

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 612.017.1

Баева Т.А.<sup>1</sup>, Гейн С.В.<sup>1,2</sup>

## Временной фактор в регуляции цитокиновой секреции у мышей бета-эндорфином

<sup>1</sup> ФБГНУ «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН, 614081, г. Пермь, Россия, ул. Голева, д. 13

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, г. Пермь, Россия, ул. Букирева, д. 15

Эндогенные опиоидные пептиды играют важную роль в регуляции иммунных процессов. **Цель работы** — изучение влияния бета-эндорфина на уровни кортикостерона в плазме периферической крови мышей, секрецию IL-2, IL-4 и IFN-γ муринными спленоцитами, а также продукцию IL-1β и IL-10 перитонеальными макрофагами *in vivo* через 1 ч и через 6 ч после введения пептида. **Методика.** Исследования выполнены на беспородных мышцах-самцах массой 22–25 г. Бета-эндорфин вводили однократно внутривенно в дозах 100—0,0005 мкг/кг. Через 1 или 6 ч после введения бета-эндорфина животных выводили из эксперимента, выделяли перитонеальные макрофаги и спленоциты для культивирования. **Результаты.** Установлено, что введение бета-эндорфина в дозах 100, 0,01, 0,0005 мкг/кг за 1 ч до выведения животных из эксперимента приводило к угнетению спонтанной продукции IL-1β макрофагами. Введение пептида за 6 ч в дозе 1 мкг/кг приводило к угнетению продукции IL-1β стимулированными макрофагами. β-эндорфин выражено снижал продукцию IL-10 во всех исследуемых дозах как при введении за 1 ч, так и за 6 ч до выведения животных из эксперимента. Пептид усиливал Кон А — индуцированную продукцию IL-4 как через 1 ч, так и через 6 ч после инъекции. Продукция IL-2 спленоцитами угнеталась через 1 ч после введения пептида, и стимулировалась через 6 ч после введения. На продукцию IFN-γ введение β-эндорфина влияния не оказывало. Концентрация кортикостерона в плазме крови интактных мышей под воздействием β-эндорфина не изменялась. **Заключение.** Бета-эндорфин, несмотря на быстрое ферментативное расщепление в организме, способен оказывать пролонгированные иммуномодулирующие эффекты, которые могут менять свою направленность с течением времени.

**Ключевые слова:** бета-эндорфин; макрофаги; спленоциты; мышь; цитокины; IL-1β; IL-10; IL-2; IL-4; IFN-γ; кортикостерон; зимозан.

**Для цитирования:** Баева Т.А., Гейн С.В. Временной фактор в регуляции цитокиновой секреции у мышей бета-эндорфином. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(1): 47–53.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.47-53

**Для корреспонденции:** Баева Татьяна Александровна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. биохимии развития микроорганизмов, e-mail: simonjkarperm80@mail.ru

**Финансирование:** Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума УрО РАН «Молекулярная и клеточная биология»

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.05.2017

Баева Т.А.<sup>1</sup>, Gein S.V.<sup>1,2</sup>

## The time factor in beta-endorphin regulation of cytokine secretion in mice

<sup>1</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the RAS, Goleva Str. 13, Perm 361408113

<sup>2</sup> Perm State University, Bukireva Str. 15, Perm 614990

Endogenous opioid peptides play an important role in regulation of immune processes. **The work objective** was to study the effect of beta-endorphin on corticosterone levels in murine peripheral blood plasma, secretion of IL-2, IL-4, and IFN-γ by murine splenocytes, and production of IL-1β and IL-10 by peritoneal macrophages *in vivo* at 1 h and 6 h following administration of the peptide. **Methods.** Investigations were performed on mice weighing 22–25 g. Beta-endorphin (100–0,0005 μg/kg, i.p.) was administered once. One or six hours after the beta-endorphin administration, the animals were withdrawn from the experiment, peritoneal macrophages and splenocytes were isolated for culturing. **Results.** Administration of beta-endorphin at doses of 100, 0.01, and 0.0005 μg/kg 1 h before sacrificing animals led to suppression of macrophage spontaneous production of IL-1β. Administration of the peptide at a dose of 1 μg/kg within 6 hours prior to sacrificing resulted in inhibition of IL-1β production by stimulated macrophages. Beta-endorphin at all doses reduced the IL-10 production both 1 h and 6 h before sacrificing the mice. The peptide enhanced Con A-induced production of IL-4 both 1 h and 6 h after injection. Production of IL-2 by splenocytes was inhibited 1 h after administration of the peptide and stimulated 6 h after the peptide administration. Administration of β-endorphin had no effect on the IFN-γ production. β-en-

