

УДК 616-092.4:577.112.34

## ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА В МАЛЫХ ДОЗАХ НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС

*Коренюк И.И., Минина Е.Н., Белоусова Ю.В., Чертаев И.В.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия  
E-mail: cere-el@yandex.ua*

В условиях тестов «горячая пластина», «горячая вода» и «электростимуляция» выявлено наличие дозозависимости анальгетической активности даларгина и пути её регуляции в диапазоне малых доз, что можно в значительной степени связать с феноменом различного механизма действия опиоидов при варьировании дозы. Обнаруженные в дозах 0,2 мкг/кг и 0,002 мкг/кг анальгетические эффекты даларгина могут быть проявлением ограничения стресс-реакции на стадии тревоги и формирования резистентности к действию стресса в ходе общего адаптационного синдрома. В дозе 0,02 мкг/кг анальгетический эффект даларгина не наблюдался, то есть определена принадлежность данной дозы к диапазону «мёртвой зоны».

**Ключевые слова:** даларгин, сверхмалые дозы, болевая чувствительность.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной биологии и медицины является изучение действия препаратов, снижающих влияние острых стресс-факторов на организм. К универсальным стресс-лимитирующим системам, которые обеспечивают адаптацию к изменениям, вызванным действием экстремального фактора, является система эндогенных опиоидных пептидов [1-5]. Как известно, увеличение синтеза и секреции ряда регуляторных пептидов при развитии стресс-реакции наряду с инициацией адаптационных механизмов приводит к истощению нейрогуморальных и ферментативных систем организма. Уместно предположить, что введение извне компонентов стресс-лимитирующих систем будет способствовать не только усилению потенциальных возможностей организма, но и инициации синтеза биологически активных веществ, обладающих антистрессорным действием, в частности, противоболевым.

В качестве антистрессорных препаратов в клинической практике применяются синтетические аналоги эндогенных опиоидных пептидов, например, аналог лей-энкефалина даларгин (Тур-D-Ala-Gly-Phe-Ley-Arg), который используется в качестве противоязвенного препарата [6-8]. Этот гексапептид как неселективный агонист  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов обладает широким спектром биологической активности (анальгетическая, иммуномодулирующая, антиоксидантная и т. д.) [9-16].

Есть сведения, что даларгин при однократном применении в терапевтических дозах (10-100 мкг/кг) проявляет в ряде случаев противоболевую активность, сопоставимую с эффектом морфина [9], но обладает ли подобными эффектами этот пептид в малых дозах до сих пор не известно.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы было изучение влияния малых доз даларгина (0,1, 0,01 и 0,001 мкг/кг) на электрокожную и температурную болевую чувствительность у крыс.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986), а также с учетом требований «Декларации по использованию животных и уходу за ними», принятой Таврическим национальным университетом им. В.И. Вернадского.

Исследования выполнены на 60 половозрелых бодрствующих беспородных крысах-самцах массой 180-220 г., разделённых на 4 группы по 15 особей. Даларгин («Фармсинтез», г. Харьков, Украина) растворяли в физиологическом растворе и вводили животным экспериментальных групп внутривентриально в объёме 0,1 мл в дозах 0,1; 0,01 и 0,001 мкг/кг. Крысам контрольной группы вводили внутривентриально физиологический раствор в эквивалентном объёме. Острый болевой стресс моделировали в тестах «горячая вода», «горячая пластина» и «электростимуляция». Показатели болевой чувствительности животных оценивали во всех тестах через 30 минут после введения тестируемых растворов даларгина.

В тесте «горячая вода» хвост каждой крысы опускали в ёмкость с водой, нагретой до 53 °С. Латентный период болевой реакции (ЛПБР) фиксировали по значению времени (с), за которое крыса отдергивала хвост от горячей жидкости. Данный тест позволяет судить о болевой чувствительности животных преимущественно на спинальном уровне [21, 22].

