

# Влияние селанка на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo*

Надорова А. В., Чернякова И. В., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Аннотация.** *Актуальность.* Эндогенная опиоидная система вовлечена в процессы нейроадаптации при действии экзогенных опиоидов. Синтезированный на основе регуляторного пептида тафтсина анксиолитик селанк угнетает активность энкефалин-деградирующих ферментов, повышая содержание лей-энкефалинов в плазме крови. *Цель работы.* Оценить влияние селанка (0,3 и 0,9 мг/кг, в/б) на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo*. *Методы.* Эксперименты выполнены на инбредных мышах-самцах линии C57Bl/6 ( $n = 77$ ). Тест «горячая пластина» использовали для оценки анальгетического действия препаратов при термической стимуляции ноцицепторов при помещении мышей на нагретую до  $55 \pm 0,5$  °C металлическую пластину с последующей регистрацией латентного периода реакции через 30, 60, 90 и 120 мин после введения морфина. *Результаты.* Морфин в дозе 3,0 мг/кг, в/б, вызывал антиноцицепцию с максимально возможным эффектом (МВЭ) 9 %, селанк в дозе 0,9 мг/кг, не обладая антиноцицептивными свойствами *per se*, при предварительном введении с морфином увеличивал латентный период реакции, вызывая антиноцицепцию с МВЭ 29,9 %. *Заключение.* Впервые получены данные о синергическом эффекте селанка и морфина в ослаблении острой соматической боли.

**Ключевые слова:** морфин; селанк; анальгезия; лекарственное взаимодействие; мыши

## Для цитирования:

Надорова А. В., Чернякова И. В., Колик Л. Г. Влияние селанка на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo*. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):30–35. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-30-35>

**Поступила:** 24 февраля 2022 г. **Принята:** 02 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

## Selank effects on morphine-induced analgesia *in vivo* experiments

Nadorova AV, Chernyakova IV, Kolik LG

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

**Abstract.** *Background.* The endogenous opioid system is involved in neuroadaptation produced by exogenous opioids. Synthesized on the basis of the regulatory peptide tuftsin, the anxiolytic selank inhibits the activity of enkephalin-degrading enzymes, increasing the level of leu-enkephalins in blood plasma. The aim of the work was to evaluate the effect of selank (0,3 and 0,9 mg/kg, i.p.) on morphine-induced analgesia in animal models. *Methods.* The experiments were performed in inbred male mice C57Bl/6 ( $n = 77$ ). The "hot plate" test was used to evaluate the analgesic effect during thermal stimulation of nociceptors when mice were placed on a metal plate heated to  $55 \pm 0,5$  °C, followed by registration of the latent period of the reaction 30, 60, 90, and 120 minutes after the administration of morphine. *Results.* Morphine at a dose of 3,0 mg/kg, i.p., caused antinociception with the maximum possible effect (MBE) of 9 %, selank at a dose of 0,9 mg/kg, without antinociception *per se*, when pretreated with the morphine, increased the latent reaction time, causing antinociception of 29,9 % MBE. *Conclusion.* For the first time the data obtained on the synergistic effect of selank and morphine in attenuation of acute somatic pain.

**Keywords:** morphine; selank; analgesia; drug interaction; mice

## For citations:

Nadorova AV, Chernyakova IV, Kolik LG. Selank effects on morphine-induced analgesia *in vivo* experiments. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):30–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-30-35>

**Received:** February 24, 2021. **Accepted:** March 02, 2022. **Published:** March 30, 2022.

## Введение / Introduction

Стремительный рост потребления препаратов опиоидного ряда является серьезной проблемой, что в значительной степени обусловлено частым назначением наркотических анальгетиков [1]. На долю населения США ежегодно приходится около 68 % прописанных в мире опиоидов, и более 2 млн взрослых американцев страдают расстройствами, связанными с употреблением наркотических анальгетиков [2]. Скорее всего, в обозримом будущем эти препараты будут по-прежнему востребованы при терапии острых и хронических болевых синдромов [3]. Несмотря на значительный интерес к разработке новых обезболивающих с низким риском формирования лекарственной зависимости, внедрение в клиническую практику альтернативных стратегий занимает много лет и сопровождается высокими финансовыми затратами. С каждым годом становится актуальной задача

