

УДК 612.42, 612.085, 612.062

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-57-63

О. В. НЕЧАЙКИНА, С. Г. ПЕТУНОВ, Д. С. ЛАПТЕВ

## Опиоидэргическая регуляция сократительной активности лимфатических сосудов

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, Ленинградская область, пос. Кузьмоловский, Россия  
188663, Россия, Ленинградская область, пос. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. № 93  
E-mail: olga2278@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.20; принята к печати 15.05.20

### Резюме

**Цель** — изучить действие эндогенных опиоидных пептидов на сократительную активность лимфатических сосудов белой крысы. **Материалы и методы.** В изометрических условиях регистрировали динамику спонтанной сократительной активности изолированных кольцевых сегментов лимфатических сосудов крысы при действии эндогенных опиоидных пептидов (бета-эндорфина и эндоморфина-1), изучены возможные механизмы действия опиатов. **Результаты.** β-эндорфин в диапазоне концентраций  $1 \times 10^{-11}$ – $1 \times 10^{-8}$  М способствовал уменьшению минутной производительности лимфатических сосудов, максимально на 22 %, преимущественно за счет снижения частоты одиночных сокращений. На фоне блокаторов потенциалзависимых и АТФ-чувствительных калиевых каналов и блокаторов eNOS угнетающий эффект не проявлялся. Эндоморфин-1 при применении в диапазоне концентраций  $1 \times 10^{-10}$ – $1 \times 10^{-8}$  М стимулировал сократительную активность лимфатических сосудов в среднем на 15 %. Стимулирующий эффект не проявлялся при использовании эндоморфина-1 на фоне селективного антагониста NK1-рецепторов. **Выводы.** Ингибирующий эффект β-эндорфина связан с активацией потенциалзависимых и АТФ-чувствительных калиевых каналов, эндотелий-(NO)-зависимых механизмов. Стимулирующее моторику лимфангионов действие эндоморфина-1 может осуществляться посредством взаимодействия с NK-рецепторами.

**Ключевые слова:** лимфатические сосуды, опиоидные рецепторы, опиоидные пептиды

**Для цитирования:** Нечайкина О. В., Петунов С. Г., Лаптев Д. С. Опиоидэргическая регуляция сократительной активности лимфатических сосудов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):57–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-57-63.

UDC 612.42, 612.085, 612.062

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-57-63

O. V. NECHAYKINA, S. G. PETUNOV, D. S. LAPTEV

## Opioidergic regulation of contractile activity of lymphatic vessels

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency, Leningradskaya oblast', pos. Kuz'molovskij, Russia  
188663, Rossiya, Leningradskaya oblast', pos. Kuz'molovskij, st. Kapitolovo, korp. № 93  
E-mail: olga2278@mail.ru

Received 28.02.20; accepted 15.05.20

### Summary

**The aim** is to study the effect of endogenous opioid peptides on the contractile activity of lymphatic vessels in the white rat. **Materials and methods.** Under isometric conditions, the dynamics of spontaneous contractile activity of isolated annular segments of rat lymphatic vessels under the action of endogenous opioid peptides (beta-endorphin and endomorphin-1) was record; possible mechanisms of opiates action were studied. **Results.** The range of β-endorphin level  $1 \times 10^{-11}$ – $1 \times 10^{-8}$  M resulted in a decrease of the minute productivity of the lymphatic vessels, by 22 %, mainly due to a decreasing of single contractions frequency. In the presence of blockers of voltage-gated and ATP-sensitive potassium channels and blockers of eNOS, the inhibitory effect was not manifest. Endomorphin-1, used in the concentration range of  $1 \times 10^{-10}$ – $1 \times 10^{-8}$  M, stimulated the contractile activity of the lymphatic vessels by an average of 15 %. The stimulatory effect was not manifest when using endomorphin-1 in the presence of a selective NK1 receptor antagonist. **Conclusions.** The inhibitory effect of β-endorphin is associated with the activation of voltage-dependent and ATP-sensitive potassium channels, endothelium-(NO)-dependent mechanisms. The action of endomorphin-1, stimulating lymphangionic motility, can be carry out through interaction with NK receptors.

