 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

### ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЗ УКРАИНЫ

*На правах рукописи*

ЛИТВИНЕНКО Елена Юрьевна

УДК: 616-002-092.18:616.15:577.1

**РОЛЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ В РЕАКЦИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ**

14.03.04 - патологическая физиология

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор,

Николай Алексеевич КЛИМЕНКО

Харьков – 2009

СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стр. |
| **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……………………………………………...** | 3 |
| **ВВЕДЕНИЕ ……………………………….……………………………..** | 4 |
| **РАЗДЕЛ 1. ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДЫ И ВОСПАЛЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** | 9 |
| 1.1 Опиоидная система и ее роль в организме | 9 |
| 1.2 Значение опиоидных пептидов в патогенезе воспаления | 22 |
| **РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** | 34 |
| **РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ** | 40 |
| 3.1 Реакции системы крови при воспалении на фоне действия неселективного блокатора опиоидных рецепторов (для эндорфинов и энкефалинов) налоксона | 40 |
| 3.2 Реакции системы крови при воспалении на фоне действия неселективного лиганда периферических опиоидных μ- и δ- рецепторов (экзогенного энкефалина) даларгина | 54 |
| 3.3 Реакции системы крови при воспалении на фоне действия cелективного блокатора опиоидных κ-рецепторов норбиналторфимина (НТ) | 67 |
| 3.4 Реакции системы крови при воспалении на фоне действия селективного блокатора опиоидных μ-рецепторов СТОР | 77 |
| 3.5 Реакции системы крови при воспалении на фоне действия селективного блокатора δ-опиоидных рецепторов ICI 174,864 | 89 |
| **РАЗДЕЛ 4. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ** | 103 |
| **ВЫВОДЫ** | 114 |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ** | 116 |
|  |  |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| МПО | миелопероксидаза |
| КФ | кислая фосфатаза |
| СЦК | средний цитохимический коэффициент |
| ОКЛ | общее количество лейкоцитов |
| ОКК | общее количество кариоцитов |
| СЯН | сегментоядерные нейтрофилы |
| ПЯН | палочкоядерные нейтрофилы |
| α-НАЭ | α-нафтилацетатэстераза |
| НТ | норбиналторфимин |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Воспаление, как типический патологический процесс, является основой большинства заболеваний человека и поэтому одной из наиболее актуальных проблем медицины. Оно представляет собой ряд множественных последовательных межклеточных взаимодействий, которые регулируются медиаторами-модуляторами воспаления. Существенный интерес вызывает вопрос о роли эндогенных опиоидных пептидов в патогенезе воспаления, которая до настоящего времени достаточно не изучена. Будучи нейромедиаторами, опиоидные пептиды, вместе с тем могут быть важными тканевыми гормонами, поскольку высвобождаются не только нейронами, но и синтезируются и депонируются клетками разных периферических органов и обнаруживаются в крови. Паракринные (тканевые) эффекты опиоидов изучены мало, однако известная их способность регулировать клеточную продукцию и метаболизм позволяет предполагать, что они могут выступать в роли медиаторов-модуляторов воспаления [1, 2].

Противоболевой эффект экзогенных опиоидов, в том числе при воспалительной боли, дает основание думать о противовоспалительном их действии в целом. Существуют и некоторые более конкретные доказательства возможного значения опиоидов при воспалении. Установлено, что эндогенные опиоиды синтезируются лейкоцитами (нейтрофилами, моноцитами, Т-лимфоцитами) периферической крови и очага воспаления и что при воспалении их продукция возрастает [3, 4]. Экзогенные опиоиды уменьшают не только боль, но и сосудистую реакцию, воспалительный отек и накопление иммунных клеток в очаге, хотя, в зависимости от дозы, могут вызывать провоспалительный эффект [5]. Особо противоречивы данные в отношении μ-опиоидных пептидов [6]. Практически не изучено значение δ-опиоидов в воспалении.

Вместе с тем, как известно, основным критерием наличия, вида, течения, этапа воспаления, эффективности противовоспалительных средств и соответствующей терапии являются клеточная динамика очага воспаления и взаимосвязанные с ней изменения во всей системе крови, и именно их изучение в условиях блокады или стимуляции различных опиоидных рецепторов может дать интегративные ответы на вопросы о роли и рецепторных механизмах участия эндогенной опиоидной системы в патогенезе воспаления.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертационное исследование выполнено согласно комплексного плана научных исследований ХНМУ МЗ Украины и является самостоятельным фрагментом в рамках научного направления университета «Изучение общих закономерностей патологических процессов и разработка способов их коррекции» и кафедры патологической физиологии. Комплексные темы кафедры: «Межклеточные взаимодействия и их механизмы в патогенезе воспаления» (номер государственной регистрации U 004546, 2003-2005 гг.), «Гематологические механизмы хронизации воспаления» (номер государственной регистрации 0106U001639, 2006-2008 гг.). Автор является исполнителем исследований, которые относятся к теме диссертации.

**Цель исследования:** Выяснение роли опиоидных пептидов в реакциях системы крови при воспалении.

**Задачи исследования:**

1. Изучить реакции системы крови в динамике карагиненового острого асептического перитонита у крыс.

2. Исследовать реакции системы крови при воспалении на фоне действия блокаторов опиоидных рецепторов и экзогенных энкефалинов:

2.1 Неселективного блокатора опиоидных рецепторов (для эндорфинов и энкефалинов) налоксона.

2.2 Неселективного лиганда периферических опиоидных μ- и δ- рецепторов (экзогенного энкефалина) даларгина.

2.3 Селективного блокатора опиоидных κ-рецепторов норбиналторфимина (НТ).

2.4 Селективного блокатора опиоидных μ-рецепторов СТОР.

2.5 Селективного блокатора δ-опиоидных рецепторов ICI 174,864.

*Объект исследования* – патогенез воспаления.

*Предмет исследования* – роль опиоидных пептидов в реакциях системы крови при воспалении.

*Методы исследования* – патофизиологические, цитоморфологические, гематологические, цитохимические, фармакологические, статистические.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые проведено специальное комплексное исследование, посвященное выяснению роли эндогенных опиоидных пептидов в реакциях системы крови при воспалении – основной эффекторной системы этого процесса. Установлено противовоспалительное модулирующее влияние опиоидных пептидов на реакции различных звеньев системы крови (лейкоцитов очага воспаления, костномозговых клеток, лейкоцитов периферической крови), состоящее в ограничении аккумуляции лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов-макрофагов, лимфоцитов) в очаге острого воспаления, их функциональной активности, гемопоэза, выхода кариоцитов из костного мозга в кровь. Показаны рецепторные механизмы этого влияния, связанные со значением опиоидных *κ*-, μ- и δ-рецепторов. Обнаружено, что в отношении лимфоцитарной и моноцитарной реакций опиоидные пептиды действуют однонаправлено (усиливая лимфоцитарную и угнетая моноцитарную реакции) через все три типа опиоидных рецепторов, в отношении же нейтрофильной реакции – разнонаправлено: через δ- и κ- рецепторы увеличивают ее, а через μ-рецепторы – уменьшают; при обычно протекающем остром воспалении преобладает эффект через μ-рецепторы. Стимулирующее влияние опиоидов на лимфоцитарную реакцию, как и сама эта реакция, проявляется при необычном течении воспаления.