репозиционирования лекарственных средств (ЛС), уже прошедших одобрение в регуляторных органах [4], чтобы уменьшить использование опиоидов и обеспечить стабильное облегчение боли с минимальными побочными эффектами. Комбинация низких доз ЛС из разных фармакологических классов является признанной стратегией предотвращения потенциальных нежелательных эффектов опиоидов. Далее представлен краткий анализ взаимодействия опиоидных анальгетиков с анксиолитическими средствами разной природы.

Сопутствующее применение препаратов бензодиазепинового ряда считается наиболее распространенной причиной смертности от передозировки опиоидов, назначаемых по медицинским показаниям [5]. На экспериментальных моделях ноцицепции диазепам противодействует морфину в зависимости от используемого теста: отсутствие антагонизма при длительной стимуляции («формалиновый» тест) и выраженный антагонизм при кратковременном термическом сти-

муле («горячая пластина» и «отдергивание хвоста») [6]. Согласно экспериментальным данным, другой агонист бензодиазепиновых рецепторов мидазолам также снижает латентный период реакции у мышей в тесте «горячая пластина» на фоне действия морфина [7].

Буспирон, применяемый для терапии тревожно-депрессивных расстройств, взаимодействует с многочисленными рецепторами, в том числе как агонист рецептора серотонина (5-HT)<sub>1A</sub> и антагонист дофаминовых D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>-рецепторов, при этом обладает самостоятельным антиноцицептивным действием при термической стимуляции [8]. Более того, анальгетическое действие в тесте «горячая пластина» было в 5,8 раз выше при сочетанном применении буспилона с морфином по сравнению с самостоятельными эффектами препаратов [9].

Циталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, при остром введении усиливает анальгетическое действие морфина, а при хроническом — препятствует развитию толерантности к антиноцицептивным эффектам морфина у мышей [10]. С другой стороны, антиноцицептивный эффект морфина, сниженный при моделировании непредсказуемого хронического стресса у мышей, восстанавливается при предварительном введении ингибитора обратного захвата норадреналина мапротилина, что свидетельствует о том, что действие морфина в условиях хронического стресса может быть усилено активацией норадренергической системы [11].

Совокупность представленных в научной литературе данных указывает на разнонаправленное действие применяемых в клинической практике анксиолитиков, которые способны потенцировать [9], ослаблять [7, 12, 13] или не влиять [6, 14] на морфин-индуцированную анальгезию.

Отечественный препарат Селанк<sup>®</sup>, синтезированный на основе эндогенного регуляторного пептида тафтсина (рис. 1), разработан и изучен в качестве анксиолитического средства для терапии генерализованных тревожных расстройств [15].

Механизм действия селанка преимущественно связывают с изменением функционального состояния

серотонинергической системы [16, 17] и влиянием на ГАМК-ергическую систему в качестве аллостерического модулятора [18, 19]. При расширенном изучении особенностей противотревожного действия селанка показано, что на фоне предварительной блокады опиатных рецепторов ответ «низкотревожных» мышей линии C57Bl/6 на пептидный аналог тафтсина усиливается [20], что указывает на значимость активности энкефалинопиоидной системы в формировании индивидуальной чувствительности к селанку, однако данные о возможном взаимодействии селанка с опиоидными анальгетиками в настоящее время отсутствуют.

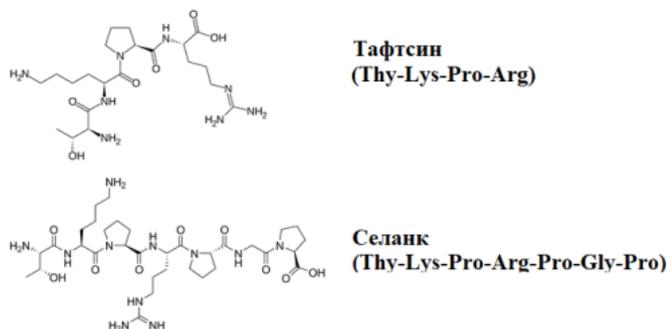
**Цель работы** — оценка влияния пептидного аналога тафтсина селанка на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo*.

