УДК [615.357+612.173]

ЛАПТЕВ Д. С., ПЕТУНОВ С. Г.,
БОБКОВ Д. В., РАДИЛОВ А. С.

Влияние β-эндорфина на функциональную активность изолированного сердца крысы. Роль δ-опиоидных рецепторов

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека
188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский р-н, ст. Капитолово, корп. № 93
e-mail: lapden@mail.ru

Реферат

Цель работы — изучить влияние β-эндорфина на показатели функциональной активности изолированного сердца крысы и оценить роль опиоидных рецепторов.

Материал и методы исследования. **Работа выполнена на изолированных сердцах самцов нелинейных белых крыс. Перфузия сердца осуществлялась ретроградно на установке Langendorff System в условиях постоянного протока. Регистрируемые показатели: объемная скорость коронарной перфузии, перфузионное давление, давление в левом желудочке, пульсовое давление, частота сердечных сокращений, скорость изменения давления, развиваемого левым желудочком. Дополнительно рассчитывался интегральный показатель минутной производительности левого желудочка сердца, соответствующий площади под кривой изменения давления в левом желудочке за одну минуту, индекс сократительной функции и интегральный показатель средней производительности левого желудочка за одно сокращение.**

Результаты исследования и их обсуждение. **Выявлен депрессорный эффект β-эндорфина со слабо выраженной тенденцией к снижению показателей сократимости миокарда в диапазоне концентраций от $6{,}3\times10^{-10}$ М до $6{,}3\times10^{-18}$ М. В присутствии блокатора δ-опиоидных рецепторов налтриндола ингибирующее влияние β-эндорфина, выявленное при изолированном его применении, практически не проявлялось. Таким образом, периферические δ-опиоидные рецепторы кардиомиоцитов опосредуют снижение сократительной функции миокарда, вызываемое применением β-эндорфина.**

Выводы. **β-эндорфин в физиологических концентрациях обладает угнетающим действием на функциональные показатели изолированного сердца крысы. Стимуляция δ-опиоидных рецепторов является одним из механизмов, приводящих к формированию отрицательного инотропного эффекта β-эндорфина как компонента локальной регуляции деятельности сердца.**

Ключевые слова: *β-эндорфин, миокард, налтриндол, опиоидные рецепторы.*

Введение

Возможности пептидэргической регуляции функций сердечно-сосудистой системы в последние десятилетия обосновано привлекают внимание исследователей. Перспективность подобных исследований определяется тем, что создаваемые на основе природных пептидов нетоксичные и гипоаллергенные препараты характеризуются высокой физиологической активностью и высокой биодоступностью, а эффективность их применения подтверждается успешной клинической практикой.

β-эндорфин является эндогенным медиатором, участвующим в регуляции многих физиологических процессов в организме, являясь компонентом опиоидэргической системы. Длительное время считалось, что основные эффекты β-эндорфина как компонента антиноцицептивной и стресслимитирующей систем реализуются на уровне головного и спинного мозга посредством неселективной активации опиоидных рецепторов (ОР) [16].

Впоследствии была обнаружена важная роль β-эндорфина как стимулятора δ-ОР в регуляции двигательной активности, эмоционального поведения, обоняния [2, 9, 19], процессов терморегуляции, обучения, памяти, реализуемых посредством активации μ-ОР [8], а также функций иммунной системы. Помимо основного места секреции — передней доли гипофиза, пептид обнаружен в половых железах, кишечнике, клетках крови (Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, моноцитах) [2, 11]. Кроме этого, пептид является продуктом эндокринной функции сердца [14].

Установлено наличие μ-ОР в эндотелиоцитах коронарных сосудов [19], их стимуляция вызывает ингибирование сократительной активности предсердий [8]. Модулирующее влияние на сократимость сердца оказывают агонисты δ- и κ-ОР, расположенных на сарколемме кардиомиоцитов желудочков [9].

Открытие специфических рецепторов β-эндорфина неопиоидной природы позволило предположить, что некоторые центральные и периферические физиологические функции гормона могут осуществляться при помощи отличных от классических, связанных с опиоидными рецепторами, механизмов [11].