**Keywords:** lymphatic vessels, opioid receptors, opioid peptides

**For citation:** Nechaykina O. V., Petunov S. G., Laptev D. S. Opioidergic regulation of contractile activity of lymphatic vessels. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(3):57–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-57-63.

## Введение

Опиоидэргическая система, в состав которой входят эндогенные опиоидные пептиды и специфичные к ним опиоидные рецепторы, является модулятором многочисленных физиологических процессов в организме. Наиболее детально изучены механизмы ее влияния на организм как компонента антиноцицептивной системы [1], экспериментально подтверждено ее участие в регуляции функций органов желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой систем (ССС), иммунного ответа [2–7]. Эффекты опиоидэргической системы реализуются посредством взаимодействия опиоидных пептидов (ОП) со специфическими мембранно-связанными опиоидными рецепторами (ОР). В настоящее время идентифицированы мю- ( $\mu$ ), дельта- ( $\delta$ ) и каппа- ( $\kappa$ ) ОР, принадлежащие к семейству G-белок-сопряженных рецепторов, расположенные на внешней поверхности мембран клеток и стереоспецифически связывающие L-налуксон.

Согласно современным данным, специфические ОР широко распространены в организме. Наиболее выражена их экспрессия в различных отделах центральной и периферической нервной системы [8, 9]. Они определяются в периферических органах, таких как легкие, сердце, печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), репродуктивная система [10–13]. При этом плотность ОР в органах ССС сопоставима с их экспрессией в ЦНС, что, вероятно, определяет их участие в формировании феномена ишемического preconditionирования [14, 15]. Установлено наличие  $\mu$ -ОР в эндотелиальных клетках артерий человека, микрососудах человека и крысы [16, 17], а  $\delta$ 2-ОР – в гладкомышечных клетках сосудов [18].

ОП в состоянии физического и эмоционального покоя определяются в плазме крови в относительно низких концентрациях. Так, содержание  $\beta$ -эндорфина составляет в среднем  $10^{-9}$ – $10^{-10}$  М [19]. Повышение уровня ОП происходит при оперативных вмешательствах, при психоэмоциональном возбуждении, продолжительных физических нагрузках, а также при других стрессовых состояниях за счет увеличения секреции ОП клетками передней доли гипофиза, кардиомиоцитами, клетками иммунной системы (Т-лимфоцитами, макрофагами, тимоцитами, тучными клетками, локализованными, в том числе, в органах ЖКТ) [20–22]. Повышение содержания ОП в периферической крови способствует формированию эффектов нейро- и кардиопротекции, повышению устойчивости организма к действию стрессорных стимулов [20, 23–25]. Взаимодействие ОП с эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками модулирует сосудистые реакции, вызванные действием вазоактивных веществ. Необходимо отметить, что абсорбция ОП из интерстиция осуществляется в лимфатические капилляры, стенка которых представлена фенестрированным слоем эндотелиоцитов. Их транспорт в системный кровоток осуществляется через лимфатические сосуды (ЛС) и узлы, способствующие активному центрипетальному перемещению лимфы. При этом в современной литературе практически нет сведений об экспрессии ОР в лимфатических сосудах и влиянии ОП на сократительную функцию ЛС.

**Целью** исследования является оценка сократительной активности брыжеечных ЛС белой крысы при воздействии эндогенных опиоидов –  $\beta$ -эндорфина и эндоморфина-1.