## Материалы и методы / Materials and methods

**Животные.** Эксперименты выполнены на инбредных мышах-самцах линии C57Bl/6 (n=77) с массой тела 18–22 г. (филиал «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»). Животных содержали по 15 особей в клетке в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (температура 21–23 °С, относительная влажность воздуха 40–60 %) при естественной освещённости и свободном доступе к воде и брикетированному корму в течение 10 суток до начала тестирования. Содержание животных соответствовало правилам надлежащей лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», межгосударственным стандартам серии «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215–2014 и ГОСТ 33216–2014 (Приложение А к Европейской конвенции о защите Позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123)). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

**Препараты.** Селанк (Thy-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, субстанция (ИМГ РАН)) в дозе 0,3 и 0,9 мг/кг, морфина гидрохлорид (Минмедбиопром объединение «Чимкентбиофарм», субстанция) в дозе 3,0 мг/кг растворяли в воде для инъекций и вводили из расчёта 0,1 мл/10 г массы животного согласно схеме эксперимента:

- «Контроль» — вода для инъекций + через 30 минут вода для инъекций;
- «Селанк» — селанк + через 30 минут вода для инъекций;
- «Морфин» — вода для инъекций + через 30 минут раствор морфина;



**Рис. 1.** Структурные формулы тафтсина и селанка  
**Fig. 1.** Structural formulas tuftsin and selank

— «Селанк + Морфин» — селанк + через 30 минут раствор морфина.

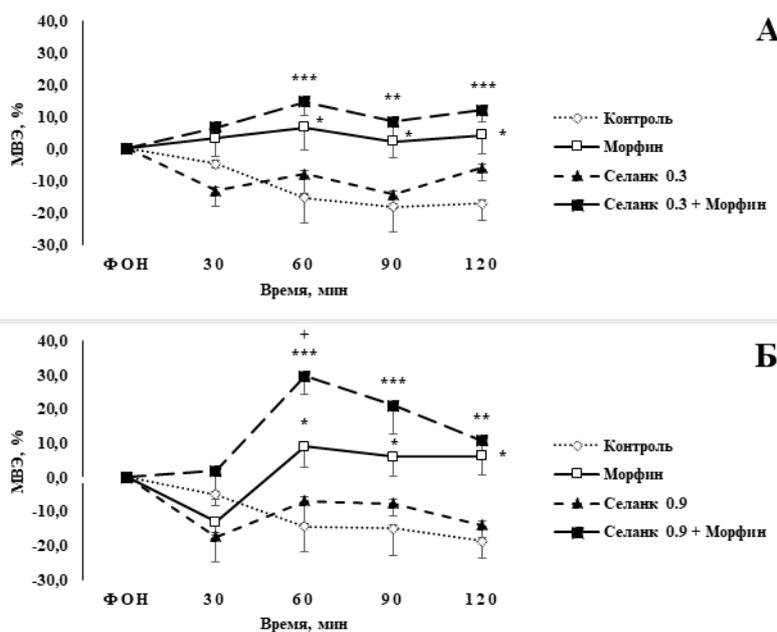
Выбор дозы морфина основан на ранее выполненных исследованиях [13].