В тесте «горячая пластина» крыс помещали в камеру, пол которой был нагрет до 45°С. ЛПБР животного определяли по значению времени (с) проявления реакции отдергивания и лизания конечностей и (или) вокализации. Тест позволяет судить о болевой чувствительности животных на супраспинальном уровне [21, 22].

В тесте «электростимуляция» крыс помещали в камеру с медной проволочной площадкой, через которую пропускали электрический ток (прямоугольные одиночные импульсы с частотой 40 Гц) от электростимулятора ЭСЛ-2. Болевой порог определяли по минимальному значению напряжения (V), вызывавшему реакцию вздрагивания и отдергивания от пола конечностей животного. Данный тест характеризует болевую чувствительность животных на спинальном и супраспинальном уровнях регуляции [21, 22].

Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Как показали наши исследования, степень выраженности анальгетического эффекта существенно зависела от применяемой дозы пептида. Очевидно, выявленная ранее многофазность кинетического действия [23] в зонах фармакологического действия препарата, может присутствовать и при действии доз,

близким к физиологическим. Механизм «ускользания» эффекта при увеличении дозы и нелинейная форма кривых «доза-эффект» [24] дают основания предположить о варьировании болевой чувствительности при применении малых доз даларгина.

Так, в дозе 0,2 мкг/кг даларгин в тесте «горячая вода» увеличивал ЛПБР на 83,5 % относительно контрольной группы ( $p < 0,01$ ; рис. 1). В данном тесте удлинение ЛПБР можно связать с модификацией процессов болевой трансмиссии и модуляции, обусловленные способностью даларгина осуществлять протективное действие на клетки чувствительных ганглиев задних корешков спинного мозга [18].

Так как изменения ЛПБР в тесте «горячая пластина» при действии даларгина в дозе 0,2 мкг/кг зафиксировано не было (рис. 1), можно полагать, что супраспинальные механизмы болевой чувствительности оказались менее чувствительны к этой дозе.

В тесте «электростимуляция» даларгин в дозе 0,2 мкг/кг (рис. 1) увеличивал болевой порог на 52,1 % ( $p < 0,01$ ) относительно контроля. Это с учётом данных теста «горячая пластина» указывает на противоболевую активность препарата на спинальном уровне.

Наблюдаемый анальгетический эффект даларгина в дозе 0,2 мкг/кг можно объяснить депрессорным влиянием опиоидных пептидов на систему циклических нуклеотидов, концентрация которых при воздействии экстремальных факторов эмоциональной и болевой природы повышается [25]. Как известно, действие опиоидных пептидов, основано на угнетении активности аденилатциклазы и, как следствие, снижении концентрации цАМФ в клетке, что ведет к торможению ряда физиологических реакций, усугубляющих стресс-повреждения систем организма [25, 26].

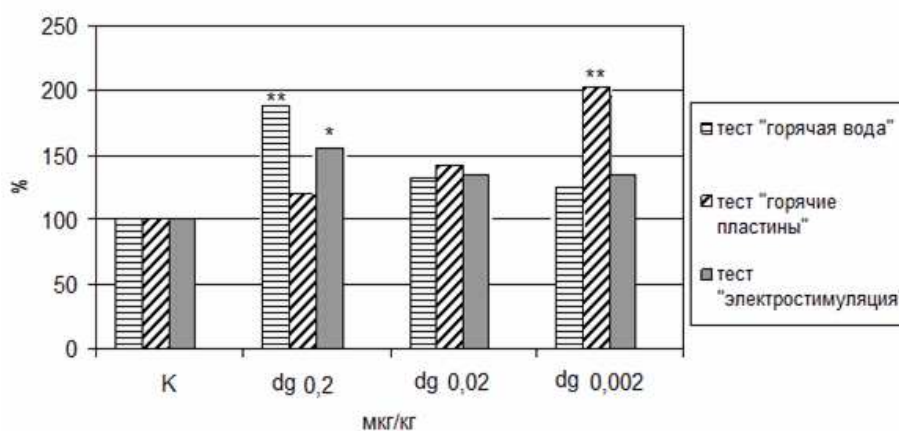


Рис.1. Влияние малых доз даларгина на показатели болевой чувствительности крыс в тестах «горячая вода», «горячая пластина» и «электростимуляция».

