

*Новоселецкая А.В.¹, Киселева Н.М.²***ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПЕПТИДОВ ТИМУСА**¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва

♦ Полипептиды тимуса участвуют в работе стресслимитирующей системы. Поскольку во многих поведенческих моделях основным стрессирующим фактором является электроболевое раздражение, то логично предположить, что полипептиды тимуса обладают анальгетической активностью. Целью настоящего исследования явилось изучение роли опиоидной и серотонинергической систем в реализации анальгетических эффектов полипептидов тимуса. Выявлено анальгезирующее действие пептидов тимуса тактивина и тимулина у крыс в тесте «отдергивания хвоста», которое полностью блокируется налоксоном и, следовательно, основано на активации опиоидной системы. Данный эффект приводит к появлению серотонинергического компонента стресс-вызванной анальгезии. По результатам проведенных исследований предложен возможный механизм анальгетического действия и роль в ней серотонинергической системы пептидов тимуса.

Ключевые слова: стресс, анальгезия, пептиды тимуса, тактивин, тимулин, стресс-вызванная анальгезия, серотонин, опиоидная система, ципрогептадин.

Для цитирования: Новоселецкая А.В., Киселева Н.М. Возможные механизмы анальгетического эффекта пептидов тимуса. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 44-48. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48>

Для корреспонденции: Киселева Нина Михайловна, доктор биологических наук, профессор каф. фармакологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, E-mail: kiseleva.67@mail.ru

*Novoseletskaya A.V.¹, Kiseleva N.M.²***POSSIBLE MECHANISMS OF THYMUS PEPTIDES ANALGESIC ENDPOINT**¹Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation;²N.I.PirogovRussian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ Thymus polypeptides participate in stress-limiting system work. Considering that electropain stimulation is the main stress factor in many behavioral models, it is logical to assume that thymus polypeptides have analgesic activity. The objective of this research is study of opioid and serotonergic systems role of thymus polypeptides analgesic endpoints implementation. The rats presented with tactivin and thymulin thymus peptides analgesic activity during tail withdrawal test, which is totally blocked by naloxone, and thus is based on opioid system activation. This effect is associated with appeared serotonergic component of stress-induced analgesia. The possible mechanism of analgesic action and the role of serotonergic system of thymus peptides were offered based on the results of the research conducted.

Keywords: stress, analgesia, thymus peptides, tactivin, thymulin, stress-induced analgesia, serotonin, opioid system, cyproheptadine.

For citation: Novoseletskaya A.V., Kiseleva N.M. Possible mechanisms of thymus peptides analgesic endpoint. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 44-48. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48>

For correspondence: Nina M. Kiseleva, doctor of biology, professor, Department of pharmacology The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: kiseleva.67@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.12.18

Accepted 18.02.19

Проблема стресса и адаптации к нему является одной из актуальных проблем медицины. В настоящее время показано, что полипептиды тимуса участвуют не только в иммунных реакциях, но и корректируют нарушения при разных видах стресса [1, 2]. Механизмы антистрессорного действия данных пептидов полностью не изучены. Поскольку во многих поведенческих моделях основным стрессирующим фактором является электроболевое раздражение, то логично предположить, что полипептиды тимуса обладают анальгетической активностью. Известно, что в регуляции боли участвуют две антагонистические системы: ноцицептивная и антиноцицептивная. Основными медиаторами антиноцицептивной системы являются опиоидные пептиды и серотонин. Таким образом, наиболее вероятные механизмы веществ, обладающих анальгетической активностью,

связаны с активацией опиоидной и/или серотонинергической систем.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли опиоидной и серотонинергической систем в реализации анальгетических эффектов полипептидов тимуса.

Материал и методы

Работа проводилась на 104 крысах Wistar массой в среднем 180–200 г. Животных содержали в виварии при температуре +22–24°C и свободном доступе к воде и пище. Крыс помещали в пластиковые клетки размером 61×44×22 см с решетчатой металлической крышкой по 10 особей. Все эксперименты проводили согласно «Принципам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), ГОСТ 33647-2015) и положениям международной конвенции о «Правилах

работы с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/ЕЕС).