dorphin did not change plasma corticosterone concentrations in intact mice. **Conclusion.** Beta-endorphin, despite its rapid enzymatic cleavage, is able to exert long-term immunomodulatory effects, which can change their direction over time.

**Keywords:** beta-endorphin; macrophages; splenocytes; mouse; cytokines; IL-1 $\beta$ ; IL-10; IL-2; IL-4; IFN-gamma; corticosterone; zymosan.

**For citation:** Baeva T.A., Gein S.V. The time factor in beta-endorphin regulation of cytokines secretion in mice. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(4): 47–53. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.47-53

**For correspondence:** Tatyana A. Baeva, PhD of Biological Sciences, Researcher, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural branch of the RAS, 13, Goleva str, Perm, 614081, Russian Federation, e-mail: simonjkaperm80@mail.ru

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** This work was financially supported by the Programme of the Presidium of RAS «Fundamental science for medicine».

#### Information about authors:

Baeva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-3827-7876>

Gein S.V., <http://orcid.org/0000-0002-0799-3397>

Received 26.05.2017

### Введение

Изучение эндогенных соединений с опиоидной активностью открывает новые перспективы в понимании механизмов регуляции гомеостаза. Данные литературы, накопленные за всю историю исследований эндогенных опиоидов, показывают огромное значение этих соединений в процессах регуляции боли, развития стресса и воспаления [1, 2]. Большое внимание привлекает к себе регуляция опиоидной системой секреторной активности клеток иммунной системы [3, 4]. Цитокины, продуцируемые преимущественно активированными клетками, представляют собой крайне важную универсальную систему регуляции функций как врождённого, так и адаптивного иммунитета и играют ключевую роль в процессах запуска, формирования и определения доминирующего типа иммунного ответа (Th1/Th2). Одним из важнейших цитокинов является IL-1 $\beta$ , основной фактор, индуцирующий и формирующий реакции адаптивного иммунитета. За процессы поддержания пролиферации и функциональной Th1/Th2-дифференцировки T-лимфоцитов отвечают, главным образом, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , в то время как IL-10 является ведущим супрессорным цитокином. Основными продуцентами IL-2, IL-4 и IFN-gamma в организме являются клетки лимфоцитарного звена, в то время как за продукцию IL-1 $\beta$  и IL-10 отвечают преимущественно клетки макрофагальной линии [4].

Одним из основных эндогенных соединений, проявляющих высокую биологическую активность в отношении клеток иммунной системы через активацию опиатных рецепторов, является бета-эндорфин. Согласно данным литературы, бета-эндорфин относится к молекулам короткодистантного действия, так как очень быстро расщепляется протеазами крови, цереб-

роспинальной жидкости и других биологических сред [3]. Поэтому в экспериментах с его участием одним из методологических приемов является ограничение временного промежутка между введением пептида и каким-либо другим экспериментальным воздействием. Так, например, ранее нами было показано, что стимулирующее влияние бета-эндорфина 0,0005 мкг/кг на количество антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке наблюдается преимущественно при введении пептида в момент близкий к введению антигена, при увеличении времени между инъекциями пептида и антигена эффект бета-эндорфина нивелировался [5].

Тем не менее, наличие в организме сложнейших регуляторных систем дает возможность предполагать существование опосредованных, отсроченных по времени эффектов. Одним из механизмов опосредованных эффектов бета-эндорфина может являться модуляция продукции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси и в частности кортикостерона, продуцируемого клетками коры надпочечников [6].

*Цель исследования* — изучение влияния бета-эндорфина на уровень кортикостерона в плазме периферической крови мышей, секрецию IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$  мышинными спленоцитами, а также продукцию IL-1 $\beta$  и IL-10 перитонеальными макрофагами *in vivo* через 1 ч и через 6 ч после введения пептида.