**Тест «горячая пластина»** использовали для оценки ноцицептивной реакции. С помощью анальгезиметра «Ugo Basile» (Италия) регистрировали латентное время реакции (лизание лап или прыжок). До начала опыта отбирали животных на основе базовой реактивности в условиях экспериментальной модели, исключая мышей, оставшихся на нагретой до  $55 \pm 0,5$  °C пластине дольше 10 с. Латентный период в 20 с (максимальное время экспозиции) расценивали как 100 % анальгезию. Фиксировали время появления реакции у мышей через 30, 60, 90 и 120 мин после введения изучаемых препаратов. Полученные результаты выражали в виде максимально возможного эффекта (МВЭ) в %.  $МВЭ = (\text{латентный период реакции после введения препарата минус фоновый латентный период реакции}) / (\text{максимальное время экспозиции минус фоновый латентный период реакции}) \times 100\%$

**Статистический анализ** проводили при помощи двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением критерия Дункана. Критический уровень значимости  $\alpha = 0,05$ .

### Результаты исследований и обсуждение / Results and discussion

Изучено действие гептапептидного аналога тафтсина селанка, применяемого в качестве быстродействующего анксиолитика, на морфин-индуцированную анальгезию у мышей. Морфин в дозе 3,0 мг/кг через 60, 90 и 120 мин после системного введения вызывал анальгетическое действие, увеличивая латентный период реакции по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно) (рис. 2А–Б). Селанк в эффективных анксиолитических дозах 0,3 и 0,9 мг/кг не обладал антиноцицептивными свойствами *per se* (рис. 2А–Б). При предварительном введении селанк в низкой дозе 0,3 мг/кг не влиял на вызываемую морфином анальгезию (рис. 2А), однако



**Рис. 2.** Действие селанка в дозах 0,3 мг/кг (А) и 0,9 мг/кг (Б) на морфин-индуцированную анальгезию при термическом раздражении ноцицепторов у мышей C57Bl/6 в тесте «Горячая пластина».  $M \pm SEM$

**Fig. 2.** Effect of Selank at doses of 0.3 mg/kg (A) and 0.9 mg/kg (B) on morphine-induced analgesia during thermal stimulation of nociceptors in C57Bl/6 mice in the Hot Plate test.  $M \pm SEM$

*Примечание:* А — ANOVA по фактору «вещество»  $F(3, 132) = 18,649, p = 0,00000$ ; ANOVA по фактору «время»  $F(3, 132) = 0,63622, p = 0,59296$ ; ANOVA по факторам «вещество/время»  $F(9, 132) = 0,61635, p = 0,78145$ ; Б — ANOVA по фактору «вещество»  $F(3, 144) = 19,055, p = 0,00000$ ; ANOVA по фактору «время»  $F(3, 144) = 3,2767, p = 0,02289$ ; ANOVA по факторам «вещество/время»  $F(9, 144) = 1,5863, p = 0,12451$ . \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  статистически значимо по отношению к группе «Контроль» для соответствующего отрезка времени; + —  $p < 0,05$  статистически значимо по отношению к группе «Морфин» для соответствующего отрезка времени согласно критерию Дункана. Число животных в группах  $n = 9-10$ .

*Notes:* А — ANOVA factor «substance»  $F(3, 132) = 18.649, p = 0.00000$ ; ANOVA factor «time»  $F(3, 132) = 0.63622, p = 0.59296$ ; ANOVA «substance/time» interaction  $F(9, 132) = 0.61635, p = 0.78145$ ; Б — ANOVA factor «substance»  $F(3, 144) = 19.055, p = 0.00000$ ; ANOVA factor «time»  $F(3, 144) = 3.2767, p = 0.02289$ ; ANOVA «substance/time» in-teraction  $F(9, 144) = 1.5863, p = 0.12451$ . Post hoc multiple comparisons were performed using Duncan's test. \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.001$  as compared to the respective «Control» group; + —  $p < 0.05$  as compared to the respective «Morphine» group. The number of animals in groups  $n = 9-10$ .

в большой дозе 0,9 мг/кг селанк увеличивал латентный период реакции в 3 раза, вызывая через 60 мин после инъекции морфина антиноцицепцию с максимально возможным эффектом 29,9 %, что значительно превосходит самостоятельный МВЭ морфина 9 % на 60-й минуте тестирования в тесте «горячая пластина» (рис. 2Б). Потенцирующее действие селанка в дозе 0,9 мг/кг на морфин-индуцированную анальгезию постепенно ослабевало на 90- и 120-й минутах тестирования ( $p > 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно).