**Практическое значение полученных результатов.** Диссертационная работа относится к фундаментальным исследованиям. Полученные данные о роли опиоидных пептидов в патогенезе воспаления расширяют и углубляют существующие представления о механизмах данного процесса, что является важным для развития общей патологии воспаления и совершенствования принципов и методов патогенетической противовоспалительной терапии. Результаты исследований показывают, что при гиперергическом остром воспалении эффективными могут быть μ-опиоиды, а при хронизации воспаления – δ- и κ-агонисты, блокаторы μ-рецепторов.

Результаты работы могут быть использованы в дальнейшей научно-исследовательной работе и в преподавании патологичной физиологии и других медицинских наук.

**Личный вклад диссертанта.** Автором самостоятельно разработаны план работы и методология проведения исследований, проведен патентно-информационный поиск по теме, выполнены эксперименты, обработка и подсчет полученных в ходе эксперимента данных с использованием цитоморфологических, гематологических, цитохимических методов исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные положения и выводы, написаны все разделы диссертации.

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертации были представлены и обсуждались на, IV Национальном конгрессе патофизиологов Украины с международным участием (Черновцы, 2004 г.), III чтениях им В.В. Подвысоцкого (Одесса, 2004), третьем Российском конгрессе по патофизиологии с международным участием (Москва, 2004), научно-практической конференции с международным участием, посвященная 200-летию со дня основания Харьковскгого государственного медицинского университета (Харьков, 2005), V чтениях им. В.В. Подвысоцкого (Одесса, 2006), V национальном Конгрессе патофизиологов Украины (Запорожье, 2008), научно-практической конференции Крымского государственного медицинского университета (Симферополь, 2006), научно-практической конференции “Достижения клинической и экспериментальной медицины” (Тернополь, 2008), VIII чтениях им. В.В. Подвысоцкого (Одесса, 2009).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 – статьи в специализированных журналах, входящих в перечень, утвержденный ВАК Украины, 9 – тезисы докладов.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и решение актуальной научной медицинской задачи – выяснения роли эндогенных опиоидных пептидов в реакциях системы крови при воспалении. Установлено противовоспалительное модулирующее влияние опиоидных пептидов на реакции системы крови и показаны его рецепторные механизмы.