### Методика

#### Объект исследования

Исследования были выполнены на беспородных мышцах-самцах массой 22—25 г. Животных содержали в условиях лабораторного вивария при 12-часовом

цикле освещения и неограниченным доступом к воде и пище (гранулированный корм). Перед началом эксперимента животные адаптировались к условиям вывара в течение 8—10 дней. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями и этическими нормами [7].

### Основные экспериментальные подходы

#### Введение препаратов

В экспериментах использовали бета-эндорфин (Skytek Laboratories, США), который вводили однократно внутривентриально в дозах от 100 до 0,0005 мкг/кг массы животного. Все животные были разбиты на следующие группы:

- 1 — контроль;
- 2 — бета-эндорфин в дозе 0,0005 мкг/кг;
- 3 — бета-эндорфин в дозе 0,01 мкг/кг;
- 4 — бета-эндорфин в дозе 1 мкг/кг;
- 5 — бета-эндорфин в дозе 100 мкг/кг.

Животным контрольной группы вводили эквивалентный объем 0,9% NaCl. Одну половину животных выводили из эксперимента через 1 ч, а вторую через 6 ч после введения бета-эндорфина. Выделение спленоцитов и перитонеальных макрофагов осуществляли по стандартным методикам [8].

#### Определение концентрации кортикостерона через 1 час и через 6 часов после введения бета-эндорфина

Сыворотки крови после выведения животных из эксперимента собирали в утренние часы с 8.00 до 11.00, замораживали и хранили при температуре -20°C. Концентрацию кортикостерона определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Enzo (США) и спектрофотометра TECAN (Австрия).

#### Оценка продукции IL-4, IL-2 и IFN-γ спленоцитами

Спленоциты культивировали в пластиковых круглодонных 24-луночных планшетах (завод «Медполимер», Санкт-Петербург). Каждая культура содержала  $1 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл полной культуральной среды, которую готовили *ex tempore* на основе среды RPMI 1640 («Gibco Live Technology», США) с добавлением 10 mM HEPES («Sigma»), 2 mM L-глутамин («Sigma»), 100 мкг/мл гентамицина, меркаптоэтанол ( $10^{-3}$ M) из расчета 10 мкл на 1 мл и 10% ЭТС (эмбриональная телячья сыворотка, «Биолот»). Показатели pH доводили NaOH до 7,4. Культивирование осуществляли во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>

при 37°C в течение 24 (для IL-2) или 48 ч (для IFN-γ и IL-4) ч. В экспериментах использовали дозу бета-эндорфина 0,0005 мкг/кг, в качестве митогена использовали конканавалин А (КонА) в концентрации 20 мкг/мл. Выбор рабочей дозы пептида и концентрации митогена основывался на ранее проведенных исследованиях [5, 9].

#### Оценка продукции IL-1β и IL-10 перитонеальными макрофагами

Перитонеальные макрофаги культивировали способом, аналогичным для спленоцитов. В качестве индуктора использовали опсонизированный зимозан (ОЗ) в концентрации 150 мкг/мл. Для оценки секреции IL-1β и IL-10 макрофагами использовали супернатанты 24-часовых культур, которые предварительно замораживали и хранили при -20°C. Количественное определение всех цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов для мышей (Quantikine ELISA Mouse, R&D, США) по методике, предложенной производителем.

#### Статистическая обработка результатов

Полученный материал обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа для непарных данных. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия наименьшей значимой разницы (LSD-тест) Фишера. Все результаты на рисунках и в таблицах представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ).

### Результаты и обсуждение

Установлено, что введение бета-эндорфина за 1 ч до выведения животных из эксперимента приводило к угнетению спонтанной продукции IL-1β макрофагами в дозах 100, 0,01, 0,0005 мкг/кг (табл. 1). При этом стимулированная зимозаном секреция IL-1β в группах животных, которым вводили бета-эндорфин, статистически значимо не отличалась от значений в контрольной группе. При введении пептида за 6 ч до выделения перитонеальных макрофагов активность проявила только дозировка 1 мкг/кг, которая приводила к угнетению стимулированной продукции IL-1β (табл. 2).