В частности, результаты проведенных нами ранее исследований [7] показали, что влияние β-эндорфина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов обусловлено не только активацией опиоидных рецепторов.

Целью работы являлось изучение влияния β-эндорфина на показатели функциональной активности изолированного сердца крысы и оценка роли опиоидных рецепторов.

Материал и методы исследования

В качестве объекта исследования выбрано изолированное сердце самцов нелинейных белых крыс (m=325±25 г). Выбор объекта исследования определялся тем, что использование данной тестовой модели позволяет исследовать механизмы действия препаратов в условиях отсутствия влияния центральных механизмов регуляции. Все работы с животными выполняли с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

После эвтаназии, проведенной методом цервикальной дислокации, животное помещали в препаровальную ванночку, конечности фиксировали для предотвращения сдвига при вскрытии грудной клетки. При выполнении широкого доступа использовали билатеральную трансабдоминальную торакотомию. После обнажения сердце захватывали большим и указательным пальцами левой руки за основание, осторожно подтягивали вентрально и вниз, а ножницами перерезали магистральные сосуды. Сразу после извлечения сердца из грудной полости его помещали в холодный (+4 °С) физиологический раствор Кребса-Хензелейта (в мМ): NaCl — 118,99; KCl — 4,69; $NaHCO_3$ — 25; KH_2PO_4 — 1,18; $MgSO_4 \times 7H_2O$ — 1,17; $CaCl_2 \times 2H_2O$ — 2,5; EDTA — 0,03; $C_6H_{12}O_6$ — 5,5. Аорту фиксировали к канюле перфузионной установки Langendorff System (Panlab, Испания) зажимом типа «крокодил», а затем лигатурами. Перфузию сердца осуществляли через канюлю, закрепленную в аорте, при этом перфузат ретроградно поступал в левый желудочек. В качестве перфузата использовали подогретый (37 °С) раствор Кребса–Хензелейта. Для приведения его pH к физиологическому уровню (7,4) и адекватной оксигенации сердца раствор непрерывно насыщали карбогеном, состоящим из 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. Перфузат подавали в режиме постоянного протока из расчета 10 мл/мин на 1 г сырого веса сердца. В качестве контроля адекватности перфузии служит давление (не менее 50 мм рт. ст.) в контуре «насос – аортальная канюля» [6]. Величину давления в левом желудочке определяли катетером с полиэтиленовым баллоном. Параметры сократительной активности сердца регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, USA) с последующей обработкой в программе «LabChartProUpgrade 7.0». Регистрируемые показатели: объемная скорость коронарной перфузии (КП), перфузионное давление (ДП), давление в левом желудочке, пульсовое давление (ПД), частота сердечных сокращений (ЧСС), скорость изменения давления, развиваемого левым желудочком. Дополнительно рассчитывался интегральный показатель минутной производительности левого желудочка сердца, соответствующий площади под кривой изменения давления в левом желудочке за одну минуту ($Int_{1мин}$), индекс сократительной функции (ИСФ=ПД×ЧСС) и интегральный показатель средней производительности левого желудочка за одно сокращение, рассчитываемый по формуле $Int_{1сокр} = Int_{1мин}$/ЧСС.

Эксперименты проводили в условиях поддержания постоянной объемной скорости коронарной перфузии. Стабилизационный период, в течение которого происходила адаптация изолированного сердца к экспериментальным условиям, составлял 30 мин, после чего регистрировали показатели сократимости, которые принимались за фоновые. После окончания стабилизационного периода в перфузат добавляли тестируемые вещества. В работе использовали β-эндорфин (Sigma Aldrich, США) в диапазоне концентраций $6{,}3\times10^{-18}$–$6{,}3\times10^{-10}$ М с целью определения зависимости «доза-эффект». Выбор указанного диапазона обусловлен интересом к малоизученному эффекту сверхмалых доз, а максимальная концентрация соответствует эндогенному уровню β-эндорфина [1]. В качестве блокатора δ-ОР использовали налтриндол (Sigma Aldrich, США) в концентрации $2{,}1\times10^{-7}$ М, при которой было показано селективное ингибирование указанных рецепторов [18, 23]. Время экспозиции β-эндорфина в каждой концентрации составляло 10 минут, что определялось скоростью формирования сосудистых реакций на действие вазоактивной субстанции [7]. По окончании воздействия проводили «отмывание» сердца физиологическим раствором Кребса-Хензелейта с целью определения обратимости наблюдаемых эффектов.