У всех крыс измеряли фоновые значения порогов болевой чувствительности с помощью теста «отдергивания хвоста» (tail-flick). На основании полученных результатов животные были разделены на 4 группы, не различающихся по порогам фоновой болевой чувствительности: 1-я группа — полипептид тимуса тактивин в дозе 0,5 мг/кг; 2-я группа — гормон тимуса тимулин в дозе 0,15 мг/кг; 3-я группа — полипептиды селезенки (СФ-6) – 0,5 мг/кг; 4-я группа — физиологический раствор в объеме 0,5 мл (контрольные животные). Вещества вводили внутривентриально в течение пяти дней (в одно и то же время) один раз в сутки в объеме 0,5 мл. В качестве исследуемых иммуноактивных веществ выбраны пептиды из различных органов иммунной системы — тимуса и селезенки, соответственно. Тактивин и СФ-6 были получены по стандартной методике, разработанной в лаборатории молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России. В работе было выполнено 2 серии экспериментов.

Для снижения активности опиоидной системы внутривентриально вводили неселективный блокатор опиоидных рецепторов налоксон (1 мг/кг) — (5-альфа)-4,5-эпокси-3,14-дигидрокси-17-(2-пропенил)морфинан-6-ОН (в виде гидрохлорида, 0,4 мг/1 мл, производство Польша).

Для снижения активности серотонинергической системы внутривентриально вводили ципрогептадин (surgeheptadin) — неселективный блокатор серотониновых рецепторов, производство фирмы Sigma. Препарат вводили в дозе 1 мг/кг, за 10 мин до инъекции налоксона.

Дизайн исследования представлен в таблице.

Схема проведения экспериментов (по сериям)

Дни	Эксперименты	
1	Тест «отдергивания хвоста» (tail-flick)	
2–6	Серия 2 введение: физиологический раствор (n=16) тактивин (n=16) тимулин (n=16) СФ-6 (n=16)	Серия 1 введение: физиологический раствор (n=10) тактивин (n=10) тимулин (n=10) СФ-6 (n=10)
7	тест «tail-flick»	тест «tail-flick» → введение налоксона → тест «tail-flick» (регистрация после введения налоксона)
8–12	Выработка условного рефлекса активного избегания	
12	Тест «tail-flick» после тестирования условного рефлекса активного избегания	
	Сбой реакции избегания → тест «tail-flick» (регистрация после стресса) →	
13	введение ципрогептадина → введение налоксона → тест «tail-flick» (регистрация после введения ципрогептадина и налоксона) n=8 в каждой группе	

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента в компьютерной программе «Statistica 8.0».

Для оценки болевой чувствительности животных использовали тест «отдергивания хвоста». Использовали прибор, который фокусировал обжигающий луч света на хвосте животного и автоматически выключался при отдергивании хвоста или по истечению 30 с, которые принимались за максимально возможный латентный период (ЛП) отдергивания хвоста. ЛП отдергивания хвоста регистрировали пятикратно с интервалом 5 мин.

У всех животных измеряли порог болевой чувствительности за сутки до введения веществ животным и через сутки после пятикратного введения. Затем проводили измерение порогов болевой чувствительности при эмоциональном стрессе, вызванном экстренным изменением условий опыта — сбоем реакции избегания (проводили по стандартной методике) [3].

При статистической обработке данных для каждого животного при каждом измерении вычисляли относительное изменение болевой чувствительности по формуле [4]:

$$(p_1 - p_0)/(p_{\max} - p_0) \times 100,$$

где p_1 — величина болевого порога при измерении, p_0 — фоновая болевая чувствительность, p_{\max} — максимально возможная величина. Для теста «отдергивания хвоста» $p_{\max} = 30$ с.

Данные на графиках представлены в процентах, как среднее ± стандартная ошибка среднего.

Результаты

У животных во всех группах ЛП отдергивания хвоста составил $11,3 \pm 0,4$ с. Введение физиологического раствора и СФ-6 не привело к изменению данного показателя. Введение налоксона в первой серии экспериментов не уменьшило порог болевой чувствительности в контроле и на фоне СФ-6.