Более выраженное влияние бета-эндорфин оказывал на продукцию IL-10. При введении мышам за 1 ч до выделения макрофагов, бета-эндорфин в дозах 1 и 0,01 мкг/кг оказывал угнетающее влияние на спонтанную секрецию IL-10 (табл. 1). При выделении макрофагов через 6 ч после введения бета-эндорфина все исследуемые дозы пептида оказали выраженное угнетающее действие на уровни IL-10 в спонтанных культурах (табл. 2).

В стимулированных культурах значимый эффект пептида на продукцию IL-10 был зарегистрирован только при введении бета-эндорфина в дозе 1 мкг/кг за 6 ч до выделения перитонеальных макрофагов (табл. 2).

Таким образом, бета-эндорфин угнетал продукцию как про-(IL-1β), так и противовоспалительных (IL-10) факторов. Наиболее выражены эффекты проявлялись в нестимулированных клеточных культурах, однако, если в отношении IL-1 beta более выраженные эффекты получили в культурах макрофагов, выделенных через 1 ч после инъекции пептида, то в случае с IL-10 самые сильные эффекты бета-эндорфина были получены на клетках, выделенных через 6 ч после введения пептида. Ранее нами было показано, что в системе *in vitro* бета-эндорфин усиливал продукцию

IL-1β в ЛПС-стимулированных культурах лейкоцитов человека [10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффекты бета-эндорфина в системах *in vitro* и *in vivo* могут иметь противоположную направленность, которая так же зависит от наличия активирующего сигнала.

При оценке влияния пептида на продукцию IFN-γ, IL-2 и IL-4 за 1 ч или за 6 ч до выведения животных из эксперимента были получены следующие результаты.

В культурах, стимулированных Кон А наблюдалось усиление продукции IL-4 как через 1 ч, так и через 6 ч после инъекции бета-эндорфина. На спонтанную продукцию IL-4 спленоцитами бета-эндорфин не оказывал значимого влияния (рис. 1, А).

Таблица 1

Влияние бета-эндорфина на продукцию IL-1β и IL-10 перитонеальными макрофагами в условиях введения пептида за 1 ч до выделения клеток

Экспериментальное воздействие	Культуры	Концентрация цитокина, пкг/мл	
		IL-1β	IL-10
Контроль	Спонтанные	93,55 ± 14,43 (n = 9)	223,5 ± 21,19 (n = 6)
	Зимозан	141,11 ± 12,41 (n = 8)	407,51 ± 36,43 (n = 6)
100 мкг/кг	Спонтанные	43,03 ± 3,49 *** (n = 9)	171,59 ± 28,55 (n = 6)
	Зимозан	116,89 ± 45,69 (n = 9)	208,36 ± 71,73 (n = 6)
1 мкг/кг	Спонтанные	67,59 ± 10,64 (n = 9)	131,66 ± 28,26 * (n = 6)
	Зимозан	183,72 ± 40,50 (n = 9)	153,26 ± 10,56 (n = 6)
0,01 мкг/кг	Спонтанные	32,34 ± 6,76 *** (n = 7)	103,93 ± 20,89 ** (n = 6)
	Зимозан	78,77 ± 22,87 (n = 9)	240,75 ± 95,46 (n = 6)
0,0005 мкг/кг	Спонтанные	40,05 ± 8,13 *** (n = 9)	151,91 ± 28,16 (n = 6)
	Зимозан	123,05 ± 35,04 (n = 9)	312,52 ± 105,87 (n = 6)

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены значения, статистически значимо отличающиеся от аналогичных показателей в контрольной группе; уровни значимости: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001 по LSD-критерию Фишера

Таблица 2

Влияние бета-эндорфина на продукцию IL-1β и IL-10 перитонеальными макрофагами в условиях введения пептида за 6 ч до выделения клеток