* + 1. С использованием неселективного блокатора опиоидных рецепторов (для эндорфинов и энкефалинов) налоксона показано, что эндогенные опиоидные пептиды ограничивают аккумуляцию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов-макрофагов, лимфоцитов) в очаге острого воспаления, их функциональную активность, гемопоэз, выход кариоцитов из костного мозга в кровь.
    2. Введение экзогенного опиоида (энкефалина, неселективного лиганда периферических опиоидных μ- и δ-рецепторов) даларгина еще больше угнетает нейтрофильную и моноцитарную реакции при воспалении, чем только эндогенные опиоиды, но усиливает лимфоцитарную реакцию.
    3. Опиоидные κ-рецепторы опосредуют стимуляцию лимфоцитарной и нейтрофильной и угнетение моноцитарной реакций при воспалении.
    4. Через μ-рецепторы эндогенные опиоиды снижают моноцитарную и нейтрофильную и повышают лимфоцитарную реакции при воспалении.
    5. δ-Опиоиды имеют значение в усилении нейтрофильной и лимфоцитарной и ослаблении моноцитарной реакций при воспалении.
    6. Значимость опиоидных рецепторов в усилении нейтрофильной реакции при остром воспалении выглядит следующим образом: δ>κ, в угнетении моноцитарной реакции – μ>δ>κ, в стимуляции лимфоцитарной реакции – δ>κ>μ. Однако в отношении нейтрофильной реакции в совокупном влиянии эндогенных опиоидов преобладает эффект μ-опиоидов, которые ослабляют ее, а лимфоцитарная реакция усиливается при необычном течении воспаления, прежде всего как компенсаторное явление.
    7. Приведенные данные показывают, что при гиперергическом остром воспалении эффективными могут быть μ-опиоиды, а при хронизации воспаления – δ- и κ-агонисты, блокаторы μ-рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольдберг Е.Д. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза / Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. – Томск: Томск. ун-т, 1990 – 136 с.
2. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз / Дыгай А.М., Клименко Н.А. - Томск: Томск. ун-т,1992.- 276 с.
3. Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS (2002) Opioid peptides endomorphin-1 and endo-morphin-2 in the immune system in humans and in a rodent model of inflammation. Ann NY Acad Sei 966: 456-463.
4. Machelska H, Stein С (2002) Immune mechanisms in pain control. Anesth Analg 95: 1002-1008.
5. Holaday, J. W. (1983). Cardiovascular effects of endogenous opiate system. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23,541-594.
6. Walker JS (2003) Anti-inflammatory effects of opioids. In: H Machelska, С Stein (eds): Immune mechanisms of pain and analgesia. Landes Bioscience, Georgetown and Kluw-er Academic, New York, 148-160.
7. Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C (2002) Exploring the opioid system by gene knockout. Prog Neurobiol 66: 285-306.
8. Zadina J.E., Heckler L., Ge LJ, Kastin AJ (1997) A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiat reseptor. Naure 386: 499-502.
9. Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson,J.A., huppler, R.E., and Gilbert, P.E. (1976). The effect of morphine- and morphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 517-532.
10. Hughes, J.,Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Forthergill, L.A., Morgan, B.A., and Morris, H.R. (1975). Indentification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 258, 577-580.
11. Goldstein, A.G., Fischli, W., Lowney, L.I., Hunkapilier, M., and Hood, L. (1981). Porcine pituitary dynorphin: Complete amino acid sequence of biologically active heptapeptide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 7219-7223.
12. Ling, N., Burgus, R., and Guillemin, R. (1976). Isolation, primary structure and synthesis of α-endorphin and γ-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 3042-3046.
13. Cox, B.M., Goldstein, A., and Li, C.H. (1976). Opioid activity of a peptide, β-lipotropin-(61-91), Derived from β-lipotropin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 1821-1823.
14. Zadina J.E., Kastin A.J., Ge L.J., and Heckler L. (1994). Mu, delta and kappa opiate receptor binding of Tyr-MIF -1 and of Tyr-W-MIF-1, its active fragments and two potent analogs. Life Sci. 55, PL461-466.
15. Hackler,L., Zadina J.E., Ge L.J., and Kastin A.J. (1997).Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex. Pertides 18, 1635-1639.
16. Kieffer, B. L. (1995). Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: Receptors for opioid peptides. Cell. Mol. Neurohiol. 15, 615-635.
17. Kieffer, B. L., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C. and Hirth, С G. (1992). The δ-opioid receptor: Isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 89, 12048-12052.
18. Evans, С J., Keith, D. E., Jr., Morrison, H., Magendzo, K., and Edwards, R. H. (1992). Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. Science 258, 1952-1955.
19. Yasuda, K.. Raynor, K., Kong, H., Breder, С D., Takeda, J., Reisine, Т., and Bell, G. I. (1993). Cloning and functional comparison of κ and δ opioid receptors from mouse brain. Proc. Natl Acad. Sei. USA 90, 6736-6740.
20. Chen, Y., Mestek. A.. Liu, J., Hurley. J. A., and Yu, L. (1993). Molecular cloning and functional expression of a µ-opioid receptor from the rat brain. Mol. Pharmacol. 44, 8-12.
21. Stanasila, L., Massote, D., Kieffer, B. L., and Pattus, F. (1999). Expression of δ, к and µ human opioid receptors in Escherichia coli and reconstitution of the high-affinity state for agonist with heterotrimeric G protein. Eur. J. Biochem. 260, 430-438.
22. Porzig, H. (1990). Pharmacological modulation of voltage dependent calcium channels in intact cells. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 114, 209-262.
23. North, R. A. (1989). Drug receptors and the inhibition of nerve cells. Br. J. Pharmacol. 98, 13-28.
24. Childers, S. R. (1991). Opioid receptor coupled second messenger system. Life Sei. 48, 1991-2003.
25. Nevo, I., Avidor-Reiss, T, Levy, R., Bayewitch, M., and Vogel, Z. (2000). Acute and chronic activa­tion of the µ-opioid receptor with endogenous ligand endomorphin differentially regulates adenyl cyclase isozymes. Neurol. Pharmacol. 39, 364-371.
26. Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Forthergill, L. A., Morgan, B. A., and Morris, H. R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 258, 577-580.
27. Goldstein, A., Tachibana, S.. Lowney, L. I., Hunkapiller. M., and Hood, L. (1979). Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 76, 6666-6670.
28. Matthes, H. W., Maldonado, R., Simonin, F.. Valverde, О., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K, Dierich, A., Le Meur, M., Dolle. P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B. P., and Kieffer. B. L. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the µ-opioid-receptor gene. Nature 383, 819-823.