Большинство публикаций об антиноцицептивной активности тетрапептида тафтсина (*L*-threonyl-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*L*-arginine) и его синтетических аналогов относятся к концу XX века, когда у тафтсина, открытого японскими учёными Najjar and Nishioka в 1970 г., было выявлено анальгетическое действие, несвязанное с активацией опиоидных рецепторов и продолжающееся в течение 30 мин после инъекции [21]. Дальнейшее изучение антиноцицептивных свойств аналогов тафтсина показало разнообразие эффектов в ответ на термические стимулы. Так, D-Arg3-тафтсин превосходил исходный тетрапептид по активности и продолжительности действия [21], C-концевые фрагменты тафтсина D-Pro-D-Arg и D-Pro-L-Arg проявляли обезболивающую активность в течение 60 и 40 мин, соответственно [22], а дипептидные фрагменты L-Pro-D-Arg и Thr-Lys-Pro-Arg-NXA вообще не проявляли антиноцицептивного эффекта [22], поэтому было выдвинуто предположение о ведущей роли C-концевого дипептидного фрагмента тафтсина *L*-prolyl-*L*-arginine в реализации его обезболивающего действия при острой боли [23]. Следует отметить, что анальгетические свойства тафтсина и его аналогов регистрировали только при непосредственном введении в желудочки мозга. В этой связи отсутствие собственной анальгетической активности при системном введении у селанка как гептапептидного аналога тафтсина не противоречит ранее полученным данным.

В нашей работе морфин в дозе 3,0 мг/кг, в/б, вызывал антиноцицептивную реакцию с максимально возможным эффектом 9 % через 60 мин после инъекции анальгетика, что несколько ниже значений, описанных Jokinen *et al.*, где морфин в дозе 2,5 мг/кг, п/к, вызывал в тесте «горячая пластина» антиноцицепцию 28 % МВЭ у крыс [24]. Подобное расхождение можно объяснить, во-первых, различием в межвидовой чувствительности к опиоидам, а во-вторых, тем, что для морфин-индуцированной анальгезии характерны значительные циркадные ритмы, оцениваемые по задержкам реакции грызунов на термическую стимуляцию, причём более высокие значения наблюдаются в тёмное время суток [25]. Последнее открытие демонстрирует, что различия во взаимодействиях между лекарственными препаратами, зависящие от времени введения, необходимо учитывать как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических условиях.

Согласно систематическому обзору, опубликованному в 2015 г., наиболее распространёнными механизмами, вызывающими взаимодействие между ЛС при терапии болевых синдромов, были изменения метаболизма опиоидов путём ингибирования активности цитохрома P450 3A4 и фармакодинамические взаимодействия за счёт комбинированного воздействия на активность опиоидной, дофаминергической, холинергической и серотонинергической систем центральной нервной системы (ЦНС) [26]. Известно, что лей-энкефалины, не обладая самостоятельной анальгетической активностью, способны потенцировать вызываемую морфином анальгезию [27]. Поскольку селанк увеличивает период полувыведения лей-энкефалина в сыворотке крови больных с тревожными расстройствами [15] и почти в 20 раз снижает активность ферментов, гидролизующих энкефалины [28], можно предположить, что потенцирующее действие гептапептидного аналога тафтсина на опиоидную анальгезию реализуется за счёт увеличения содержания эндогенных опиоидов.

С другой стороны, в многочисленных экспериментальных исследованиях доказано модулирующее влияние селанка в диапазоне анксиолитических доз на функциональную активность серотонинергической [16, 17] и дофаминергической [16] систем. При однократном системном введении селанк изменял экспрессию ряда генов, кодирующих транспортёры ГАМК и ионные каналы [19]. Эти данные позволяют рассуждать о влиянии селанка на время нахождения ГАМК в синаптической щели и, как следствие, усиление тормозных процессов в ЦНС, что коррелирует с установленной в настоящей работе динамикой потенцирования анальгетического действия морфина.