При анализе результатов оценивали динамику параметров работы сердца по сравнению с фоновыми значениями. Статистическую обработку проводили в программе «GraphPad Prism 5.04». Для сравнения результатов при нормальном распределении данных использовали t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При распределении данных, отличном от нормального, применяли Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок, а для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования

Проведенные эксперименты позволили выявить угнетающее действие β-эндорфина на функциональные показатели изолированного сердца крысы (табл.1).

Выявлен депрессорный эффект со слабо выраженной тенденцией к снижению показателей сократимости миокарда в диапазоне концентраций β-эндорфина от $6{,}3\times10^{-10}$ до $6{,}3\text{x}10^{-18}$ М. Применение исследуемых концентраций пептида в течение 10 мин приводило к статистически значимому снижению регистрируемых показателей, которые достигали минимальных значений при действии β-эндорфина в концентрации $6{,}3\times10^{-15}$ М: минутная производительность изолированного сердца уменьшилась на 16,5% (p=0,0011, рис.1), индекс сократимости миокарда снижался на 12,6 % (p=0,0127, рис. 2), ПД — на 12,4% (p=0,0102). При этом частота сердечных сокращений практически не изменялась. Установленный факт соответствует имеющимся литературным данным, согласно которым, в изолированных предсердиях крысы β-эндорфин не оказывал влияния на частоту сокращения в широком диапазоне концентраций до 10^{-5} М [10, 20].

Влияние β-эндорфина на функциональные показатели изолированного сердца крысы в зависимости от концентрации, % от фоновых значений (M±SEM)

Таблица 1

Концентрация β-эндорфина	ДП	Int (1 сокр)	Int (1 мин)	ЧСС	ПД	ИСФ
$6{,}3\times10^{-10}$M, n=17	100,8±1,8	93,4±3,2	92,3±1,8*	97,5±1,8	95,9±2,7	96,0±1,7*
$6{,}3\times10^{-11}$M, n=23	96,3±2,1	95,3±2,4	94,3±1,5*	99,4±1,4	98,9±1,5	99,0±1,4
$6{,}3\times10^{-12}$M, n=7	99,3±5,8	93,5±4,5	90,7±5,0	96,8±2,5	92,7±3,9	89,7±3,9*
$6{,}3\times10^{-13}$M, n=8	98,0±6,7	89,6±3,3*	87,8±2,3*	98,7±2,6	90,9±3,3*	89,4±3,2*
$6{,}3\times10^{-14}$M, n=10	89,1±11,9	88,9±4,7	91,0±2,4*	98,3±2,5	95,2±2,4	90,2±1,4*
$6{,}3\times10^{-15}$M, n=9	98,3±7,0	83,9±3,5*	83,5±3,3*	99,9±1,9	87,6±3,7*	87,4±3,9*
$6{,}3\times10^{-16}$M, n=10	91,2±6,2	88,4±3,5*	86,7±4,1*	97,7±2,3	89,9±4,1*	88,2±4,9*
$6{,}3\times10^{-17}$M, n=10	95,7±6,4	86,6±5,0*	87,1±5,4*	100,3±1,8	89,4±5,2*	90,6±6,1
$6{,}3\times10^{-18}$M, n=10	100,5±8,3	94,0±6,6	92,2±7,5	97,4±2,3	92,8±7,1	91,0±7,8

Примечание. * — достоверное отличие от фоновых значений при p≤0,05.