29. Burford, N. Т., Tolbert, L. M., and Sadee, W. (1998). Specific G protein activation and µ-opioid receptor internalization caused by morphine, DAMGO and endomorphin I. Eur. J. Pharmacol. 342, 123-126.
30. Erchegyi, J., Kastin, A. J., and Zadina, J. E. (1992). Isolation of a novel tetrapeptide with opiate, and antiopiate activity from human brain cortex: Tyr-Pro-Try-Gly-NH2 (Tyr-W-MIF-1). Peptides 13, 623-631.
31. Hackler, L., Kastin, A. J., Erchegyi, J., and Zadina, J. E. (1993). Isolation of Tyr-W-MIF-1 from bovine hypothalami. Neuropeptides 24, 159-164.
32. Mansour, A., Fox, С A., Akil, H., and Watson, S. J. (1995). Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: Anatomical and functional implications. Trends Neurosci. 18, 22-29.
33. Martin-Schild, S., Gerall, A. A., Kastin. A. J., and Zadina. J. E. (1998). Endomorphin-2 is an endogenous opioid in primary sensory afferent fibers. Peptides 19, 1783-1789.
34. Martin-Schild, S., Zadina, J. E., Gerall. A. A.. Vigh. S., and Kastin, A. J. (1997). Localization of endomorphin-2-like immunoreactivity in the rat medulla and spinal cord. Peptides 18, 1641-1649.
35. Pierce, T L.. and Wessendorf, M. W. (2000). Immunocytochemical mapping of endomorphin-2-imunoreactivity in rat brain. J. Chem. Neuroanal. 18, 181-207.
36. Wu, S. Y, Dun, S. L., Wright, M. Т., Chang, J. K., and Dun, N. J. (1999). Endomorphin-like immunoreactivity in the rat dorsal horn and inhibition of substantia gelatinosa neurons in vitro. Neuroscience 89,317-321.
37. Jiang, Y, Klodesky, С M., and Chang, S. L. (2000). Endomorphin-1 and endomorphin-2 induce the expression of c-FOS immunoreactivity in the rat brain. Brain Res. 873, 291-296.
38. Pierce, T. L., Grahek, M. D., and Wessendorf, M. W. (1998). Immunoreactivity for endomorphin-2 occurs in primary afferente in rat and monkey. Neuroreport 9, 385-389.
39. Williams, C. A., Wu, S. Y, Dun, S. L., Kwok, E. H., and Dun, N. J. (1999). Release of endomorphin-2 like substances from the rat spinal cord. Neuosci. Lett. 273, 25-28.
40. Jessop, D. S., Major, G. N.. Coventry, T. L., Kaye, S. J., Fulford, A. J., Harbuz, M. S., and DeBree, F. M. (2000). Novel opioid peptides endomorphin-1 and endomorphin-2 are present in mammalian immune tissues. J. Neuroimmunol. 106, 53-59.
41. Spetea, М., Monory, К., Tomboly, С, Toth, С, Tzavara, E., Benyhe, S., Hanoune, J., and Borsodi, A. (1998). In vitro binding and signaling profile of the novel µ opioid receptor agonist endomorphin 2 in rat brain membranes. Biochem. Biophys. Res. Common. 250, 720-725.
42. Kakizawa, K., Shimohira, I., Sakurada, S., Fujimura, Т., Murayama, K., and Ueda, H. (1998). Parallel stimulations of in vitro and in situ [35 S]GTPγS binding by endomorphin 1 and DAMGO in mouse brains. Peptides 19, 755-758.
43. Mizoguchi, H., Narita. M„ Oji, D. E., Suganuma, C, Nagase, H., Sora. I., Uhl, G. R., Cheng, E. Y, and Tseng, L. F (1999). The µ-opioid receptor gene—dose dependent reductions in G-protein activation in the pons/medulla and antinociception induced by endomorphins in µ-opioid receptor knockout mice. Neuroscience 94, 203-207.
44. Sim, L. J., Liu, Q., Childer, S. R„ and Selley, D. E. (1998). Endomorphin-stimulated |35S]GTPγS binding in rat brain: Evidence for partial agonist activity at µ-opioid receptor. J. Neuwchem. 70, 1567-1576.
45. Alt, A., Mansour, A., Akil, H., Medizihradsky, F., Traynor, J.R., and Woods, J.H. (1998). Stimulation of guanosine-5´-O-(3-[35S]thio)triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned mu receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 282-288.
46. Narita, M., Mizoguchi, H., Narita, Mi., Sora, I., Uhl, G. R., and Tseng, L. F. (1999). Absence of G-protein activation by µ-opioid receptor agonists in the spinal cord of µ -opioid receptor knockout mice. Br. J. Pharmacol. 126,451-456.
47. Connor, M., Schuller, A., Pintar, J. E., and Christie, MacD. J. (1999). µ -Opioid receptor modulation of calcium channel current in periaqueductal grey neurons from C57B16/J mice and mutant mice lacking MOR-I. Br. J. Pharmacol. 126, 1553-1558.
48. Goldberg, I. E., Rossi, G. C, Letchworth, S. R., Mathis, J. P.. Ryan-Moro, J., Leventhal, L., Su, W., Emmel., D., Bolan, E. A., and Pasternak, G. A. (1998). Pharmacological characterization of endomorphin- and endomorphin-2 in mouse brain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1007-1013
49. Paul, D., Standifer, K. M., Inturrisi, C. E., and Pasternak, G. W. (1989). Pharmacological characteri­zation of morphine-6β-glucuronide, a very potent morphine metabolite. J. Pharmacol. Exp. Then, 251,477-483.
50. Hahn, E. F, Carroll-Buatti, M„ and Pasternak, G. W. (1982). Irreversible opiate agonists and antago­nists: The 14-hydroxydihydromorphinone azines. J. Neurosci. 2, 572-576.
51. Pick, C. G., Paul, D., and Pasternak, G. W. (1991). Comparison of naloxonazine and ß-funaltrexamine antagonism of µ1 and µ2 opioid actions. Life Sei. 48, 2005-2011.
52. Moskowitz, A. S., and Goodman, R. R. (1985). Autoradiographic analysis of mµ1, mµ2 and delta opioid binding in the central nervous system of C57BL/6BY and CXBK (opioid receptor deficient) mice. Brain Res. 360, 108-116.
53. Reith, M. E. A., Sershen, H., Vadasz, C, and Lajtha, A. (1981). Strain differences in opiate receptors in mouse brain. Eur. J. Pharmacol. 74, 377-380.
54. Baron, A., Shuster, L., Elefterhion, B. E., and Bailey, D.W. (1975). Opiate receptors in mice: Genetic differences. Life Sci. 17, 633-640.
55. Pick, С G., Nejat, R., and Pasternak, G. W. (1993). Independent expression of two pharmacologically distinct supraspinal mu analgesic systems in genetically different mouse strains. J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 166-171.
56. Stone, L. S., Fairbanks, С A., Lauphlin, T. M, Nguyen, H. O., Bushy, T. M., Wessendorf M. W., and Wikox, G. L. (1997). Spinal analgesic actions of the new endogenous opioid peptides endomorphin-1 and -2. Neuroreport 8, 3131-3135.
57. Hao, S., Takahata, O., and Iwasaki, H. (2000). Intrathecal endomorphin-1 produces antinociceptive activities modulated by alpha 2-adrenoceptors in the rat tail flick, tail pressure and formalin test. Life Sei. 66, 195-204.
58. Soignier. R. D.. Vaccarino, A. L., Brennan. A. M., Kastin, A. J., and Zadina, J. E. (2000). Analgesic effects of endomorphin-l and endomorphin-2 in the formalin test in mice. Life Sei. 67,907-912.