*Примечание:* К – контрольная группа; dg – даларгин в концентрации; \* – различия показателей достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* – ( $p < 0,01$ ).

Такое изменение концентрации циклических нуклеотидов в клетке при воздействии стресс-фактора приводит к значительному снижению возбудимости нейронов и оказывает влияние на транспорт нейротрансмиттеров. С учётом высокой периферической опиоидной активности даларгина [6] и соответствия его дозы 0,2 мкг/кг концентрации биологических жидкостей *in vivo* ( $10^{-12}$ - $10^{-10}$  М), можно предположить, что на фоне известного «триггерного» механизма действия опиоидных пептидов [23] формируется резонансный эффект во взаимодействии «рецептор-лиганд», активирующий сложные регуляторные цепи, каскады и (или) индукцию для высвобождения других регуляторных пептидов [11, 27, 28]. Такой подход соответствует концепции И.П. Ашмарина о регуляторном континууме и объясняет пролонгированное действие регуляторных пептидов [1, 2] даже в малых дозах [24].

В дозе 0,02 мкг/кг даларгин не оказывал достоверного влияния на температурную (тесты «горячая вода», «горячая пластина») и электрокожную (тест «электростимуляция») болевую чувствительность крыс по сравнению с контролем (рис. 1). Это свидетельствует о принадлежности этой дозы к так называемой «мёртвой зоне» - диапазону доз, в котором отсутствует биологический эффект вещества. Как известно, наличие «мёртвых зон» характерно для действия различных биологически активных веществ в малых и сверхмалых дозах, что является проявлением универсальных закономерностей «расслоения» и полимодальности их биологического эффекта [29, 30].

Снижение дозы вводимого крысам даларгина до 0,002 мкг/кг сопровождалась проявлением противоболевой активности данного препарата только на супраспинальном уровне анальгезии, поскольку лишь в тесте «горячая пластина» было выявлено повышение ЛПБР на 51,1 % ( $p < 0,01$ ). Как известно, центральное анальгетическое действие пептидов реализуется преимущественно через дельта-рецепторы гипоталамуса и стриатума [31], оказывая тормозное действие на одну из главных супрасегментарных зон – ретикулярную формацию ствола головного мозга. Через связи ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ядрами и лимбическим мозгом реализуется нейроэндокринный и мотивационный аффективный компонент боли, который вызывает чувство спокойствия и изменяет эмоциональную окраску боли. Дельта-рецепторы согласно [9] имеют способность связываться с лигандами даларгина (0,002 мкг/кг), активировать специфическую цепь внутриклеточных событий и приводя к более активному ответу клетки-мишени. В нашем случае это могло послужить основой наблюдаемых нами изменений поведенческих реакций крыс.

В отношении даларгина известно, что в механизмах его действия при стрессе важное значение имеет стимулирующее влияние как на периферические дельта-опиатные рецепторы, так и на нейрональные структуры мозга, [24], а также на тормозную ГАМК-эргическую систему [32]. Обнаруженные нами в различных малых дозах анальгетические эффекты даларгина могут быть проявлением ограничения стресс-реакции на стадии тревоги и формирования резистентности к действию стресса в ходе общего адаптационного синдрома [1, 2, 13].

Следует отметить, что высказанные здесь гипотезы о механизме действия даларгина в малых дозах нуждаются в дальнейших исследованиях и требуют экспериментального подтверждения. Нами планируется провести серии опытов, которые помогут детально выяснить роль опиоидергических и моноаминергических механизмов в анальгетических и антистрессорных эффектах даларгина.

В целом, наши исследования показали наличие дозозависимости анальгетической активности даларгина и пути её регуляции в диапазоне малых доз, что можно в значительной степени связать с феноменом различного механизма действия опиоидов при варьировании дозы [24].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даларгин в диапазоне малых доз снижает болевую чувствительность крыс, задействуя в зависимости от дозы различные пути её регуляции.