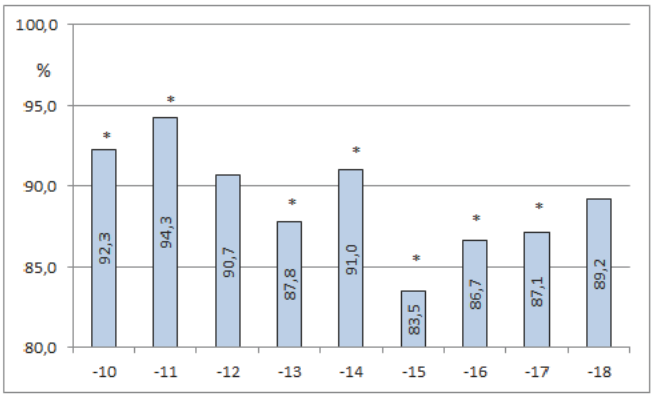

Рис. 1. Изменение $Int_{1мин}$ изолированного сердца крысы под влиянием β-эндорфина. По оси абсцисс –lg[C] β-эндорфина; * — статистически значимое изменение показателя в сравнении с фоном (p≤0,05)

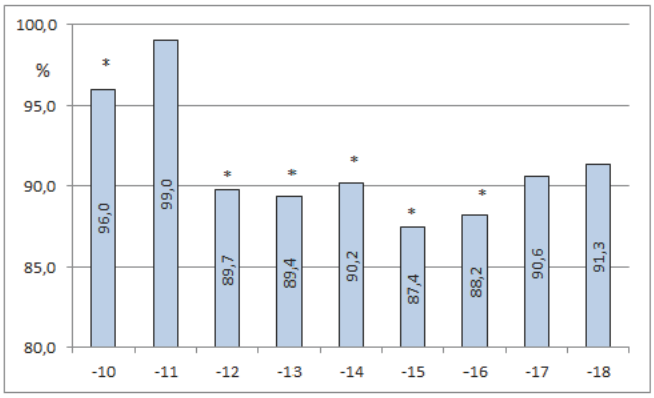

Рис. 2. Изменение ИСФ изолированного сердца крысы под влиянием β-эндорфина. По оси абсцисс –lg[C] β-эндорфина; * — статистически значимое изменение показателя в сравнении с фоном (p≤0,05)

В литературе имеются сведения, указывающие на участие агонистов опиоидных рецепторов в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, в частности, сократимости миокарда. При этом установлено, что предварительная обработка изолированного сердца налоксоном антагонизирует депрессивное действие β-эндорфина [12].

Активация ОР, согласно имеющимся данным, способствует увеличению устойчивости миокарда к ишемическим и реперфузионным изменениям [3, 4, 5]. Однако вопрос о роли сигнальных механизмов, активирующихся при стимуляции различных рецепторов β-эндорфином на изолированном сердце — остается невыясненным.

С учетом имеющихся сведений о локализации различных типов ОР в сердце [9, 17], в которых приведены данные о наличии в кардиомиоцитах δ-ОР, но не μ-рецепторов, и μ-ОР, которые экспрессируются в эндотелиоцитах коронарных сосудов [19] , нами проведено исследование с применением селективного блокатора δ-ОР налтриндола. В данной серии экспериментов использовали β-эндорфин в концентрации $6{,}3\text{x}10^{-10}$ М, что соответствует эндогенному уровню пептида [1] и вызывает субмаксимальное снижение сократимости изолированного миокарда.

Показано, что налтриндол в используемой концентрации не вызывает статистически значимых изменений показателей, характеризующих сократимость миокарда (табл. 2). Можно отметить снижение интенсивности одиночных сокращений на 7,6 % и пульсового давления на 5,5 %, также растущие показателей ЧСС на 3,9 % и давление перфузии 6,7 %. Применение на этом фоне β-эндорфина не приводило к дополнительному изменению параметров сократительной активности. Установленный факт свидетельствует о том, что селективное ингибирование δ-ОР налтриндолом полностью исключает влияние β-эндорфина в физиологических концентрациях на изолированное сердце. Это позволяет заключить, что эффект β-эндорфина реализуется посредством стимуляции δ-ОР.