59. Mizoguchi, H., Narita. M„ Oji, D. E., Suganuma, C, Nagase, H., Sora. I., Uhl, G. R., Cheng, E. Y, and Tseng, L. F (1999). The µ-opioid receptor gene—dose dependent reductions in G-protein activation in the pons/medulla and antinociception induced by endomorphins in µ-opioid receptor knockout mice. Neuroscience 94, 203-207.
60. Loh, H. H., Liu, H. C, Cavalli, A., Yang, W., Chen, Y. F. and Wei, L. N. (1998). Mu opioid receptor knockout in mice: Effects on ligand-induced analgesia and morphine lethality. Mol. Brain Res. 54, 321-326.
61. Horvath, G., Szikszay, Tomboly, C., and Benedek. G. (1999). Antinociceptive effects of intrathecal endomorphin-1 and -2 in rats. Life Sei. 65, 2635-2641.
62. Przewlocka, В., Mika, J., Labuz, D., Toth, G., and Przewlocki. R. (1999). Spinal analgesic action of endomorphins in acute, inflammatory and neuropathic pain in rats. Eur. .J. Pharmacol. 367, 189-196.
63. Jin, S. X., Lei, L. G., Wang, Y., Da, D. F., and Zhao, Z. Q. (1999). Endomorphin-1 reduces carrageenan-induced Fos expression in the rat spinal horn. Neuropeptides 33, 281-284.
64. Carrigan, K. A., Nelson, C. J., and Lysle, D. T. (2000). Endomorphin-1 induces antinociception without immunomodulatory effects in the rat. Psychopharmaeology 151,299-305.
65. Sakurada, S., Zadina, J. E.. Kastin. A. J.. Katsuyama, S.. Fujimura. T. Murayama. K.. Yuki, M., Ueda, H., and Sakurada, T (1999). Differential involvement of µ-opioid receptor subtypes in endomorphin-l and -2-induced antinociception. Eur. J. Pharmacol. 372, 25-30.
66. Tseng, L. Т., Narita, M., Suganuma, C, Mizogichi, H., Ohsawa, M., Nagase, H., and Kampine J. P. (2000). Differential antinociceptive effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse. J. Pharmacol. Exp. Then 292, 576-583.
67. Wolozin, B. L., and Pasternak, G. W. (1981). A classification of multiple morphine and enkephalin binding sites in the central nervous system. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 78, 6181-6185.
68. Nishimura, S. L.. Rech, L. D., and Pasternak, G. W. (1984). Biochemical characterization of high affinity H-opioid binding: Further evidence for mu sites. Mol. Pharmacol. 25, 29-37.
69. Goodman. R. R., and Pasternak, G. W. (1985). Visualization of mu-1 opiate receptors in rat brain by using a computerized autoradiographic subtraction technique. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 82, 6667-6671.
70. Sakurada, S., Hayashi, T, Yuhki, M., Fujimura, T, Murayama, K... Yonezawa, A., Sakurada, C, Takeshita, M., Zadina, J. E.. Kastin, A. J., and Sakurada, T (2000). Differential an­tagonism of endomorphin-l and cndomorphin-2 spinal antinociception by naloxonazine and 3-methylnallrexone. Brain Res. 881, 1-8.
71. Kamei. J., Kawashima, N., and Kasuya, Y (1992a). Role of spleen or spleen products in the deficiency in morphine-induced analgesia in diabetic mice. Brain Res. 576, 139-142.
72. Kamei, J., Ohhashi, Y, Aoki, Т., Kawashima, N.. and Kasuya, Y (1992b). Streptozotocin-induced diabetes selectively alters the potency of analgesia produced by δ opioid agonists, but not by µ and κ opioid agonists. Brain Res. 571, 199-203.
73. Kamei, J., Kawashima, N., and Kasuya, Y (1992c). Paradoxical analgesia produced by naloxone in diabetic mice is attributable to supersensitivity of δ opioid receptor. Brain Res. 592, 101-105.
74. Kamei, S., Zushida, K., Ohsawa, M., and Nagase, H. (2000). The antinociceptive effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in diabetic mice. Eur. J. Pharmcol. 391, 91-96.
75. Coderre. T. J., Vaccarino, A. L., and Melzack, R. (1990). Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. Brain Res. 535, 155-158.
76. Fraser, H. M., Chapman, V, and Dickenson, A. H. (1992). Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: Combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. Pain 49, 33-41.
77. Hao, S.. and Ogawa, H. (1998). Sevoflurane suppresses behavioral response in the rat formalin test: Combination with intrathecal lidocaine produced profound suppression of the responses. Neurosci. Lett. 248, 124-126.
78. Yamamoto, Т., and Yaksh, T. L. (1992). Comparison of the antinociceptive effects of pre- and post-treatment with intrathecal morphine and MK801, and NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. Anesthesiology 77, 756-763.
79. Hao, S., Takahata, О., and Iwasaki, H. (1999). Isobolographic analysis of interaction between spinal endomorphin-1 a newly isolated endogenous opioid peptide, and lidocaine in the rat formalin test. Neurosci. Lett. 276, 177-180.
80. Kromer, W. (1988). Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. Pharmacol. Rev. 40, 121-162.
81. Herz, A. (Ed.) (1993). "Opioids II. " Springer-Verlag, Berlin.
82. Holtzman, S. G. (1975). Effects of narcotic antagonists on fluid intake in the rat. Life Sei. 16, 1465-1470.
83. Pfaus, J. G., and Gorzalka, В. В. (1987). Opioids and sexual behavior. Neurosci. Biobehav. Rev. 11, 1-34.; Gessa, G. L., Paglietti, E., and Quarantotti, B. P. (1979). Induction of copulatory behavior in sexually inactive rat by naloxone. Science 204, 203-205.
84. Gianoulakis, C, and de Waele, J.-P. (1994). Genetics of alcoholism: Role of the endogenous opioid system. Metab. Brain Dis. 9, 105-125.
85. Hahn, A., and Allescher, D. (1998). Effect of endomorphin-1 and endomorphin-2 on the ascending and descending reflex pathway in rat intestine. Gastroenterology 114, A795.
86. Tonini, M., Fiori, E., Balestra, В., Spelta, V., D'Agostino, G., Di Nucci, A., Brecha, N. C, and Sternini, С. (1998). Endomorphin-1 and endomorphin-2 activate µ-opioid receptors in myenteric neurons of the guinea-pig small intestine. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 358, 686-689.
87. Fischer. A., and Undem, B. J. (1999). Naloxone blocks endomorphn-1 but not endomorphin-2 induced inhibition of tachykinergic contractions of guinea pig isolated bronchus. Br. J. Pharmacol. 127, 605-608.
88. Spyer, R. M. (1994). Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. J, Physiol. 474, 1-19.
89. Sun, M. K. (1996). Pharmacology of reticular spinal vasomotor neurons in cardiovascular regulation. Pharmacol. Res. 48,465-494.
90. Arvidsson, U., Riedl, M., Chakarabarti, S., Lee, J. H., Nakano, A., Dado, H., Loh, H., Law, P. Y., Wessendorf, M. W., and Elde, R. (1995). Distribution and targeting of a µ-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. J. Neurosci. 15, 3328-3341.
91. Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E., Akil, H., and Watson, S. J. (1988). Anatomy of CNS opioid receptors. Trends Neurosci. 11, 308-314.
92. Chu, X. P., Xu, N. S., Li, P., and Wang, J. Q. (1999). Endomorphin-1 and endomorphin-2, endogenous ligand for the µ-opioid receptor, inhibit electrical activity of rat rostral ventrolateral medulla neurons in vitro. Neuroscience 93, 681-686.