1. В дозе 0,2 мкг/кг препарат увеличивает на 83,5 % ЛПБР относительно контроля в тесте «горячая вода» и на 52,1 % - в тесте «электростимуляция», что свидетельствует об анальгетическом действии препарата с участием спинального уровня регуляции болевой чувствительности.
2. В дозе 0,02 мкг/кг не наблюдается анальгетический эффект даларгина, т. е. определена принадлежность данной дозы к диапазону «мёртвой зоны».
3. В дозе 0,002 мкг/кг даларгин повышал ЛПБР на 51,1 % только в тесте «горячая пластина», что говорит об участии супраспинальных структур в анальгетическом эффекте данной дозы этого препарата.

### Список литературы

1. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии / И.П. Ашмарин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – № 4. – С. 13–27
2. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов / И.П. Ашмарин // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 3. – С. 2–7.
3. Бобков А.И. О значении лей-энкефалина в механизмах стрессорной реакции / А.И. Бобков, И.Е. Семавин, В.А. Виноградов и др. // Тез. докл. Всесоюз. Конфер. "Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии". – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1985. – С. 161–162.
4. Вакулина О.П. Содержание опиоидных пептидов в различных тканях животных при экстремальных воздействиях: дис. ... канд. биол. наук :14.00.32 / Вакулина Ольга Павловна. – М., 1984. – 170 с.
5. Лишманов Ю.Б. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца / Ю.Б. Лишманов, П.Н. Маслов – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. – 354 с.
6. Коробов Н.В. Даларгин – опиоидоподобный пептид периферического действия / Н.В. Коробов // Фармакология и токсикология. – 1988. – № 4. – С. 35–38.
7. Лишманов Ю.Б. О механизме антистрессорного действия Д-ала2-лей5-арг6-энк / Ю.Б. Лишманов, Л.М. Маслов, М.И. Титов // Бюл. экспер. биол. мед. – 1985. – № 9. – С. 268–270.
8. Пашутин С.Б. Синтетические пептиды биорегуляторы в обеспечении адаптации организма к экстремальным воздействиям: дис. ... доктора биол. наук. : 14.00.16 / Пашутин Сергей Борисович. – М., 1991. – 380 с.
9. Слепушкин В.Д. Нейропептиды, их роль в физиологии и патологии / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов, М.И. Титов // Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. – 143 с.