Пятикратное введение тактивина и тимулина увеличило ЛП отдергивания хвоста на 26,4% и 28%, соответственно, в сравнении с контролем и СФ-6 (рис. 1). Это свидетельствует об уменьшении болевой чувствительности на фоне пептидов тимуса. Введение налоксона снизило ЛП отдергивания хвоста до фоновых значений у этих животных. Следовательно, введение пептидов тимуса приводит к увеличению болевого порога обусловленного активацией опиоидной системы.

Во 2-й серии экспериментов ЛП отдергивания хвоста до стрессирования (после тестирования условного рефлекса активного избегания на 5-й день) в контрольной группе составил $11,5 \pm 0,3$ с, на фоне СФ-6 — $11,2 \pm 0,4$ с, тактивина — $16,1 \pm 0,4$ с, тимулина — $16,5 \pm 0,3$ с. Полученные результаты достоверно не отличались от данного показателя после введения веществ (7-й день эксперимента).

Эмоциональный стресс, вызванный сбоем реакции избегания, привел к увеличению порога болевой чувствительности в контроле на 13% (рис. 2), что свидетельствует о развитии стресс-вызванной анальгезии. Введение налоксона этой группе животных полностью блокировало проявление анальгезии, что выразилось в снижении ЛП отдергивания хвоста до исходных значений (см. рис. 2). Таким образом, природа анальгезии, вызванной эмоциональным стрессом у контрольных животных, определяется активацией только опиоидной системы.

На фоне СФ-6 после сбоя реакции избегания также наблюдалось увеличение порога боли, как и в других группах животных. Однако следует отметить, что значения порога боли на фоне стрессирования и после введения налоксона в группе СФ-6 достоверно не отличались от контрольных значений (см. рис. 2). Вследствии того, что стресс-вызванная анальгезия представлена только опиоидным компонентом, то введение ципрогептодина

после налоксона не повлияло на показатели порога боли в группе СФ-6 и контроле (рис. 3).

На фоне тактивина и тимулина также наблюдалось увеличение порога болевой чувствительности после эмоционального стресса, вызванного сбоем реакции избегания, но в меньшей степени, чем в контроле, на 9% и 5,5%, соответственно. Введение налоксона на фоне пептидов тимуса привело к снижению порога болевой

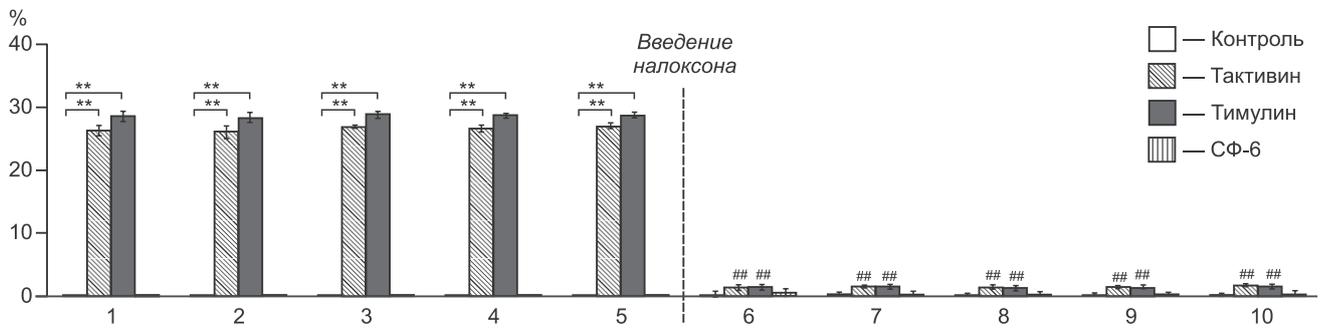


Рис. 1. Влияние налоксона на проявление анальгетических эффектов иммуноактивных пептидов.

По оси абсцисс: 1 — через 12 ч после последней инъекции пептидов; 2–5 — повторные тестирования с интервалом 5 мин; 6 — через 20 мин после введения налоксона; 7–10 — повторные тестирования с интервалом 5 мин.