К ограничениям работы следует отнести использование животных только одного пола (самцов), отсутствие экспериментальных моделей ноцицепции другой модальности (например, химическая или механическая стимуляция), применение селанка в ограниченном диапазоне доз и выбранная схема эксперимента, предусматривающая введение препарата перед наркотическим анальгетиком. Несомненно было бы полезно со всех точек зрения оценить влияние селанка на формирование толерантности к анальгетическому действию морфина при субхроническом введении.

Таким образом, полученные результаты о синергизме анксиолитика селанка и опиоидного анальгетика морфина в отношении ослабления острой соматической боли дополняют общий профиль фармакологической безопасности синтетического аналога тафтсина. Последующие исследования этого фармакологического взаимодействия могут иметь значение для формирования эффективных стратегий комплексной фармакотерапии тревожных расстройств, в особенности коморбидных с болевыми синдромами.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors confirm the absence of a conflict of interest.

**Участие авторов.** Надорова А. В. — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Чернякова И. В. —

выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; Колик Л. Г. — постановка задачи, написание текста, редактирование, финальное утверждение.

**Participation of authors.** Nadorova AV — performing experimental work, analyzing and interpreting results, writing text; Chernyakova IV — performing experimental work, analyzing and interpreting results; Kolik LG — problem statement, writing text, editing, final approval.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Надорова Анна Владимировна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: av-nadorova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-2190>

н. с. лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Nadorova Anna V.**

*Corresponding author*

e-mail: av-nadorova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-2190>

Research scientist Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Чернякова Ирина Владимировна**

к. м. н, в. н. с., лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Chernyakova Irina V.**

Cand. Sci. Med., Leading researcher Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Колик Лариса Геннадьевна**

e-mail: lgkolik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

SPIN-код: 9126-6922

д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Kolik Larisa G.**

e-mail: lgkolik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

SPIN code: 9126-6922

Dr. Sci. (Biol.), Professor RAS, Head Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

## Список литературы / References

1. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry*. 2016 Jan;173(1):18–26. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15020262.
2. Smit T, Rogers AH, Garey L, Allan NP, Viana AG, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity and pain intensity independently predict opioid misuse and dependence in chronic pain patients. *Psychiatry Res*. 2020 Dec;294:113523. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113523.
3. Fields HL. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*. 2011. Feb 24;69(4):591–594. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.02.001.
4. Corsello SM, Bittker JA, Liu Z, Gould J, McCarren P, Hirschman JE, Johnston SE, Vrcic A, Wong B, Khan M, et al. The Drug Repurposing Hub: a next generation drug library and information resource. *Nat Med*. 2017 Apr 7;23(4):405–408. DOI: 10.1038/nm.4306.
5. Jann M, Kennedy WK, Lopez G. Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. *J Pharm Pract*. 2014;27(1):5–16. DOI: 10.1177/0897190013515001.
6. Rosland JH, Hunskaar S, Hole K. Diazepam attenuates morphine antinociception test-dependently in mice. *Pharmacol Toxicol*. 1990 May;66(5):382–386. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1990.tb00766.x.
7. Luger TJ, Hayashi T, Lorenz IH, Hill HF. Mechanisms of the influence of midazolam on morphine antinociception at spinal and supraspinal levels in rats. *Eur J Pharmacol*. 1994 Dec 27;271(2-3):421–431. DOI: 10.1016/0014-2999(94)90802-8.
8. Korneyev AY and Seredenin SB. Effect of 5-HT-1A receptor agonists on paw licking reaction on hot plate and unpunished drinking in rat. *Life Sci*. 1993;52(12):997–1004. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90191-5.
9. Wilkerson JL, Felix JS, Restrepo LF, Ansari MI, Coop A, McMahon LR. The Effects of Morphine, Baclofen, and Buspirone Alone and in Combination on Schedule-Controlled Responding and Hot Plate Antinociception in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019 Sep;370(3):380–389. DOI: 10.1124/jpet.118.255844.
10. Varela MJ, Acanda de la Rocha AM, Diaz A, Lopez-Gimenez JF. Potentiation of morphine-induced antinociception and locomotion by citalopram is accompanied by anxiolytic-like effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Dec;163:83–89. DOI: 10.1016/j.pbb.2017.10.003.
11. Ide S, Satoyoshi H, Minami M, Satoh M. Amelioration of the reduced antinociceptive effect of morphine in the unpredictable chronic mild stress model mice by noradrenalin but not serotonin reuptake inhibitors. *Mol Pain*. 2015 Aug 11;11:47. DOI: 10.1186/s12990-015-0051-0.