93. Champion. H. С Zadina. J. E., Kastin, A. J., Hackler. L.. Ge. L. J., and Kadowitz, P. J. (1997a). The endogenous mu-opioid receptor agonists, endomorphin 1 and 2 have novel hypotensive activity in the rabbit. Biochem. Biophys. Res. Commun. 235, 567-570.
94. Champion, H. C. Zadina. J. E., Kastin, A. J., and Kadowitz, P. J. (1997b). The endogenous µ-opioid agonists, endomorphin 1 and 2, have vasodilator activity in the hindquarters vascular bed of the rat. Life Sei. 61,409-415.
95. Champion, H. C, Zadina, J. E., Kastin, A. J., Hackler, L., Ge, L.-J., and Kadowitz, P. J. (1997c). Endomorphin 1 and 2, endogenous ligands for the µ-opioid receptor, decrease cardiac output and total peripheral resistance in the rat. Peptides 18, 1393-1397.
96. Champion, H. C, Bivalacqua, T. J., Friedman, D. E., Zadina, J. E., Kastin, A. J., and Kadowitz, P. J. (1998a). Nitric oxide release mediates vasodilator response to endomorphin 1 but not noci-ceptin/OFQ in the hindquarters vascular bed of the rat. Peptides 19, 1595-1602.
97. Champion, H. C, and Kadowitz, P. J. (1999). Vasodepressor response to [d-Ala 1-endomorphin 2 (TAPP) are mediated an L-NAME-sensitive mechanism in the rat. J. Cardiovasc. Pharmacol. 33, 280-284.
98. Czapla, M. A., Champion. H. C, Zadina, J. E., Kastin. A. J., Hackler, L., Ge, L.-J., and Kadowitz, P. J. (1998). Endomorphin 1 and 2, endogenous µ-opioid agonists, decrease systemic arterial pressure in the rat. Life Sei. 62, 175-179.
99. Champion, H. C, Zadina, J. E., Kastin, A. J., and Kadowitz, P. J. (1998b). Endomorphin 1 and 2 have vasodepressor activity in the anesthetized mouse. Peptides 19, 925-929.
100. Champion, H. C, Bivalacqua, T. J., Lambert, D. G.. McWilliams, S. M., Zadina, J. E., Kastin, A. J., and Kadowitz, P. J. (1998c). Endomorphin 1 and 2, the endogenous µ-opioid agonists, produce biphasic changes in systemic arterial pressure in the cat. Life Sei. 63, 131-136.
101. Kwock, E. H., and Dun, N. J. (1998). Endomorphins decrease heart rate and blood pressure possibly by activating vagal afferents in anesthetized rats. Brain Res. 803, 204-207.
102. Hugghins. S. Y, Champion, H. C, Cheng, G., Kadowitz, P. J., and Jeter, J. R., Jr. (2000). Vasorelaxant responses to endomorphins. nociception, albuterol, and adrenomedullin in isolated rat aorta. Life Sei. 67,471-476.
103. Rigter, H., Hannan, T J., Messing, R. В., Martinez, J. L., Jr., Vasquez, B. J., Jensen, R. A., Veliquette, J., and McGaugh, J. L. (1979). Enkephalins interfere with acquisition of an active avoidance response. Life Sei. 26, 337-345.
104. Izquierdo, I. (1980). Effect of β-endorphin and naloxone on acquisition, memory, and retrieval of shuttle avoidance and habituation learning in rat. Psychopharmacology 69, 111-115.
105. Castellano, C, and Pavone, F. (1985). Dose- and strain-dependent effects of dermorphin and [d-Ala, d-Leu5]enkephalin on passive avoidance behavior in mice. Behav. Neurosci. 99, 1120-1127.
106. Izquierdo, I., and Netto, С. А. (1985). Role of β-endorphin in behavioral regulation. Ann. N. Y. Acad. Sei. 444, 162-177.
107. Sarter, M., Bodewitz, G., and Stephens, D. N. (1988). Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist β-carbolines. Psychopharmacology 94,491-495.
108. Parada-Turska, J., and Turski, W. A. (1990). Excitatory amino acid antagonists and memory: Effects of drugs acting at N-methyl-d-aspartate receptors in learning and memory task. Neuropharmacology 29, 1111-1116.
109. Stone, W. S., Walser, В., Gold, S. D., and Gold, P. E. (1991). Scopolamine- and morphine-induced impairment of spontaneous alteration performance in mice: Reversal with glucose and with cholin­ergic and adrenergic agonists. Behav. Neurosci. 105, 264-271.
110. Ukai. M.. Mori, K, Hashimoto, S., Kobayashi, Т., Sasaki, Y, and Kameyama, T. (1993). Tyr-d-Arg-Phe-ß-Ala-NHo, a novel dermorphin analog, impairs memory consolidation in mice. Eur. J. Pharmacology 239,237-240.
111. Itoh, J., Ukai, M., and Kameyama, T. (1994). Dynorphin A-(1-13) potently improves the impairment of spontaneous alteration performance induced by the µ-selective opioid receptor agonist DAMGO in mice. J. Pharmcol. Exp. Ther. 269, 15-21.
112. Ukai, M., Watanabe, Y., and Kameyama, T. (2000). Effects of endomorphin-1 and -2, endogenous µ-opioid receptor agonists, on spontaneous alteration performance in mice. Eur. J. Pharmacol. 395,211-215.
113. Freeman, F. M., Rose, S. P. R., and Scholey, A. B. (1995). Two time windows of anisomycin-induced amnesia for passive-avoidance training in the day-old chick. Neurobiol. Learn. Mem. 63, 291-295.
114. Nishiwaki, R, Saitoh, N., Nishio, H., Takeuchi. T, and Hata, F. (1998a). Relationship between mus­carinic autoinhibition and the inhibitory effect of morphine on acetylcholine release from myenteric plexus of guinea pig ileum. Jpn../. Pharmacol. **77,** 271-278.
115. Nishiwaki, H., Saitoh, N., Nishio, H., Takeuchi, T, and Hata, F. (1998b). Relationship between in­hibitory effect of endogenous opioid via mu-receptors and muscarinic autoinhibition in acetyl­choline release from myenteric plexus of guinea pig ileum. Jpn. J. Pharmacol. **77,** 279-286.
116. Nishiwaki, H., Satoh. N., Nishio, H., Takeuchi, T, and Hata, F. (1998c). Inhibitory effect of endomorphin-1 and -2 on acetylcholine release from myenteric plexus of guinea pig ileum. Jpn..J. Pharmacol. 78, 83-86.
117. Yokotani, K, and Osumi, Y (1998). Involvement of µ-receptor in endogenous opioid peptide-mediated inhibition of acetylcholine release from the rat stomach. Jpn. J. Pharmacol. 78, 93-95.
118. Patel, H. J., Venkatesan, P., Halfpenny, J., Yacoub, M. H., Fox, A., Barnes. P. J., and Belvisi, M. G. (1999). Modulation of acetylcholine release from parasympathetic nerves innervating guinea-pig and human trachea by endomorphin-1 and -2. Eur. J. Pharmacol. 374, 21-24.
119. Saiah, M., Borgeat, A., Wilder-Smith O. H. G.. Rifat, K.. and Suter. P. M. (1994). Epidual-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. Anesth. Analg 78, 1110-1113.
120. Thomas, D. A., and Hammond, D. L. (1995). Microinjection of morphine into the rat medullary dorsal horn produces a dose-dependent increase in facial scratching. Brain Res. 695,267-270.
121. Tohda, C, Yamagichi, Т., and Kuraishi. Y (1997). Intracisternal injection of opioid induces itch-associated response through µ-opioid receptors in mice. Jpn. J. Pharmacol. 74,77-82.
122. Yamaguchi, Т., Kitagawa, K, and Kuraishi, Y. (1998). Itch-associated response and antinociception induced by intracisternal endomorphins in mice. Jpn. J. Pharmacol. 78, 337-343.