По оси ординат — латентный период отдергивания хвоста в процентах к максимально возможной величине.

** — $p < 0,001$ в сравнении с контролем; ## — $p < 0,05$ в сравнении с показателем до введения налоксона.

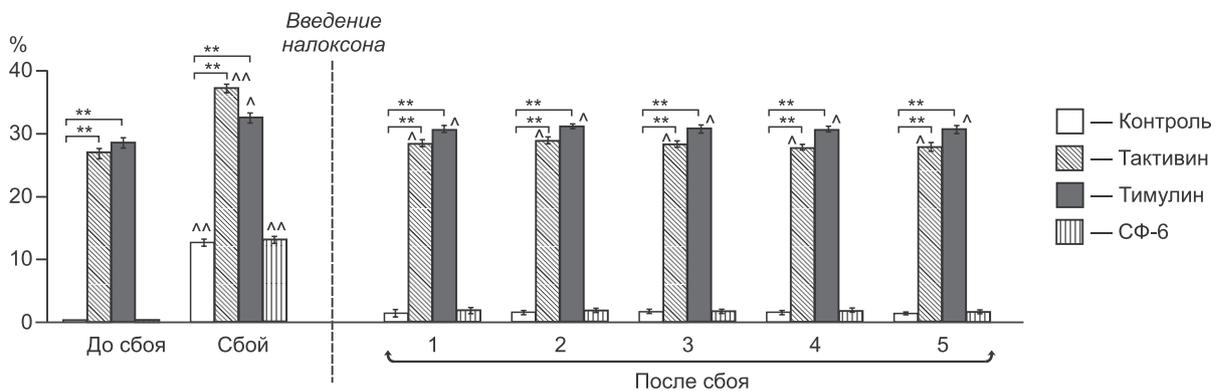


Рис. 2. Влияние налоксона на проявление анальгетических эффектов иммуноактивных пептидов, вызванных сбоем реакции избегания.

По оси абсцисс: 1 — через 20 мин после введения налоксона; 2–5 — повторные тестирования с интервалом 5 мин. По оси ординат — обозначения как на рис. 1.

** — $p < 0,001$ в сравнении с контролем; ^ — $p < 0,05$ в сравнении с показателем до стрессирования; ^^ — $p < 0,001$ в сравнении с показателем до стрессирования.

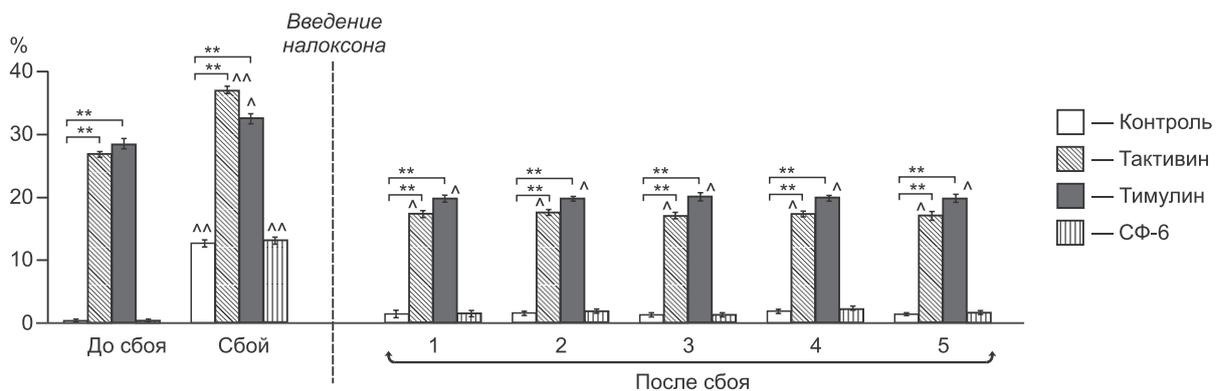


Рис. 3. Влияние ципрогептодина и налоксона на проявление анальгетических эффектов иммуноактивных пептидов, вызванных сбоем реакции избегания.