12. Pakulska W, Czarnecka E. Effect of diazepam and midazolam on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Pharmazie*. 2001 Jan;56(1):89–91.
13. Колик Л.Г., Жуков В.Н., Середенин С.Б. Влияние афобазола на антиноцицептивные свойства морфина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):22–23. [Kolik LG, Zhukov VN, Seredenin SB. Afobazole effects on antinociceptive properties of morphine. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(1):22–23. (In Russ).]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-1-22-23>.
14. Константинопольский М.А., Чернякова И.В., Колик Л.Г. Экспериментальная оценка влияния ладастена и ГБ-115 на развитие толерантности к анальгетическому действию морфина. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(2):40–45. [Konstantinopolsky MA, Chernyakova IV, Kolik LG. Experimental assessment of ladasten and GB-115 effects on the antinociceptive tolerance to morphine. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(2):40–45. (In Russ).].
15. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Каст П.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сираничева О.А., Андрищенко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смудевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(4):38–48. [Zozulya AA, Neznamov GG, Syunyakov TS, Kast NV, Gabaeva MV, Sokolov OYu, Serebryakova EV, Siranchieva OA, Andryushchenko AV, Telesheva ES, Syunyakov SA, Smulevich AB, Myasoedov NF, Seredenin SB. Efficacy and possible mechanisms of action of a new peptide anxiolytic selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im S.S. Korsakova*. 2008;108(4):38–48. (In Russ).].
16. Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С. Влияние гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий BALB/C и C57Bl/6: сравнительное изучение. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(5):8–12. [Narkevich VB, Kudrin VS, Klodt PM, Pokrovskii AA, Kozlovskaya MM, Maiskii AI, Raevskii KS. Effects of heptapeptide selank on the content of monoamines and their metabolites in the brain of BALB/C and C57BL/6 mice: a comparative study. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008;71(5):8–12. (In Russ).]. DOI: [10.30906/0869-2092-2008-71-5-8-12](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2008-71-5-8-12).
17. Надорова А.В., Колик Л.Г., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Наплёкова П.Л., Козловская М.М., Кудрин В.С. Соотношение анксиолитического действия селанка и уровня серотонина в отдельных структурах мозга при моделировании алкогольной абстиненции у крыс. *Нейрохимия*. 2014;31(2):147–153. [Nadorova AV, Kolik LG, Klodt PM, Narkevich VB, Naplyokova PL, Kozlovskaya MM, Kudrin VS. The relationship between the anxiolytic action of selank and the level of serotonin in brain structures during the modeling of alcohol abstinence in rats. *Neurochemical journal*. 2014;31(2):147–153. (In Russ).]. DOI: [10.1134/S1819712414020081](https://doi.org/10.1134/S1819712414020081).
18. Вьюнова Т.В., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Пептидная регуляция специфического лигандрецепторного взаимодействия ГАМК с плазматическими мембранами нервных клеток. *Нейрохимия*. 2014;31(4):300–306. DOI: [10.7868/S1027813314040116](https://doi.org/10.7868/S1027813314040116).
- [Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Shevchenko VP, Myasoedov NF. Peptide regulation of specific ligand-receptor interactions of GABA with the plasma membranes of nerve cells. *Neurochemical Journal*. 2014;31(4):259–264. (In Russ).]. DOI: [10.1134/S1819712414040114](https://doi.org/10.1134/S1819712414040114).