Обсуждение результатов

Несмотря на то, что исследования по оценке влияния опиоидов на показатели гемодинамики проводятся не одно десятилетие, механизмы влияния эндогенных опиатов, в частности, β-эндорфина, на сердечно-сосудистую систему изучены недостаточно, а полученные данные часто противоречивы. Традиционно в различных классификациях β-эндорфин

Влияние β-эндорфина на функциональные показатели изолированного сердца крысы на фоне блокатора δ-ОР, % от фоновых значений (M±SEM; n=10)

Таблица 2

Действующее вещество	ДП	Int (1 сок)	Int (1 мин)	ЧСС	ПД	ИСФ
β-эндорфин 10^{-10}М	100,8±1,8	93,4±3,2	92,3±1,8*	97,5±1,8	95,9±2,7	96,0±1,7*
Налтриндол 10^{-7}М	106,7±1,9	92,4±1,7	95,6±2,8	103,8±2,6	94,5±2,1	97,9±2,0
Налтриндол 10^{-7}М+ β-эндорфин 10^{-10}М	106,7±4,0	91,3±4,8	94,3±5,0	104,1±4,0	94,0±6,0	97,3±6,4

Примечание: * — достоверное отличие от фонового показателя ($p \leq 0,05$).

называют эндогенным агонистом μ-рецепторов, при этом упуская из внимания тот факт, что сходной чувствительностью к нему обладают δ-рецепторы, а сродство к κ-рецепторам больше только у динорфина. Модулирующее влияние на сократимость сердца оказывает активация δ- и κ-рецепторов, расположенных на сарколемме кардиомиоцитов желудочков сердца, в то время как μ-агонисты подобного эффекта не оказывают [9, 21]. Сам факт наличия в сердце, секретирующем энкефалины, динорфины и эндорфины в количествах, сопоставимых с нейрональной тканью, основных видов опиоидных рецепторов [14], которые обладают высоким сродством именно к β-эндорфину, подтверждает актуальность исследований по оценке механизмов влияния пептида на сократимость миокарда.

Полученные в ходе экспериментов результаты, в которых не было выявлено выраженной зависимости эффектов от концентрации действующего вещества, а ингибирующее действие β-эндорфина проявляется при его использовании в ультрамалых концентрациях, свидетельствуют о высокой аффинности рецепторов к используемому пептиду и неизменном уровне их экспрессии в изолированном сердце.

Согласно имеющимся литературным данным, является установленным факт совместного высвобождения агонистов ОР и β-адренэргических рецепторов, в частности, норадреналина, при электрической стимуляции окончаний симпатических нервов изолированного сердца [22], что может обуславливать снижение стимулирующего сократимость сердца влияния адреномиметиков. Установлено, что стимуляция δ-ОР, осуществляемая посредством использования наномолярных концентраций лей-энкефалина, угнетает вызванное норадреналином увеличение поступления Ca^{2+} по каналам L-типа и, как следствие, сократительную активность миокарда. Показанное в наших экспериментах снижение функциональных показателей изолированного сердца крысы под действием β-эндорфина согласуется с результатами данного исследования и является косвенным подтверждением участия δ-ОР в механизмах действия β-эндорфина на кардиомиоциты.

В присутствии блокатора преимущественно δ-ОР налтриндола ингибирующее влияние β-эндорфина, выявленное при изолированном его применении, практически не проявлялось. Это свидетельствует, очевидно, в пользу того, что периферические δ-ОР кардиомиоцитов опосредуют снижение сократительной функции миокарда, вызываемое применением β-эндорфина. Полученные в проведенных ранее исследованиях по изучению влияния опиатов на сердечно-сосудистую систему с применением селективных агонистов δ-, μ- и κ-ОР [15], в которых при применении агониста δ-ОР DPDPE была продемонстрирована прессорная реакция, а при применении налтриндола регистрировалось снижение сократительной активности сердца, свидетельствуют о том, что центральные и периферические механизмы регуляции сердечной деятельности, обусловленные стимуляцией δ-ОР, существенно различаются. Согласно имеющимся литературным данным, периферический эффект агонистов δ-ОР сопряжен с изменением фосфоинозитидного обмена и истощением запасов внутриклеточного кальция, что приводит к формированию отрицательного инотропного эффекта [19]. Отсутствие выраженного снижения сократимости миокарда в ответ на применение β-эндорфина на фоне налтриндола, выявленное в наших экспериментах, согласуется с данным заключением, однако не является единственно возможным механизмом действия пептида. Известно, что стимуляция δ-ОР приводит к увеличению проницаемости К-каналов и повышению активности NO-синтазы. Оба эти механизма, по мнению авторов, лежат в основе антиаритмического действия δ-агонистов, в частности, даларгина [4, 13].