123. Einstein, T. K., Hilburger, M. D., and Lawrence, D. M. P. (1996). Immunomodulation by morphine and other opioids. In "Drugs of Abuse, Immunity and Infections" (H. Friedman, T. W. Klein, and S. Specter, Eds.), pp. 103-120. CRC press, Boca Raton, FL.
124. Chao, С. С, Hu, S., Shark, К. В., Sheng, W. S., Gekker, G., and Peterson, P. K. (1997). Activation of mu-opioid receptors inhibits microglial cell Chemotaxis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 281, 998-1004.
125. Sowa, G., Gekker, G., Lipovsky, M. M., Hu, S., Chao, С. С, Molitor, Т. W., and Peterson, P. К. (1997). Inhibition of swine microglial cell phagocytosis of Cryptococcus neoformans by femtomolar con­centrations of morphine. Biochem. Pharmacol. 53, 823-828.
126. Gendelman, H. E., Ghorpade, A., and Persidsky, Y (1997). The neuropathogenesis of HIV-1 –associated dementia. In "Defense of the Brain: Current Concepts in the Immunopathogenesis and Clinical Aspects of CNS Infections" (P. K. Peterson and J. S. Remington, Eds.), pp. 290-304. Blackwell, Maiden. MA.
127. Chao, С. С, Gekker, G., Hu, S., Sheng, W. S., Shark, К. В., Bu, D. F., Archer. S., Bidlak. Т. H., and Peterson, P. K. (1996). Kappa opioid receptors in human microglia downregulate human immunodeficiency virus 1 expression. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 93, 8051-8056.
128. Peterson, P. K., Gekker, G., and Hu, S. (1994). Morphine amplifies HIV-1 expression in chronically infected promonocytes cocultured with human brain cells. J. Neuroimmunol. 50, 167-175.
129. Peterson. P. K., Gekker, G., Hu, S., Lokensgard, J., Protoghese, P. S., and Chao, С. С. (1999). Endomorphin-1 potentiates HIV-1 expression in human brain cell cultures: Implication of an atyp­ical µ-opioid receptor. Neuropharmacology 38, 273-278.
130. Azuma, Y., Wang. P.L., Shinohara, M., and Ohura, K. (2000). Immunomodulation of the neutrophil respiratory burst by endomorphin 1 and 2. Immunol. Lett. 75, 55-59.
131. Stein C, Machelska H, Schäfer M (2001) Peripheral analgesic and anti-inflammatory effects of opioids. Z Rheumatol 60: 416-424.
132. Gebhart GF, Su X, Joshi S, Ozaki N, Sengupta JN (2000) Peripheral opioid modulation of visceral pain. Ann NY Acad Sei 909: 41-50.
133. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Moore RA (2002) No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour - Lessons learned from IA morphine. Pain 98: 269-275.
134. Sharp BM (2003). Opioid receptor expression and intracellular signaling by cell involved in host defence and immunity. In: H Machelska, С Stein С (eds): Immune mechanisms of pain and analgesia. Landes Bioscience, Georgetown and Kluwer Acade­mic, New York, 98-103.
135. Walker JS (2003) Anti-inflammatory effects of opioids. In: H Machelska, С Stein (eds): Immune mechanisms of pain and analgesia. Landes Bioscience, Georgetown and Kluw-er Academic, New York, 148-160.
136. Machelska H, Stein С (2002) Immune mechanisms in pain control. Anesth Analg 95: 1002-1008.
137. Smith EM (2003) Opioid peptides in immune cells. In: H Machelska, С Stein С (eds): Immune mechanisms of pain and analgesia. Landes Bioscience, Georgetown and Kluw­er Academic, New York, 51-63.
138. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A, Hoelzl J, Lehrberger K, Weite С, Hassan AH (1996) No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. / Clin Invest 98: 793-799.
139. Cabot PJ, Carter L, Schafer M, Stein С (2001) Methionine-enkephalin-and Dynorphin A-release from immune cells and control of inflammatory pain. Fain 93: 207-212.
140. Smith EM (2003) Opioid peptides in immune cells. In: H Machelska, С Stein С (eds): Immune mechanisms of pain and analgesia. Landes Bioscience, Georgetown and Kluw­er Academic, New York, 51-63.
141. Cabot PJ, Carter L, Gaiddon C, Zhang Q, Schäfer M, Loeffler JP, Stein С (1997) Immune cell-derived ß-endorphin: Production, release and control of inflammatory pain in rats. / Clin Invest 100: 142-148.
142. Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, Ji R, Stein С (2001) Beta-endorphin-containing memory-cells and mu-opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. / Neu­roimmunol 115: 71-78.
143. Przewlocki R, Hassan AHS, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein С (1992) Gene expres­sion and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue. Functional role in antinociception. Neuroscience 48: 491-500.
144. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A (1993) Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. Lancet 342: 321-324.
145. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein С (2001) Opioid peptide expressing leukocytes-identification, recruitment and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. Anesthesiology 95: 500-508.
146. Mousa SA, Machelska H, Schafer M, Stein С (2002) Immunohistochemical localization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in immune cells and spinal cord in a model of inflammatory pain. / Neuroimmunol 126: 5-15.
147. Braz J, Beaufour C, Coutaux A, Epstein AL, Cesselin F, Hamon M, Pohl M (2001) Ther­apeutic efficacy in experimental polyarthritis of viral-driven enkephalin over-production in sensory neurons. / Neurosci 21: 7881-7888.
148. Parsons CG, Czlonkowski A, Stein C, Herz A (1990) Peripheral opioid receptors medi­ating antinociception in inflammation. Activation by endogenous opioids and role of the pituitary-adrenal axis. Pain 41: 81-93.
149. Wintzen M, Yaar M, Burbach JP, Gilchrest BA (1996) Pro-opiomelanocortin gene prod­uct regulation in keratinocytes. / Invest Dermatol 106: 673-678.
150. Khodorova A, Fareed MU, Gokin A, Strichartz GR, Davar G (2002) Local injection of a selective endothelin-B receptor agonist inhibits endothelin-1-induced pain-like behav­ior and excitation of nociceptors in a naloxone-sensitive manner. / Neurosci 22: 7788-7796.
151. von Andrian UH, Mackay CR (2000) T-cell function and migration. Two sides of the same coin. N Engl J Med 343: 1020-1034.
152. Mousa SA, Machelska H, Schäfer M, Stein С (2000) Co-expression of beta-endorphin with adhesion molecules in a model of inflammatory pain. / Neuroimmunology 108: 160-170.
153. Machelska H, Mousa SA, Brack A, Schopohl JK, Rittner HL, Schäfer M, Stein С (2002) Opioid control of inflammatory pain regulated by intercellular adhesion molecule-1. / Neurosci 22: 5588-5596.
154. Machelska H, Cabot PJ, Mousa SA, Zhang Q, Stein С (1998) Pain control in inflam­mation governed by selectins. Nat Med 4: 1425-1428.
155. Schafer M, Mousa SA, Stein С (1997) Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation. Eur J Pharmacol 323: 1-10.