19. Volkova A, Shadrina M, Kolomin T, Andreeva L, Limborska S, Myasoedov N, Slominsky P. Selank Administration Affects the Expression of Some Genes Involved in GABAergic Neurotransmission. *Front Pharmacol*. 2016 Feb 18;7:31. DOI: [10.3389/fphar.2016.00031](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00031).
20. Козловский И.И., Андреева Л.А., Козловская М.М., Надорова А.В., Колик Л.Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(2):10–13. [Kozlovskii II, Andreeva LA, Kozlovskaya MM, Nadorova AV, Kolik LG. The role of opioid system in peculiarities of anti-anxiety effect of peptide anxiolytic selank. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012;75(2):10–13. (In Russ).].
21. Herman ZS, Stachura Z, Opiełka L, Siemion IZ, Nawrocka E. Tuftsin and D-Arg3-tuftsin possess analgesic action. *Experientia*. 1981 Jan 15;37(1):76–77. DOI: [10.1007/BF01965580](https://doi.org/10.1007/BF01965580).
22. Nawrocka-Bolewska E, Kubik A, Szewczuk Z, Siemion IZ, Obuchowicz E, Gołba K, Herman ZS. Further investigations on the antinociceptive activity of tuftsin analogs. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1991 Jul-Aug;43(4):281–288.
23. Herman ZS, Laskawiec G, Gołba K, Kubik A, Siemion IZ. L-prolyl-L-arginine fragment of tuftsin peptide chain elicits analgesic action. *Naturwissenschaften*. 1985 Feb;72(2):85–86. DOI: [10.1007/BF00508137](https://doi.org/10.1007/BF00508137).
24. Jokinen V, Lilius TO, Laitila J, Niemi M, Rauhala PV, Kalso EA. Pregabalin enhances the antinociceptive effect of oxycodone and morphine in thermal models of nociception in the rat without any pharmacokinetic interactions. *Eur J Pain*. 2016 Feb;20(2):297–306. DOI: [10.1002/ejp.728](https://doi.org/10.1002/ejp.728).
25. Karakucuk EH, Yamanoglu T, Demirel O, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine-induced analgesia. *Chronobiol Int*. 2006;23(3):675–682. DOI: [10.1080/07420520600650745](https://doi.org/10.1080/07420520600650745).
26. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Sep 16;9:5255–5267. DOI: [10.2147/DDDT.S86983](https://doi.org/10.2147/DDDT.S86983).
27. Lee NM, Leybin L, Chang JK, Loh HH. Opiate and peptide interaction: effect of enkephalins on morphine analgesia. *Eur J Pharmacol*. 1980 Nov 21;68(2):181–185. DOI: [10.1016/0014-2999\(80\)90319-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90319-2).
28. Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В., Козик В.С., Кост Н.В., Соколов О.Ю., Дорохова Е.М., Мешавкин В.К., Иноземцева Л.С., Габаева М.В., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Павлов Т.С., Бадмаева К.Е., Бадмаева С.Е., Бакаева З.В., Копылова Г.Н., Самонина Г.Е., Васильковский Б.В., Гривенников И.А., Зозуля А.А., Мясоедов Н.Ф. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодegradации *in vivo* и *in vitro*. *Биоорганическая химия*. 2006;32(2):183–191. [Zolotarev YuA, Dadayan AK, Dolotov OV, Kozik VS, Kost NV, Sokolov OYu, Doroknova EM, Meshavkin VK, Inozemtseva LS, Gabaeva MV, Andreeva LA, Alfeeva LYu, Pavlov TS, Badmaeva KE, Badmaeva SE, Bakaeva ZV, Kopylova GN, Samonina GE, Vaskovsky BV, Grivennikov IA, Zozulya AA, Myasoedov NF. Evenly tritiumlabeled peptides in study of peptide *in vivo* and *in vitro* biodegradation. *Biorganicheskaya khimiya*. 2006;32(2):183–191. (In Russ).].