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides*. 2008;29(11):2066–2073. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.07.015>
- Cros CD, Toth I, Blanchfield JT. Lipophilic derivatives of leu-enkephalinamide: in vitro permeability, stability and in vivo nasal delivery. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(4):1528–1534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.12.042>
- Falconer RA, Toth I. Design, synthesis and biological evaluation of novel lipoamino acid-based glycolipids for oral drug delivery. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(22):7012–7020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.048>
- Varamini P, Hussein WM, Mansfeld FM, Toth I. Synthesis, biological activity and structure-activity relationship of endomorphin-1/substance P derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(21):6335–6343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.003>
- Varamini P, Toth I. Lipid- and sugar-modified endomorphins: novel targets for the treatment of neuropathic pain. *Front Pharmacol*. 2013;4:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00155>
- Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous mu-opioid receptor agonists. *Pharmacol Ther*. 2000;88(3):437–463. doi: [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(00\)00100-5](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(00)00100-5)
- Sharp BM, Roy S, Bidlack JM. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *J Neuroimmunol*. 1998;83(1–2):45–56. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(97\)00220-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(97)00220-8)
- Sakurada S, Zadina JE, Kastin AJ, et al. Differential involvement of μ -opioid receptor subtypes in endomorphin-1 and -2-induced antinociception. *Eur J Pharmacol*. 1999;372:25–30. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00181-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00181-8)
- Pasternak GW. Opioids and their receptors: are we there yet? *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:198–203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039>
- Geppetti P, Veldhuis NA, Lieu TM, Bunnett NW. G-Protein coupled receptors. Dynamic machines for signaling pain and itch. *Neuron*. 2015;88(4):635–649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.001>
- Rutherford JM, Wang J, Xu H, et al. Evidence for a mu-opioid receptor complex in CHO cells co-expressing mu and delta opioid peptide receptors. *Peptides*. 2008;29:1424–1431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.03.019>
- Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt B):206–213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.012>
- Convertino M, Samoshkin A, Gauthier J, et al. μ -Opioid receptor 6-transmembrane isoform: a potential therapeutic target for new effective opioids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;62:61–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.11.009>
- Burford NT, Tolber LM, Sadee W. Specific G protein activation and A-opioid receptor internalization caused by morphine, DAMGO and endomorphin-1. *Eur J Pharmacol*. 1998;342(1):123–126. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)01556-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01556-2)
- Horner KA, Zadina JE. Internalization and down-regulation of mu opioid receptors by endomorphins and morphine in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Brain Res*. 2004;1028(2):121–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.055>
- Lengyel I, Toth F, Biyashev D, et al. A novel non-opioid binding site for endomorphin-1. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67:605–616
- Kosson P, Bonney I, Carr DB, et al. Endomorphins interact with tachykinin receptors. *Peptides*. 2005;26(9):1667–1669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.02.006>
- Law PY, Loh H. Neuroactive proteins and peptides. In: Lajtha A, Lim R, ed. *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology*. Germany: Springer; 2006. Pp. 357–389
- Kitanaka N, Kitanaka J, Hall FS, et al. Alterations in the levels of heterotrimeric G protein subunits induced by psychostimulants, opiates, barbiturates, and ethanol: Implications for drug dependence, tolerance, and withdrawal. *Synapse*. 2008;62(9):689–699. doi: <https://doi.org/10.1002/syn.20543>
- McDonald J, Lambert DG. Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anaesthesia Intensive Care Medicine*. 2011;12(1):31–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.10.008>
- Sharp BM. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain Behav Immun*. 2006;20:9–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.02.002>
- Nevo I, Avidor-Reiss T, Levy R, et al. Acute and chronic activation of the mu-opioid receptor with the endogenous ligand endomorphin differentially regulates adenylyl cyclase isozymes. *Neuropharmacology*. 2000;39(3):364–371. doi: [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00155-0)
- Zhang L, Zhao H, Qiu Y, et al. Src phosphorylation of micro-receptor is responsible for the receptor switching from an inhibitory to a stimulatory signal. *J Biol Chem*. 2009;234(4):1990–2000. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807971200>
- Block L, Forshammar J, Westerlund A, et al. Naloxone in ultralow concentration restores endomorphin-1-evoked Ca^{2+} signaling in lipopolysaccharide pretreated astrocytes. *Neuroscience*. 2012;205:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.058>
- Liu H, Li H, Guo L, et al. Mechanisms involved in phosphatidylinositol 3-kinase pathway mediated up-regulation of the mu opioid receptor in lymphocytes. *Biochem Pharmacol*. 2010;79(3):516–523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.013>

40. Anton B, Leff P, Calva JC, et al. Endomorphin 1 and endomorphin 2 suppress in vitro antibody formation at ultra-low concentrations: anti-peptide antibodies but not opioid antagonists block the activity. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):824–832. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.02.004>
41. Kaczyńska K, Kogut E, Zając D, et al. Neurotensin-based hybrid peptide's anti-inflammatory activity in murine model of a contact sensitivity response. *Eur J Pharm Sci*. 2016;93:84–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.012>
42. Lin X, Chen Q, Xue LY, et al. Endomorphins, endogenous opioid peptides, induce apoptosis in human leukemia HL-60 cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004;82(11):1018–1025. doi: <https://doi.org/10.1139/y04-087>
43. Shaffer AD, Ness TJ, Robbins MT, Randich A. Early in life bladder inflammation alters opioid peptide content in the spinal cord and bladder of adult female rats. *J Urol*. 2013;189(1):352–358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.190>
44. 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: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01128.x>