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. β-эндорфин в физиологических концентрациях обладает угнетающим действием на функциональные показатели изолированного сердца крысы. Отрицательный инотропный эффект проявляется в диапазоне концентраций $6,3 \times 10^{-10}$ – $6,3 \times 10^{-18}$ М.

2. Стимуляция δ-ОР является одним из механизмов, приводящих к формированию отрицательного инотропного эффекта β-эндорфина как компонента локальной регуляции деятельности сердца.

Литература

1. Брук Т. М., Лифке М. В. Динамика β-эндорфина в крови спортсменов различной квалификации в условиях нагрузки умеренной интенсивности на фоне низкоинтенсивного лазерного воздействия // Человек и здоровье: Курский науч.-практ. вестн. 2009. № 2. С. 5–10.

2. Ковалицкая Ю. А., Наволоцкая Е. В. Неопиоидное действие бета-эндорфина: обзор / // Биохимия. 2011. Т. 76. № 4. С. 469–486.

3. Ласукова Т. В., Маслов Л. Н., Горбунов А. С. Агонисты опиоидных рецепторов имитируют феномен «ишемического прекондиционирования» сердца: роль циклических нуклеотидов и Ca2+-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума // Вестник ТГПУ. 2010. № 3. С. 64–69.

4. Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. Томск: Том. ун-т, 1994. 352 с.

5. Маслов Л. Н. , Лишманов Ю. Б. , Гросс Г. Д. и др. Активация опиатных рецепторов изменяет устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям // Вестник аритмол. 2002. № 28. С. 67–78.

6. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8. № 4 (32). С. 54–59.

7. Нечайкина О. В., Петунов С. Г., Радилов А. С. Влияние β-эндорфина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12. № 3 (47) С. 64–70.

8. Barron B. A. Opioid peptides and the heart // Cardiovasc. Res. 1999. № 43. P. 13–16.

9. Cadet P., Bilfinger T. V., Fimiani C. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts // Endothelium. 2000. № 7. P. 185–191.

10. Eiden L. E., Ruth J. A. Enkephalins modulate the responsiveness of rat atria in vitro to norepinephrine. Peptides. 1982. № 3 (3). P. 475–478.

11. Herman S. Z., Stachura Z., Krzeminski T. et al. Central effects of tuftsin // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1983. Vol. 419. P. 156–163.

12. Lee A. Y., Zhan C. Y., Wong T. M. Effects of β-endorphin on the contraction and electrical activity of the isolated perfused rat heart // Int. J. Pept. Protein Res. 1984. № 24 (5). P. 525–528.

13. Maslov L. N., Krylatov A. V., Lishmanov Yu. B. et al. Antiarrhythmic effect of δ-opioid receptor agonists during ischemia and reperfusion of hearts in vivo: role of KATP channels // 3rd Europ. Opioid Conference, Guilford. 2000. Abstract M28.

14. Maslov L. N., Lishmanov Y. B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischemia complicated by ventricular fibrillation // Clin. Exp. Pharm. Physiol. 1995. Vol. 22. P. 812–816.

15. Randich A., Robertson J. D, Willingham T. The use of specific opioid agonists and antagonists to delineate the vagally mediated antinociceptive and cardiovascular effects of intravenous morphine // Brain Res. 1993. № 603 (2). P. 186–200.

16. Singh V. K., Bajpai K., Biswas S. et al. Molecular biology of opioid receptors: recent advances // Neuroimmunomodulation. 1997. Vol. 4. № 5–6. P. 285–297.

17. Tanaka K., Kersten J. R., Riess M. L. Opioid-induced cardioprotection // Curr. Pharm. Des. 2014. № 20 (36). P. 5696–5705.

18. Tian X., Guo J., Zhu M. et al. δ-Opioid receptor activation rescues the functional TrkB receptor and protects the brain from ischemia-reperfusion injury in the rat // PLoS One. 2013. № 8 (7). P. e69252.

19. Ventura C., Spurgeon H. A., Lokatta E. G. k and d opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca2+ release from an intracellular pool in myocytes and neurons // Circ. Res. 1992. Vol. 70. P. 66–81.