10. Захарова О.Ю. О модулирующем влиянии энкефалинов на реакции системы крови при иммобилизационном стрессе: дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.16; 14.00.25 / Захарова Ольга Юрьевна – Томск, 1988. – 114 с.
11. Игнатов Ю.Д. Гетерогенность опиоидных рецепторов мозга и свойства их лигандов / Ю. Д. Игнатов // В сб. "Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности". – Л.: Лениздат, 1984. – С. 9–93.
12. Лишманов Ю.Б. Роль эндогенных опиоидных пептидов в механизмах антиаритмического эффекта адаптации / Ю.Б. Лишманов, П.Н. Маслов, А.В. Крылатов, Е.В. Ускина // Физиол. журн. –1996. – Т. 82, № 5–6. – С. 56–59.
13. Лишманов Ю.Б. Роль опиоидной системы в адаптации организма и защите сердца при стрессе / Ю.Б. Лишманов, П.Н. Маслов, Т.В. Ласукова // Усп. физиол. наук. – 1997. – Т. 28, № 1. – С. 75–97.
14. Шурин М.Р. Иммуномодуляторные свойства опиоидных пептидов / М.Р. Шурин // Иммунология. – 1988. – Т. 26. – С. 168–173.
15. Bhargava H.N. Opioid peptides, receptors, and immune function / H.N. Bhargava // NIDA. Res. Monogr. – 1990. – V.96. – P. 220–233.
16. Duggan A. W. Enkephalins as transmitters in the central nervous system / A.W. Duggan // Circ Res. – 1980. – V.46. – N. 6. – Suppl. 1. – P. 149–153.
17. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин // М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1991. – 248 с.
18. Енин Л.Д. Воздействие опиоидных пептидов мозга на сенсорные окончания кожи как один из механизмов анальгетического эффекта / Л.Д. Енин, Г.Н. Акоев, В.П. Лебедев, И.П. Потехина // В сб. докл. научн. конфер."Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов". – Пушкино, 1990. – С. 55–63.
19. Калюжный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л. В. Калюжный // М.: Медицина, 1984. – 215 с.
20. Костерлиц Т.В. Развитие концепций опиоидных рецепторов и их лигандов / Т.В. Костерлиц, Д. Хьюс // В кн. "Эндорфины", под ред. Коста Э., Трабукки М. – М.: Мир, 1981. – С. 43–55.
21. Лебедева Н.Е. Эффекты фентанила в сверхмалых дозах. / Н.Е. Лебедева, Т.В. Головкина, Е.Н. Горбатова // Химическая и биологическая безопасность. – 2003. – № 9–10. – С. 7–8.
22. Ахметова Г.С. Синтез и фармакологические свойства нового гомолога отечественного производства оригинального анальгезирующего лекарственного средства Просидол. / [Г.С. Ахметова, А.К. Амантаева, К.Д. Пралиев и др.] // Изв. Томск. политех. ун-та. – 2010. – Т. 317, № 3. – С.140–143.
23. Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике (Сбор. науч. тр. под ред. В.Г. Смагина). – 1986. – С. 80–85.
24. Смагин В.Г. Лиганды опиоидных рецепторов: Гастроэнтерологические аспекты. / В.Г. Смагин, В.А. Виноградов, С.А. Булгаков // М.: Наука – 1983. – 272 с.
25. Майзелис М.Я. Об участии циклических нуклеотидов в механизмах действия энкефалинов / М.Я. Майзелис, А.А. Заблудовский, С.Н. Шихов // Бюл. exper. биол. мед. – 1982 – № 3 – С. 33–35.
26. Белоконь Л.Е. Особенности обмена нейропептидов гипоталамуса и гормонов гипофиза при стрессе и некрозе миокарда: дис. ...канд.биол.наук. : 03. 00.13 / Белоконь Л.Е. – Днепропетровск, 1991. – 125 с.
27. Ашмарин И.П. Нейропептиды в синаптической передаче / И.П. Ашмарин, М.А. Каменская // Физиология человека и животных. – 1988. – Т. 34 – С.184–192.
28. Ерошенко Т.М. Каскадные эффекты регуляторных пептидов / Т.М. Ерошенко, С.А. Титов, Л.Л. Лукьянова // Физиология человека и животных. – 1991. – Т. 46. – С. 203.
29. Бурлакова Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадова, Е.Л. Мальцева // Химическая физика. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 21–40.
30. Гирин С.В. Перспективы клинического использования сверхмалых доз в биологии и медицине / С.В. Гирин // Биологическая терапия. – 2009. – № 2. – С. 4–8.
31. Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л. В. Калюжный. – М.: Медицина. – 1984. – 215 с.

32. Хайсман И.Д. Роль периферических катехоламинергических систем в антистрессорном действии нейропептидов / И.Д. Хайсман, Ю.П. Арефолов // Бюл. экпер. биол. мед. – 1991. – № 6. – С. 328–333.

### THE EFFECT OF DALARGIN IN SMALL DOSES ON PAIN SENSITIVITY IN RATS

*Koreniuk I.I., Minina E.N., Belousova Y.V., Cheretaev I.V.*

*Tavrida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Russia  
E-mail: cere-el@yandex.ua*

One of the urgent problems of modern biology and medicine is the study of the action of drugs that reduce the effect of acute stress on the body. The universal stress-limiting systems that provide adaptation to changes caused by extreme factor is the system of endogenous opioid peptides. As is known, increasing the synthesis and secretion of a number of regulatory peptides in the development of stress reactions along with the initiation of adaptive mechanisms leads to depletion of neurohumoral and enzyme systems of the body. It is appropriate to assume that the introduction of the external components of the stress-limiting systems will contribute not only to strengthening the capacities of the organism, but also the initiation of synthesis of biologically active substances with anti-stress effect, in particular, analgesic.