156. Mousa SA, Schäfer M, Mitchell WM, Hassan AH, Stein С (1996) Local up-regulation of corticotropin-releasing hormone and interleukin-1 receptors in rats with painful hindlimb inflammation. Eur J Pharmacol 311: 221-231.
157. Radulovic M, Dautzenberg FM, Sydow S, Radulovic J, Spiess J (1999) Corticotropin-releasing factor receptor 1 in mouse spleen: Expression after immune stimulation and identification of receptor-bearing cells. / Immunol 162: 3013-3021.
158. Schäfer M, Carter L, Stein С (1994) Interleukin-1 ß and corticotropin-releasing-factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. Proc Natl Acad Sei USA 91: 4219-4223.
159. Stein C, Gramsch C, Herz A (1990) Intrinsic mechanisms of antinociception in inflam­mation. Local opioid receptors and beta-endorphin. / Neurosci 10: 1292-1298.
160. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A (1990) Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflam­mation. Proc Natl Acad Sei USA 7: 5935-5939.
161. M, Mousa SA, Zhang Q, Carter L, Stein С (1996) Expression of corticotropin-releasing factor in inflamed tissue is required for intrinsic peripheral opioid analgesia. Proc Natl Acad Sei USA 93: 6096-6100.
162. Schäfer M, Mousa SA, Zhang Q, Carter L, Stein С (1996) Expression of corticotropin-releasing factor in inflamed tissue is required for intrinsic peripheral opioid analgesia. Proc Natl Acad Sei USA 93: 6096-6100.
163. Brower V (2000) New paths to pain relief. Nat Biotecbnol 18: 387-391.
164. Hong Y, Abbott FV (1995) Peripheral opioid modulation of pain and inflammation in the formalin test. Eur J Pharmacol 277: 1317-1327.
165. Jin S, Lei L, Wang Y, Da D, Zhao Z (1999) Endomorphin-1 reduces carrageenan-induced fos expression in the rat spinal dorsal horn. Neuropeptides 33: 281-284.
166. Khalil Z, Sanderson K, Modig M, Nyberg F (1999) Modulation of peripheral inflam­mation by locally administered endomorphin-1. Inflamm Res 48: 550-556.
167. Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein С (1999) Intra-articular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. Pain 83: 525-532.
168. Horwell DC (1988) Kappa opioid analgesics. Drugs Future 13: 1061-1070.
169. Wilson JL, Nayanar V, Walker JS (1996) The site of anti-arthritic action of the kappa agonist, U50488H: Importance of local administration. Br J Pharm 118: 1754-1760.
170. Binder W, Walker JS (1998) The peripherally selective kappa-opioid agonist, asimado-line, attenuates adjuvant arthritis. Br J Pharm 124: 647-654.
171. Barber A, Gottschlich R (1992) Opioid agonists and antagonists: An evaluation of their peripheral actions in inflammation. Med Res Rev 12: 525-562.
172. Giardina G, Clarke GD, Grugni M, Sbacchi M, Vecchietti V (1995) Central and periph­eral analgesic agents: Chemical strategies for limiting brain penetration in kappa-opioid agonists belonging to different chemical classes. Farmaco 50: 405-418.
173. Barber A, Gottschlich R (1997) Central and peripheral nervous system. Novel developments with selective, non-peptidic kappa-opioid reseptor agonists. Exp Opin Invest Drugs 6: 1351-1368.
174. Barber A, Bartoszyk GD, Bender HM, Gottschlich R, Greiner HE, Harting J, Mauler E, Minck КО, Murray RD, Simon M (1994) A pharmacological profile of the novel, peripherally-selective kappa-opioid receptor agonist, EMD 61753. Br J Pharmacol 113: 1317-1327.
175. Machelska H, Pflüger M, Weber W, Piranvisseh-Völk M, Daubert JD, DeHaven R, Stein С (1999) Peripheral effects of the kappa-opioid agonist EMD 61753 on pain and inflam­mation in rats and humans. / Pharmacol Exp Ther 290: 354-361.
176. Sandner-Kiesling A, Pan HL, Chen SR, James RL, DeHaven-Hudkins DL, Dewan DM, Eisenach JC (2002) Effect of kappa opioid agonists on visceral nociception induced by uterine cervical distension in rats. Pain 96: 13-22.
177. Binder W, Machelska H, Mousa S, Schmitt T, Riviere PJ, Junien JL, Stein C, Schafer M (2001) Analgesic and anti-inflammatory effects of two novel kappa opioid peptides. Anesthesiology 94: 1034-1044.
178. Yaksh TL (1988) Substance P release from knee joint afferent terminals: Modulation by opioids. Brain Res 458: 319-324.
179. Binder W, Scott C, Walker JS (1999) Involvement of substance P in the anti-inflamma­tory effects of the peripherally selective к-opioid, asimadoline and the NK1 antagonist GR205171. EurJNeurosci 11: 2065-2072.
180. Wilson JL, Walker JS, Antoon JS, Perry MA (1998) Intercellular adhesion molecule-1 expression in adjuvant arthritis in rats: Inhibition by kappa-opioid agonist but not by NSAID. / Rheumatol 25: 499-505.
181. Deuren M., Brandtzaeg P. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical manegment //Clin. Microbiol. Rev.-2000. - Vol 13, №1.-p. 144-168.
182. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / [Под. ред. В.В.Меньшикова] -М.: Медицина, 1987.-368 с.
183. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н.А. Клименко //Експерим. і клін. мед.-1998.- №1.-С. 8-14.
184. Schafer М., Carter L., Stein C. Intrleukin 1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflammed tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 4219-4223.
185. Шафран М. Г., Пигаревский В. Е., Блинова Э. И. //Цитология. – 1979. – Т. 21, № 10. – С. 1206–1208.
186. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / И.Тодоров — София, 1963. – 468 с.
187. Берстон М. Гистохимия ферментов / М.Берстон – М.: Мир, 1965. – 215 с.
188. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н.А.Клименко //Експерим. і клін. мед.-1998.- №1.-С. 8-14.
189. Особенности эффектов морфина и налоксона у линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы / [Ширяева Н.В., Семёнова С.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. ] //Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П.Павлова.-1995.-Т.45.- № 5.-С.976-981.
190. Пептидергическая коррекция геморрагического шока / [Быстрикова Н.А., Крушинская Я.В. Каменский А.А. и др.] //Успехи физиол. наук.-1996.- Т.27.-№ 1.- С. 32-46.
191. Изменение активности энкефалиназы различных структур головного мозга крыс при введении налоксона и при морфинной резистентности / [Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю., Теребилина Н.Н. и др.] //Бюл. эксперим. биологии и медицины.-1995.-Т.СХХ.-№ 11.- С. 492-494.
192. Опиатергические механизмы антиаритмического эффекта адаптации / [Лишманов Ю.Б., Ускина Е.В., Маслов Л.Н., Крылатов А.В.] //Бюл. эксперим. биологии и медицины.-1996.-Т.122.-№ 9.-С. 276-278.
193. Комплексное изучение нейрохимических и иммунных механизмов морфинной толерантности: эффекты налоксона / [Литвинова С.В ., Шугольский В.В., Грудень М.А. и др.] //Патол. физиология и эксперим. терапия.-2000.-№ 1.- С. 6-9.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>