20. Willerth M., Thornhill J. A. The effects of endogenous opioids on tension development of isolated, electrically stimulated rat atria // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987. № 65 (6). P. 1227–1233.

21. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. Vol. 218. P. 877–881.

22. Xiao R. P., Pepe S., Spurgeon H. A. Opioid peptide receptor stimulation reverses в-adrenergic effects in rat heart cells // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 272. P. 797–805.

23. Zhao M., Wang H. X., Yang J. et al. Delta-Opioid receptor stimulation enhances the growth of neonatal rat ventricular myocytes via the extracellular signal-regulated kinase pathway // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2008. № 35 (1). P. 97–102.

UDK [615.357+612.173]

Laptev D. S., Petunov S. G, Bobkov D. V., Radilov A. S.

The influence of β-endorphin on the functional activity of the isolated heart of rat. The role of δ-opioid receptors

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology; 188663, Kapitolovo, building 93, Leningrad region. Russia
e-mail: lapden@mail.ru

Abstract

The purpose of research is to learn the influence of β-endorphin on the functional activity indicators of the isolated heart of rat and to evaluate the role of opioid receptors.

Materials and methods. The research was performed on isolated hearts of males nonlinear white rats. Perfusion of the heart was performed on the Langendorff System at constant flow. Register indicators are volume rate of coronary perfusion, perfusion pressure, the pressure in the left ventricle, pulse pressure, heart rate, speed of changing the pressure developed by the left ventricle. Additionally was calculated integral indicator minute performance of the left ventricle corresponding to the area under the curve of change of pressure in the left ventricle per a minute, index of contractile

function and the integral indicator of the average performance of the left ventricle per one contraction.

Results and discussion. It was identified depressant effect of β-endorphin in slightly declining trend to decrease of myocardial contractility indicators in a concentration range from $6,3\times10^{-10}$ to $6,3\times10^{-18}$ M.

In the presence of a blocker of δ-opioid receptor naltrindole inhibitory effect of β-endorphin identified in isolated use, practically was not manifested. Thus, the peripheral δ-opioid receptors of cardiomyocytes mediate the decrease of myocardial contractility caused by β-endorphin using.

Conclusions. β-endorphin in physiological concentrations has a depressing effect on functional parameters of the isolated heart of rat. Stimulation of δ-opioid receptors is one of the mechanisms leading to formation of the negative inotropic effect of β-endorphin as a component of local cardiac activity regulation.

Keywords: *β-endorphin, myocardium, naltrindole, opioid receptors.*

References

1. Bruk T.M., Lifke M.V. Dinamika β-jendorfina v krovi sportsmenov razlichnoj kvalifikacii v uslovijah nagruzki umerennoj intensivnosti na fone nizkointensivnogo lazernogo vozdejstvija [Dynamics of β-endorphin in blood of athletes of various qualification in the conditions of loading of moderate intensity against low-intensive laser influence] // Chelovek i zdorov'e [Person and health]: Kurskij nach.-prakt. vestn.2009. N2. P. 5–10. [In Russian].

2. Kovalitskaya Yu.A., Navolotskaya E.V. Neopioidnoe dejstvie beta-jendorfina: obzor [Non-opioid effect of beta endorphin: review] // Biohimia [Biochemistry]. 2011. V. 76. N 4. P. 469–486. [In Russian].

3. Lasukova T.V., Maslov L.N., Gorbunov A.S. Agonisty opioidnyh receptorov imitirujut fenomen «ishemicheskogo prekondicionirovanija» serdca: rol' ciklicheskih nukleotidov i Ca2+ATF-azy sarkoplazmaticheskogo retikuluma [Agonist of opioid receptors imitate a phenomenon of «an ischemic preconditioning» of heart: role of cyclic nucleotides and Ca2+ ATP-elements of a sarcoplasmatic reticulum] // Vestnik TGPU [Bulletin of TSPU]. 2010. N3. P. 64–69. [In Russian].

4. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N. Opioidnye nejropeptidy, stress i adaptacionnaja zashhita serdca [Opioid neuropeptids, stress and adaptation protection of heart] // Tomsk: Publisher of Tomsk university 1994. 352 p. [In Russian].