The aim of this work was learning the influence of small doses of dalargin (0.1, 0.01 and 0.001 mkg/kg) on electric and thermal pain sensitivity in rats.

Studies were performed in compliance with the principles set forth in the Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other purposes (Strasbourg, France, 1986), and subject to the requirements of the "Declaration on the use of animals and care for them", adopted the Tavrida National V. I. Vernadsky University.

Studies were conducted on 60 adult waking outbred rats male weighing 180-220 g, were divided into 4 groups of 15 animals. Dalargin ("Pharmsynthez", Kharkov, Ukraine) was dissolved in saline and was administered to the animals of the experimental groups intraperitoneally in a volume of 0.1 ml at doses of 0.1; 0.01 and 0.001 mkg/kg to Rats of control group were injected intraperitoneally with saline in the equivalent volume. Acute pain stress was simulated in the tests "hot water", "hot plate" and "electrostimulation". The indicating of pain sensitivity in animals was evaluated in all of the tests within 30 minutes after administration of the test solutions of dalargin.

As shown by our study, the severity of analgesic effect was significantly dependent on the applied dose of the peptide. Obviously identified early multi-phase kinetic steps in the areas of pharmacological action of the drug may be present and the effects of doses close to physiological. The mechanism of "escaping" effect with increasing dose and non-linear shape of the curves "dose-effect" suggest about the variation in pain sensitivity when using low doses of dalargin.

Under the conditions of the tests "hot plate", "hot water" and "electrical" detect the presence of dose response dalargin analgesic activity and the ways of its regulation at low doses, which can be largely attributed to the phenomenon of different mechanism of

action of opioids at varying doses. Detected at doses of 0.2 mkg/kg and 0.002 mkg/kg analgesic effects of dalargin may be a manifestation of stress-limiting reaction in step anxiety and the development of resistance to the action of stress during the general adaptation syndrome. At a dose of 0.02 mkg/kg analgesic effect of dalargin was not observed, that is, determined the identity of a given dose to the band "the dead zone".