Экспериментальное воздействие	Культуры	Концентрация цитокина, пкг/мл	
		IL-1β	IL-10
Контроль	Спонтанные	20,38 ± 7,46 (n = 9)	142,15 ± 4,36 (n = 6)
	Зимозан	109,06 ± 13,28 (n = 6)	387,33 ± 23,59 (n = 5)
100 мкг/кг	Спонтанные	14,62 ± 5,61 (n = 9)	64,40 ± 4,50 *** (n = 6)
	Зимозан	108,40 ± 13,13 (n = 6)	277,36 ± 20,84 (n = 6)
1 мкг/кг	Спонтанные	33,72 ± 20,29 (n = 9)	76,60 ± 7,07 *** (n = 6)
	Зимозан	52,70 ± 9,65* (n = 8)	241,07 ± 12,58* (n = 6)
0,01 мкг/кг	Спонтанные	48,63 ± 20,17 (n = 7)	90,63 ± 17,06 *** (n = 6)
	Зимозан	81,12 ± 29,97 (n = 5)	403,12 ± 26,05 (n = 6)
0,0005 мкг/кг	Спонтанные	27,66 ± 13,82 (n = 9)	80,53 ± 6,28 *** (n = 6)
	Зимозан	69,03 ± 9,86 (n = 8)	453,01 ± 69,09 (n = 6)

В работе не было выявлено эффекта пептида на Кон А-индуцированную продукцию IL-2 независимо от времени введения. В то же время было зарегистри-

ровано разнонаправленное влияние бета-эндорфина на уровни IL-2 в спонтанных культурах спленоцитов: в группе животных, которым пептид вводили за 1 ч