5. Maslov L.N., Lishmanov Ju.B., Gross G.D. et al. Aktivacija opiatnyh receptorov izmenjaet ustojchivost' serdca k ishemicheskim i reperfuzionnym povrezhdenijam [Activation of opioid receptors changes heart tolerance to ischemic and reperfusion damage] // Vestnik aritmologii [Bulletin of arrhythmology]. 2002. N28. P. 67–78. [In Russian].

6. Minasyan S.M., Galagudza M. M., Sonin D. L. et.al. Metodika perfuzii izolirovannogo serdca krysy [A technique of perfusion of the isolated heart of a rat] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamic and microcirculation]. 2009. V.8. N4(32). P.54–59. [In Russian].

7. Nechajkina O.V., Petunov S.G., Radilov A.S. Vlijanie β-jendorfina na sokratitel'nuju aktivnost' izolirovannyh limfaticheskih sosudov krysy [The Influence of β-endorphin on contractive activity of the rat's isolated lymphatic vessels] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamic and microcirculation]2013. V.12.N3(47). P. 64–70. [In Russian]

8. Barron B.A. Opioid peptides and the heart // Cardiovasc. Res. 1999. N 43. P. 13–16.

9. Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts // Endothelium. 2000. N7. P. 185–191.

10. Eiden L.E., Ruth J.A. Enkephalins modulate the responsiveness of rat atria in vitro to norepinephrine. Peptides. 1982. V3(3).P. 475-478.

11. Herman S. Z., Stachura Z., Krzeminski T., Plech A., Siemion I. Z., Nawrocka E. Central effects of tuftsin // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1983. V. 419. P. 156–63.

12. Lee A.Y., Zhan C.Y., Wong T.M. Effects of β-endorphin on the contraction and electrical activity of the isolated perfused rat heart. Int. J. Pept. Protein Res. 1984. V.24(5): P.525-528.

13. Maslov L.N., Krylatov A.V., Lishmanov Yu.B. et al. Antiarrhythmic effect of δ-opioid receptor agonists during ischemia and reperfusion of hearts in vivo: role of KATP channels // In: 3rd European Opioid Conference, Guilford. 2000. Abstract M28.

14. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischemia complicated by ventricular fibrillation // Clin. Exp. Pharm. Physiol. 1995. V. 22. P. 812–816.

15. Randich A., Robertson J.D, Willingham T. The use of specific opioid agonists and antagonists to delineate the vagally mediated antinociceptive and cardiovascular effects of intravenous morphine // Brain Res. 1993. V. 603 (2). P. 186–200.

16. Singh V.K., Bajpai K., Biswas S. et al. Molecular biology of opioid receptors: recent advances // Neuroimmunomodulation. 1997. V. 4. N5–6. P. 285–297.

17. Tanaka K., Kersten J.R., Riess M.L. Opioid-induced cardioprotection. Curr Pharm Des. 2014. V.20(36).P.5696–705.

18. Tian X, Guo J, Zhu M, Li M, Wu G, Xia Y. δ-Opioid receptor activation rescues the functional TrkB receptor and protects the brain from ischemia-reperfusion injury in the rat. PLoS One. 2013.V. 8(7). P.e69252.

19. Ventura C., Spurgeon H.A., Lokatta E.G. k and d opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca2+ release from an intracellular pool in myocytes and neurons // Circ. Res. 1992. V. 70. P. 66–81.

20. Willerth M., Thornhill J.A. The effects of endogenous opioids on tension development of isolated, electrically stimulated rat atria. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987. V.65(6): P.1227–1233.

21. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 218. P. 877–881.

22. Xiao R.P., Pepe S., Spurgeon H.A. Opioid peptide receptor stimulation reverses в-adrenergic effects in rat heart cells // Am. J. Physiol. 1997. V. 272. P. 797–805.

23. Zhao M, Wang HX, Yang J, Su YH, Su RJ, Wong TM. Delta-Opioid receptor stimulation enhances the growth of neonatal rat ventricular myocytes via the extracellular signal-regulated kinase pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008. V.35(1). P.97–102.