По оси абсцисс: 1 — через 20 мин после введения налоксона; 2–5 — повторные тестирования с интервалом 5 мин. По оси ординат — обозначения как на рис. 1.

** — $p < 0,001$ в сравнении с контролем; ^ — $p < 0,05$ в сравнении с показателем до стрессирования; ^^ — $p < 0,001$ в сравнении с показателем до стрессирования.

чувствительности, который, однако, оставался выше фонового уровня. Введение налоксона в этих группах не привело к снижению порога болевой чувствительности до фоновых контрольных значений (см. рис. 2). Последовательное введение ципрогептадина и налоксона привело к резкому снижению болевого порога (см. рис. 3), который оказался ниже фонового значения, но превышал контрольный показатель на 17% (тактивин) и 19,8% (тимулин).

Обсуждение

Полученные результаты указывают на уменьшение болевой чувствительности на фоне пептидов тимуса тактивина и тимулина и согласуются с результатами другого пептидного препарата тимуса — тимозин фракция 5 [5]. Данный эффект имеет полностью опиоидную природу, так как блокируется налоксоном. Поскольку налоксон при низких дозах проявляет большую аффинность к μ -опиоидным рецепторам, можно заключить, что уменьшение влияния тактивина и тимулина на болевую чувствительность при введении налоксона связано именно с блокадой μ -опиоидных рецепторов. В отличие от тимических пептидов, введение СФ-6 не оказывает эффекта на болевую чувствительность, как в данной работе, так и в предыдущих исследованиях [5].

Эмоциональный стресс, вызванный сбоем реакции избегания, вызывает у животных повышение болевого порога в тесте «отдергивание хвоста». Известно, что слабое стрессогенное воздействие вызывает опиоидную форму, а сильное вызывает неопиоидную форму анальгезии [6]. Стрессовое воздействие на фоне СФ-6 приводит к развитию стресс-вызванной анальгезии, которая полностью блокируется налоксоном. Эффект СФ-6 не отличается от данных контрольной группы. В то же время на фоне пептидов тимуса развитие анальгезии после эмоционального стресса только частично снимается налоксоном, что свидетельствует о наличии неопиоидной формы стресс-вызванной анальгезии. Таким образом, сбой реакции избегания на фоне пептидов тимуса вызвал смешанную форму стресс-вызванной анальгезии, содержащую опиоидный и неопиоидный компоненты.

Как показано нами ранее, пептиды тимуса тактивин и тимулин предотвращают последствия эмоционального стресса [1,7], что выражается в предотвращении сбоя реакции избегания. Следует отметить, что тактивин в условиях данной модели увеличивал уровень серотонина в гипоталамусе, прилежащем ядре и фронтальной коре крыс [8]. В работе Emerson с соавторами [9] показано увеличение синтеза и содержания серотонина в структурах головного мозга при стрессовых реакциях. При стрессе помимо серотонинергической активируется опиоидная и норадренергическая системы [10]. Введение ципрогептадина позволило выявить участие серотонинергической системы в эффектах пептидов тимуса (см. рис. 3). Известно, что высокий уровень серотонина важен для адаптации к стресс-воздействию [11], а низкий уровень норадреналина (по крайней мере, в гипоталамусе) является наиболее характерным признаком стресса [12]. Торможение серотонинергических нейронов опосредуется норадренергическими терминалями [13], и поэтому увеличение активности норадреналина снижает активность серотонинергической системы, что ведет к снижению стресспротекторного эффекта [14, 15]. Ранее нами было показано изменение соотношения серотонин/норадреналин в пользу первого на фоне

тактивина, что позволило предположить позитивное действие препарата при эмоциональном стрессе [7, 8]. Таким образом, положительный стресспротекторный эффект тимулина, по всей видимости, также обеспечивается оптимальным балансом серотонин/норадреналин в пользу первого, как было показано на тактивине.

Однако, неизвестным остается процесс, который приводит к оптимальному соотношению серотонин/норадреналин, ограничивающему повреждающие эффекты стресс-реакции. Можно предположить регулирующее участие опиоидной системы в определении соотношения уровня моноаминов в ряде структур головного мозга при стрессировании [8].