**Keywords:** dalargin, ultra-low doses, pain sensitivity.

### References

1. Ashmarin I.P., Small peptides in health and disease, *Pathological physiology and experimental therapy*, **4**, 13 (1982).
2. Ashmarin I.P., Prospects of practical application and some basic research small regulatory peptides / I. P. Ashmarin, *Questions of medical chemistry*, **3**, 2 (1984).
3. Bobkov A.I., Semain I.E., Vinogradov V.A., etc., On the value of lei-enkefalina in the mechanisms of stress reactions, *Proc. Dokl. Vsesojuzn. Conf. 'Neuropeptides: their role in physiology and pathology'*, 161-162 p. (Publishing house of Tomsk University, Tomsk, 1985).
4. Vakulina O.P., The content of opioid peptides in various tissues of animals during extreme influences: dis. ... Cand. Biol. Sciences :14.00.32, 170 p., (Moscow, 1984).
5. Lishmanov Y.B., Maslov P.N., Opioid neuropeptides, stress and adaptation protection of the heart, 354 p. (Publishing house of Tomsk University, Tomsk, 1994).
6. Korobov N.V., Dalargin – opioid-like peptide peripheral actions, *Pharmacology and toxicology*, **4**, 35 (1988).
7. Lishmanov Y.B., Maslov L.M., Titov M.I., On the mechanism of anti-stress action D-ala<sup>2</sup>-leu<sup>5</sup>-arg<sup>6</sup>-enk, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **9**, 268 (1985).
8. Pashutin S.B. Synthetic peptide bioregulators in ensuring adaptation to extreme stress: dis. ... Dr. Biol. Sciences. : 14.00.16, 380 p. (Moscow, 1991).
9. Slepishkin C.D., Zoloyev G.K., Vinogradov V.A., Titov M.I., Neuropeptides and their role in physiology and pathology, 143 p (Publishing house of Tomsk University, Tomsk, 1988).
10. Zakharova O. Yu. About a modulating effect of enkephalins on the reaction of the blood system in immobilization stress: dis. ... Cand. Med. Sciences. : 14.00.16; 14.00.25, 114 p (Tomsk, 1988).
11. Ignatov Y.D., Heterogeneity of opioid receptors in the brain and the properties of their ligands, In Proc. "Neuropharmacological regulation of pain sensitivity", p. 9-93 (Lenizdat, Leningrad, 1984).
12. Lishmanov Y.B., Maslov P.N., Krylatov A.V., Uschina E.V., Role of endogenous opioid peptides in the mechanisms of anti-arrhythmic effect of adaptation, *Fiziol. J.*, **82 (5-6)**, 56, (1996).
13. Lishmanov Y.B., Maslov P.N., Laskova T.V., Role of the opioid system in adaptation and protection of the heart during stress, *Usp. Fiziol. Sciences*, **28 (1)**, 75 (1997).
14. Shurin M.R., Immunomodulatory properties of opioid peptides, *Immunology*, **26**, 168 (1988).
15. Bhargava H.N., Opioid peptides, receptors, and immune function, *NIDA. Res. Monogr.*, **96**, 220 (1990).
16. Duggan A.W., Enkephalins as transmitters in the central nervous system, *Circ Res.*, **46 (6, Suppl. 1)**, 149, (1980).
17. Bragin E.O. *Neurochemical mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 248 p. (Publishing house of peoples' friendship University, Moscow, 1991).
18. Yong L.D., Akoyev G.N., Lebedev V.P., Potekhina I.P., Effects of opioid peptides in the brain on sensory endings in the skin as a mechanism of analgesic effect, In: *Proc. the Scientific. Conf. "Physiological and clinical significance of regulatory peptides"*, 55 (Pushchino, 1990).
19. Kalyuzhny L.V. *Physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 215 p. (Medicine, Moscow, 1984).
20. Kosterlitz T.V., Hughes D., The development of the concepts of opioid receptors and their ligands, *In the book. "Endorphins"*, 43 (Mir, Moscow, 1981).
21. Lebedeva N.E., Golovkina T.V., Gorbatova E.N., Effects of fentanyl in extremely low doses, *Chemical and biological safety*, **9-10**, 7 (2003).
22. Akhmetov G.S., Amantayeva A.K., Prelievi K.D. and other, Synthesis and pharmacological properties of a new homologue of original analgesic drug Procidol, *Izv. Tomsk. Polytech. Univ.*, **317 (3)**, 140 (2010).



23. Neuropeptides in experimental and clinical practice (The Collection. Sci. Tr. by ed. V.G. Smagina), 80 (1986).
24. Smagin V.G., Vinogradov V.A., Bulgakov S.A., *The Ligands of opioid receptors: Gastroenterological aspects*, 272 p. (Nauka, Moscow, 1983).
25. Miselis M.Ya., Zabludowski A.A., Shikhov S.N., About the involvement of cyclic nucleotides in the mechanisms of action of enkephalins, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **3**, 33 (1982).
26. Belokon L.E. Features of metabolism of neuropeptides in the hypothalamus and pituitary hormones under stress and necrosis of the myocardium: dis. ...Cand. Biol. Sciences. : 03. 00.13, 125 p. (Dnepropetrovsk, 1991).
27. Ashmarin I.P., Kamenskaya M.A., Neuropeptides in synaptic transmission, *Physiology of humans and animals*, **34**, 184 (1988).
28. Eroshenko T.M., Titov S.A., Lukyanova L.L., Cascading effects of regulatory peptides, *Physiology of humans and animals*, **46**, 203 (1991).
29. Burlakova E.B., Conradova A.A., Maltseva E.L., Effect of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors, *Chemical physics*, **22** (2), 21 (2003).
30. Girin S.V., Prospects for clinical use of ultra-low doses in biology and medicine, *Biological therapy*, **2**, 4 (2009).
31. Kalyuzhny L.V., *Physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 215 p. (Medicine, Moscow, 1984).

Поступила в редакцию 29.10.2014 г.