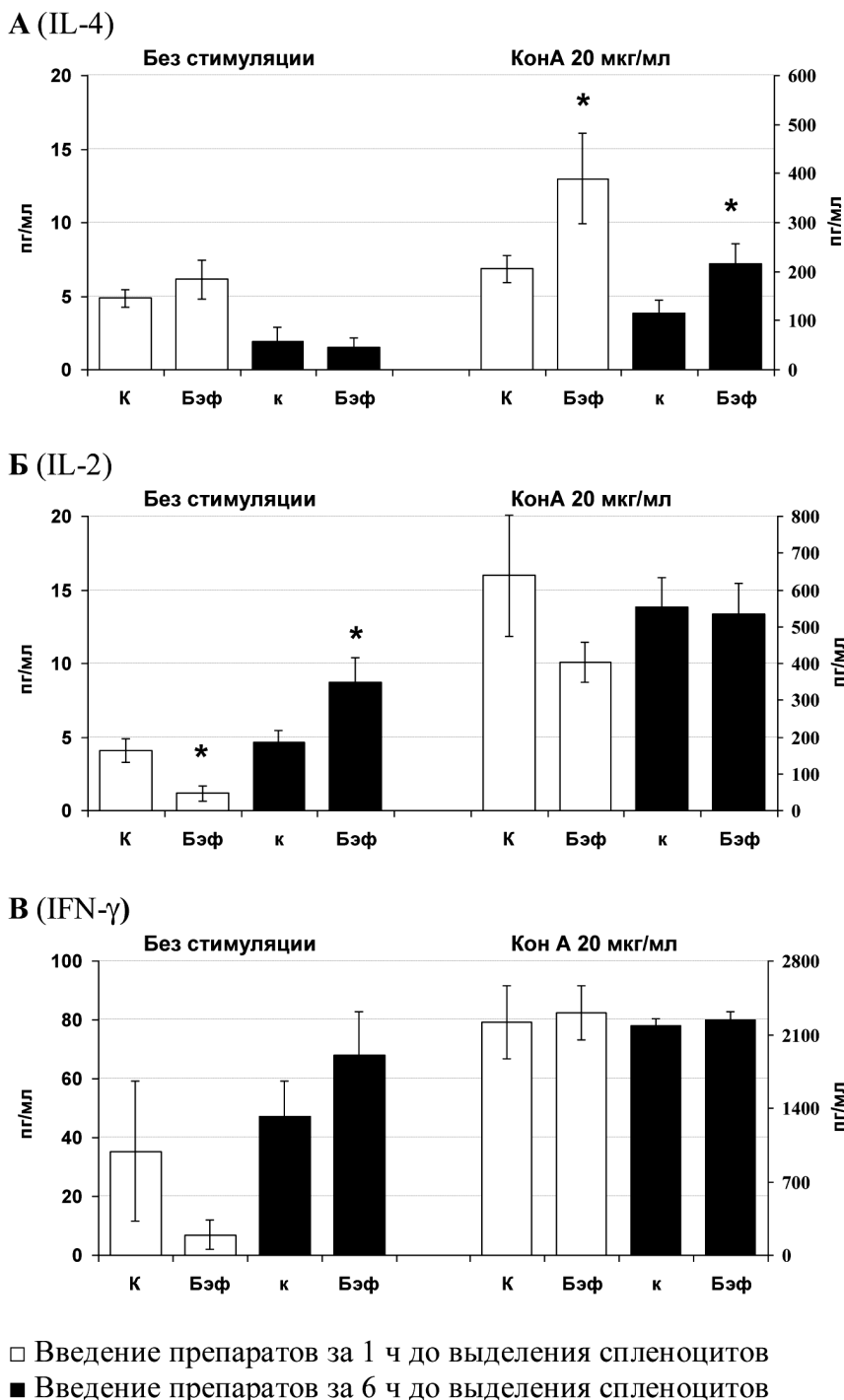


Рис. 1. Влияние бета-эндорфина на спонтанную и КонаА-индуцированную секрецию IL-4 (А), IL-2 (Б) и IFN-γ (В) спленоцитами мыши в зависимости от времени введения пептида. \* —  $p < 0,05$  по непарному t-критерию Стьюдента. По оси абсцисс: К — контроль; Бэф — бета-эндорфин в дозе 0,0005 мкг/кг. Концентрация цитокинов в нестимулированных культурах представлена по левой оси ординат, а в стимулированных культурах — по правой.

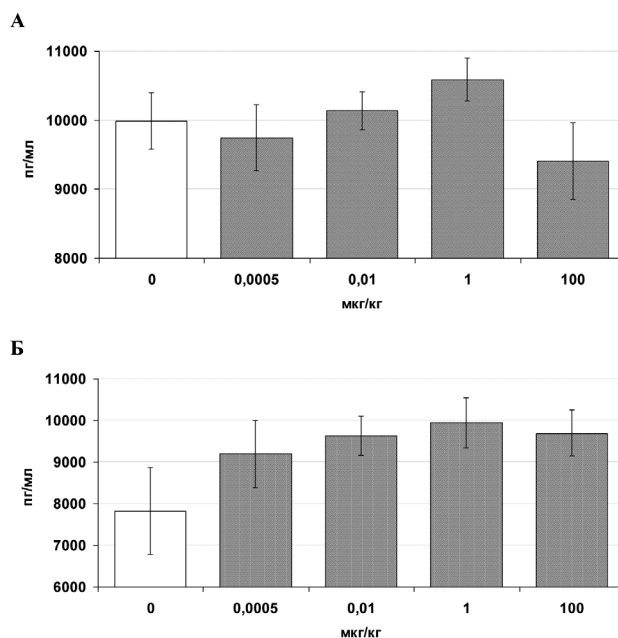


Рис. 2. Влияние бета-эндорфина на уровни кортикостерона в периферической крови в зависимости от времени введения. (А) — через 1 ч после введения бета-эндорфина, (Б) — через 6 ч после введения бета-эндорфина. По оси ординат — концентрация кортикостерона, по оси абсцисс — доза бета-эндорфина.

до забоя, наблюдалось угнетение секреции исследуемого цитокина, а через 6 ч после введения — стимуляция (рис. 1, Б). Как показано на рис. 1, В, продукция IFN- $\gamma$  как в спонтанных, так и в стимулированных клеточных культурах статистически значимо не изменялась под воздействием бета-эндорфина.

Таким образом, введение бета-эндорфина стимулирует Кон А-индуцированную продукцию IL-4 независимо от времени воздействия пептида, в то время как направленность его эффектов в отношении секреции IL-2 зависит от временного промежутка между инъекцией пептида и выведением животных из эксперимента. Ранее было показано, что стимулирующее влияние бета-эндорфина в дозе 0,0005 мкг/кг на антигеногенез в селезенке наблюдается преимущественно при введении пептида в момент близкий к введению антигена [5, 9]. В то же время, как показывают представленные в данной работе результаты, усиление продукции IL-4, основного Th2-поляризующего фактора, может сохраняться и через 6 ч после введения пептида.