Полученные результаты позволяют предположить, что предотвращение последствий эмоционального стресса пептидами тимуса связано с предварительной активацией опиоидной системы, которая установила оптимальный баланс моноаминов в мозге, что препятствует истощению опиоидной системы при стрессировании.

Предварительное повышение уровня опиоидной системы лимитирует силу стресс-реакции, предотвращая повреждающие эффекты, вызванные гиперактивацией стресс-системы. Стресс-регулирующая функция пептидов тимуса может быть связана с механизмом, в который вовлечены те же звенья, что и при опиоидной анальгезии, вызванной условным стимулом и выполняющей стресс-лимитирующую функцию.

Заключение и выводы

На фоне активированной опиоидной системы происходит дополнительная активация опиоидной компоненты, вызванная, в свою очередь, активацией стресс-лимитирующей системы. Последняя, по достижении определенного уровня, вызывает активацию неопиоидной компоненты стресс-лимитирующей системы. При этом предварительная активация опиоидной системы приводит к оптимальному соотношению серотонин/Х-неопиоидный компонент, ограничивающему повреждающие эффекты стресс-реакции. Снижение опиоидной компоненты анальгезии на фоне пептидов тимуса можно объяснить тормозным действием со стороны неопиоидной компоненты стресс-лимитирующей системы. Данное предположение согласуется с литературными данными, доказывающими, что опиоидная и неопиоидная формы анальгезии взаимодействуют реципрокно, по принципу коллатерального торможения [16, 17], и опиоидные рецепторы принимают участие в формировании как опиоидной, так и неопиоидной форм стрессвызванной анальгезии [18].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Применение теста «отдергивание хвоста» у крыс позволило выявить анальгезирующее действие пептидов тимуса тактивина и тимулина. Данное действие основано на активации опиоидной системы и полностью блокируется налоксоном.

2. Предварительная активация опиоидной системы пептидами тимуса приводит к появлению серотонинергического компонента анальгезии при эмоциональном стрессе, что позволяет объяснить предотвращение сбоя реакции избегания.

3. Предлагается механизм участия опиоидной и серотонинергической систем в стресс-протекторных эффектах пептидов тимуса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(П. П. 4, 6, 9, 13, 16-18 СМ. REFERENCES)

1. Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зими́на И.В. и др. Влияние тактивина на функциональное нарушение реакции избегания у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147(1): 75–7.
2. Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Иноземцев А.Н. и др. Пептиды тимуса в регуляции стресса. *Медицинский академический журнал*. 2013; 13(3): 64–70.
3. Иноземцев А.Н., Бельник А.П., Островская Р.У. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в модифицированной трехкамерной установке. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70(2): 67–9.
5. Ольховик А.Ю., Горлова А.В., Павлов Д.А., Новоселецкая А.В. Роль опиоидной и серотонинергической систем в анальгетических эффектах тимозина фракции 5. *Клиническая патофизиология*. 2015; 4: 78–85.
7. Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Зими́на И.В. и др. Стресс-протективный эффект пептидов тимуса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158 (12): 715–9.
8. Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Иноземцев А.Н., Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Зими́на И.В., Арион В.Я. Нейрохимическое изучение механизма действия полипептидного препарата тимуса (тактивина) при эмоциональном стрессе. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. 2011; 4: 143–8.
10. Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П. *Индивидуальные особенности поведения*. Баку: Нурлан; 2007.
11. Стайкова Р.М., Орлова Н.В., Гецова В.М. Влияние снижения норадреналина и серотонина в головном мозге на оборонительные и пищедобывательные условные рефлексы у крыс. *Журн. высш. нерв. деят.* 1979; 29 (5): 962–9.
12. Юматов Е.А. Системный подход как концептуальная основа исследования эмоциональных стрессов. *Вестн. АМН СССР*. 1982; 2: 63–9.
14. Литвинова С.В., Иноземцев А.Н., Аристова В.В. и др. Влияние флуоксетина на взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем при коррекции когнитивных функций и формировании толерантности к действию морфина. *Наркология*. 2008; 4: 15–21.
15. Литвинова С.В., Калужный А.Л., Иноземцев А.Н., Шульговский В.В. Влияние пиретама на взаимодействие моноаминергических и эндогенной опиоидной систем мозга у крыс, различающихся по чувствительности к действию морфина. *Наркология*. 2007; 6 (3): 12–21.
3. Inozemtsev A.N., Miller A.P., Ostrovskaya R.U. Study of the conditioned reflex of passive avoidance in a modified three-compartment setting. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007; 70(2): 67–9. (in Russian).
4. South S.M., Smith M.T. Apparent insensitivity of the hotplate latency test for detection of antinociception following intraperitoneal, intravenous or intracerebroventricular M6G administration to rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286 (3): 1326–32.
5. Olkhovik A.U., Gorlova A.V., Pavlov D.A., Novoseletskaia A.V. Role of opioid and serotonergic systems in the analgesic effects of thymosin fraction 5. *Clinical pathophysiology*. 2015; 4: 78–85. (in Russian)
6. Mogil J.S., Richards S.P., O'Toole L.A. et al. Identification of a sex-specific quantitative trait locus mediating nonopioid stress-induced analgesia in female mice. *Neurosci*. 1997; 17 (20): 7995-8002.
7. Novoseletskaia A.V., Kiseleva N.M., Zimina I.V. et al. Stress-Protective Effect of Thymic Peptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158 (12): 715–9. (in Russian)
8. Kiseleva N.M., Novoseletskaia A.V., Inozemtsev A.N. et al. The mechanism of action of thymus-derived polypeptide (t-activin) in experimental emotional stress model: a neurochemical study. *Bulletin of the peoples' friendship University of Russia. Series Medicine*. 2011; 4: 143–8. (in Russian)
9. Emerson A.J., Kappenman D.P., Ronan P.J. et al. Stress induces rapid changes in serotonergic activity: restraint and exertion. *Behav. Brain Res*. 2000; 111(1-2): 83 – 92.
10. Ismajlova H.Ju., Agaev T.M., Semenova T.P. *Individual behaviours [Individual'nye osobennosti povedeniya]*. Baku: Nurlan; 2007. (in Russian)
11. Stajkova R.M., Orlova N.V., Gecova V.M. Effect of reduction of norepinephrine and serotonin in the brain on defensive and food-producing conditioned reflexes in rats. *Zhurn. vyssh. nerv. dejat.* 1979; 29 (5): 962–9. (in Russian)
12. Jumатов Е.А. System approach as a conceptual basis for the study of emotional stress. *Vestn. AMN SSSR*. 1982; 2: 63–9. (in Russian)
13. Baraban J.M., Aghajanian G.K. Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe: demonstration by electron microscopic autoradiography. *Brain Res*. 1981; 204: 1–11.
14. Litvinova S.V., Inozemtsev A.N., Aristova V.V. et al. Fluoxetine effects on serotonin and endogenous opioid systems interaction in cognitive functions correction and tolerance development to morphine action. *Narcology*. 2008; 4: 15–21. (in Russian)
15. Litvinova S.V., Kaliuzhnyi A.L., Inozemtsev A.N., Shulgovskiy V.V. The piracetam action to monoaminergic and endogenous opioid system interaction in rats with different sensitiveness to morphine. *Narcology*. 2007; 6 (3): 12–21. (in Russian)
16. Yamada K., Nabeshima T. Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain. *Behavioural brain research*. 1995; 67 (2): 133–45.
17. Rubinstein M., Mogil J.S., Japón M. et al. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93 (9): 3995-4000.
18. Panerai A.E., Martini A., Sacerdote P., Mantegazza P. κ -Receptor antagonist reverse 'non-opioid' stress-induced analgesia. *Brain research*. 1984; 304 (1): 153–6.

REFERENCES

1. Kiseleva N.M., Novoseletskaia A.V., Zimina I.V. et al. Effect of tactivin on functional disturbances in avoidance reaction in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147(1): 75–7. (in Russian)
2. Kiseleva N.M., Novoseletskaia A.V., Inozemtsev A.N. et al. Peptides of thymus in the regulation of stress. *Medical academic journal*. 2013; 13 (3): 64–70. (in Russian)