45. 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: <https://doi.org/10.1023/a:1019766602138>
46. Beutler B. Application of transcriptional and posttranscriptional reporter constructs to the analysis of tumor necrosis factor gene regulation. *Am J Med Sci*. 1992;303(2):129–133. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199202000-00015>
47. Krays V, Kemmer K, Shakhov A, et al. Constitutive activity of the tumor necrosis factor promoter is canceled by the 3' untranslated region in non macrophage cell lines; a trans-dominant factor overcomes this suppressive effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(2):673–677. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.2.673>
48. Li WY, Yang JJ, Zhu SH, et al. Endomorphins and ohmefentanyl in the inhibition of immunosuppressant function in rat peritoneal macrophages: An experimental in vitro study. *Curr Ther Res*. 2008;69(1):56–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.02.004>
49. Chiurchiu V, Izzi V, Aquilio FD, et al. Endomorphin-1 prevents lipid accumulation via CD36 down-regulation and modulates cytokines release from human lipid-laden macrophages. *Peptides*. 2011;32(1):80–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.09.024>
50. Neudeck BL, Loeb JM. Endomorphin-1 alters interleukin-8 secretion in caco-2 cells via a receptor mediated process. *Immunol Lett*. 2002;84(3):217–221. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(02\)00198-0](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00198-0)
51. 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: [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00065-6)
52. Azuma Y, Wang P-L, Shinohara M, Ohura K. Immunomodulation of the neutrophil respiratory burst by endomorphins 1 and 2. *Immunol Lett*. 2000;75(1):55–59. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(00\)00274-1](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(00)00274-1)
53. Azuma Y, Ohura K, Wang PL, Shinohara M. Endomorphins delay constitutive apoptosis and alter the innate host defense functions of neutrophils. *Immunol Lett*. 2002;81(1):31–40. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(01\)00335-2](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(01)00335-2)
54. Tseng LF, Narita M, Suganuma C, et al. Differential antinociceptive effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292(2):576–583
55. Sedqi M, Roy S, Ramakrishnan S, et al. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;209(2):563–574. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1538>
56. Šarić 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: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.020>
57. Balog T, Šarić A, Sobocanec S, et al. Endomorphin-suppressed nitric oxide release from mice peritoneal macrophages. *Neuropeptides*. 2010;44(1):25–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.11.004>
58. Yang L, Wang Y, Pan Z, et al. [Endomorphine-1 inhibits maturation and functions of human peripheral blood-derived dendritic cells. (In Chinese)]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2016;32(4):527–531
59. Liu CM, Yang TH, Huang M, et al. [Effect of endomorphin-1 on maturation and expression of TLR4 in peripheral blood dendritic cells induced by high glucose. (In Chinese)]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;26(3):886–893. doi: <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2018.03.043>
60. Peterson PK, Gekker G, Hu S, et al. Endomorphin-1 potentiates HIV-1 expression in human brain cell cultures: implications of an atypical mu-opioid receptor. *Neuropharmacology*. 1999;38(2):273–278. doi: [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00167-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00167-1)
61. Dai X, Song HJ, Cui SG, et al. The stimulative effects of endogenous opioids on endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2010;628(1–3):42–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.035>
62. Carrigan KA, Nelson CJ, Lysle DT. Endomorphin-1 induces antinociception without immunomodulatory effects in the rat. *Psychopharmacology*. 2000;151(4):299–305. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130000487>
63. Hernandez MC, Flores LR, Bayer BM. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267(3):1336–1341
64. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system — friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018;175(14):2717–2725. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13750>
65. Гейн С.В., Баева Т.А., Гейн О.Н., Черешнев В.А. Роль моноцитов в реализации эффектов β -эндорфина и селективных агонистов μ - и δ -опиатных рецепторов на пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови // *Физиология человека*. — 2006. — Т.32. — №3. — С. 111–116. [Gein SV, Baeva TA, Gein ON, Chereshev VA. The role of monocytes in the effects of β -endorphin and selective agonists of μ - and δ -opiate receptors on the proliferative activity of peripheral blood lymphocytes. *Human Physiology*. 2006;32(3):111–116. (In Russ.)]
66. Li W, Chen W, Herberman RB, et al. Immunotherapy of cancer via mediation of cytotoxic T lymphocytes by methionine enkephalin (MENK). *Cancer Lett*. 2014;344(2):212–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.10.029>
67. Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, et al. Crystal structure of the m-opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*. 2012;485(7398):321–326. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10954>
68. Bechara C, Sagan S. Cell-penetrating peptides: 20 years later, where do we stand? *FEBS Lett*. 2013;587(12):1693–1702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.04.031>
69. Wender PA, Mitchell DJ, Pattabiraman K, et al. The design, synthesis, and evaluation of molecules that enable or enhance cellular uptake: peptidic molecular transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(24):13003–13008. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.24.13003>
70. Gu ZH, Wang B, Kou ZZ, et al. Endomorphins: promising endogenous opioid peptides for the development of novel analgesics. *Neurosignals*. 2017;25(1):98–116. doi: <https://doi.org/10.1159/000484909>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Гейн Сергей Владимирович, д.м.н., профессор [Sergey V. Gein, MD, PhD, Professor]; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13 [address: 13 Goleva street, 614081, Perm, Russia]; eLibrary SPIN: 2323-9572; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-3397>; e-mail: gein@iegm.ru

Баева Татьяна Александровна, к.б.н. [Tatyana A. Baeva, PhD]; eLibrary SPIN: 6280-1201; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3827-7876>; e-mail: simonjkaperm80@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №1. — С.78-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10364>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gein SV, Baeva TA. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):78-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10364>