Помимо прямого действия на клетки иммунной системы, бета-эндорфин может влиять на их активность опосредованно, через модуляцию продукции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси и, в частности, кортикостерона, продуцируемого клетками коры надпочечников. В этой связи нами было исследовано влияние различных доз бета-эндорфина на уровень

кортикостерона у интактных мышей за 1 ч (рис. 2, А) и за 6 ч (рис. 2, Б) до выведения животных из эксперимента (рис. 2). Было отмечено, что концентрация кортикостерона в плазме крови мышей под воздействием бета-эндорфина не изменяется как в ранние, так и в поздние сроки после введения пептида, что, в свою очередь, свидетельствует об отсутствии опосредованности эффекта пептида через продукцию кортикостерона.

По данным литературы известно, что наиболее выраженное влияние на функции гипоталамо-гипофизарной оси бета-эндорфин оказывает в условиях стресса, угнетая секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе через налоксонзависимый механизм [11]. Кроме того, бета-эндорфин может оказывать прямое действие на кору надпочечников, и наличие или отсутствие его эффекта будет зависеть от экспрессии того или иного типа рецептора [12].

Таким образом, бета-эндорфин, несмотря на короткий период полураспада в биологических средах, играет важную роль в регуляции функций клеток адаптивного и врожденного иммунитета. С одной стороны, независимо от времени воздействия пептид усиливает продукцию спленоцитами IL-4, угнетает продукцию IL-1 $\beta$  и IL-10 макрофагами перитонеальной полости. С другой стороны, от времени воздействия пептида зависит направленность эффектов бета-эндорфина на секрецию IL-2, а также выраженность влияния исследуемого пептида на уровни IL-1beta и IL-10. Данные эффекты не связаны с изменением уровня кортикостерона в плазме крови экспериментальных животных.

### References

1. Bodnar R. Endogenous opiates and behavior: 2014. *Peptides*. 2016; 75: 18-70.
2. Sitte N., Busch M., Mousa S., Labuz D, Rittner H, Gore C. at al. Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation *in vivo*. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 183: 133-45.
3. Smith M.E. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Behavior and Immunity*. 2008; 22: 3-14.
4. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R. at al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138(4): 984-1010.
5. Gein S.V., Baeva T.A., Nebogatikov V.O. Effects of beta-endorphin on functional activity of mouse splenocytes under conditions of in vivo blockade of  $\mu, \delta$ -opioid receptors. *Bulliten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2014; 9: 344 — 48. (in Russian)
6. Sunal R., Tuncel N., Sumer N. Effect of beta-endorphin and cold stress on heart noradrenalin levels in rats. *Annals of the New York Academy of Science*. 1987; 496: 158-60.

7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. European Treaty Series. Strasburg, 1986.

8. Friemel H. *Immunological methods*. [Immunologicheskie metody]. Moscow; Meditsina; 1987. (in Russian)

9. Gein S.V., Baeva T.A., Nebogatikov V.O., Tendryakova S.P. Beta-endorphin effects on antibody production, proliferation, and secretion of Th1/Th2 cytokines in vivo. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2011; 11: 526-29. (in Russian)

10. Gein S.V., Gorshkova K.G., Tendryakova S.P. Regulation of IL-16 $\alpha$  and IL-8 production by  $\alpha$ , $\delta$ -opiate recep-

tor agonists in vitro. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. Sechenova*. 2008; 7: 812 -21. (in Russian)

11. O'Connor T., O'Halloran D., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic- pituitary- adrenal axis: from molecule to melancholia. *Oxford Journal of Medicine*. 2000; 93: 323-33.

12. Navolotskaya E.V., Kovalitskaya Y.A., Zolotarev YU. A., Kolobov A.A., Kampe-Nemm E.A., Malkova N.V. et al. Identification and characterization of opioid receptor beta-endorphin rat adrenal cortex. *Biokhimiya*. 2004; 4: 1071-78. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

Баева Татьяна Александровна, канд. биол. наук, науч. сотр.;

Гейн Сергей Владимирович, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр., e-mail: gein@iegm.ru