## Материалы и методы исследования

Объект исследования – изолированные кольцевые сегменты переднего брыжеечного лимфатического протока белых крыс-самцов массой 250–300 г. Исследования на биообъектах выполняли с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Эксперименты проводили на кольцевых сегментах ЛС крыс-самцов (общее число использованных животных составило 59 особей). После эвтаназии, проведенной методом цервикальной дислокации, животное помещали в препаровальную ванночку, конечности фиксировали для предотвращения сдвига при вскрытии брюшной полости. С использованием методики, описанной ранее, проводили извлечение части брыжейки с лимфатическими сосудами и вырезали кольцевые сегменты из области мышечной манжетки лимфангионов длиной 1,5–2 мм [26]. Кольцевые сегменты помещали в рабочую камеру миографа Multi Wire Myograph System DMT 610M с проточным термостатируемым ( $37,0 \pm 0,2$  °C) раствором Кребса. После завершения нормализации и стабилизационного периода (30 мин) регистрировали исходный уровень спонтанной активности ЛС. Регистрируемые параметры: частота, амплитуда фазных сокращений и уровень тонического напряжения. Для адекватной оценки эффективности сократительной активности использовали показатель минутной производительности, рассчитываемый как площадь под кривой миограммы одиночных сокращений ЛС с использованием программного обеспечения «LabChart v. 7» [27]. Используемые препараты и реактивы: селективные агонисты ОР: DAMGO (агонист  $\mu$ -ОР), DPDPE (агонист  $\delta$ -ОР); эндогенные ОП: эндоморфин-1 (ЭМ-1),  $\beta$ -эндорфин. Все пептиды – производства *Sigma Aldrich* (США), использовали в диапазоне концентраций  $1 \times 10^{-11}$ – $1 \times 10^{-8}$  М, который был определен на основании данных о содержании эндогенных ОП в организме людей и экспериментальных животных [19, 28, 29]. Экспозиция используемых препаратов в каждой концентрации составляла 10 мин.

При анализе результатов оценивали динамику параметров ЛС в относительных единицах по сравнению с фоновыми значениями. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов описательной и аналитической статистики с использованием программы «GraphPad Prism 5.04». За критический уровень значимости принимали  $p=0,05$ . Для описания центральной тенденции использовалось значение среднего арифметического, в качестве меры рассеяния – величину стандартного отклонения. Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, существенность различия дисперсий – с помощью критерия Фишера. В случае нормального распределения и несущественных различий дисперсий отличия в

Таблица 1

Изменение параметров сократительной активности ЛС под действием агониста  $\delta$ -ОР DPDPE.

Table 1

Changes in the parameters of the contractile activity of lymphatic vessels under the influence of the  $\delta$ -OP agonist

DPDPE, M	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
$1 \times 10^{-11}$ (n=8)	$1,03 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,01^{**}$	$1,02 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,02$
$1 \times 10^{-10}$ (n=8)	$0,98 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,02^*$	$0,97 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,08$
$1 \times 10^{-9}$ (n=8)	$1,02 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03^*$	$0,93 \pm 0,07$	$1,08 \pm 0,06$
$1 \times 10^{-8}$ (n=10)	$1,03 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,02^*$	$0,95 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,07$

Примечание: здесь и далее данные представлены в относительных единицах в виде  $M \pm SE$ ; \* – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 2

Изменение параметров сократительной активности ЛС под действием агониста  $\mu$ -ОР DAMGO (n=7)

Table 2

Changes in the parameters of the contractile activity of lymphatic vessels under the action of the  $\mu$ -OR agonist DAMGO (n=7)

DAMGO, M	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
$1 \times 10^{-11}$	$0,97 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,02^*$	$0,91 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,03$
$1 \times 10^{-10}$	$0,99 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,03^*$	$0,93 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,06$
$1 \times 10^{-9}$	$0,81 \pm 0,06^*$	$0,87 \pm 0,03^{**}$	$0,75 \pm 0,06^{**}$	$0,97 \pm 0,08$
$1 \times 10^{-8}$	$0,97 \pm 0,13$	$0,87 \pm 0,05^*$	$0,78 \pm 0,08^*$	$0,92 \pm 0,08^*$

\*, \*\* – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями:  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  соответственно.

выборках оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В случае отличия распределения от нормального и (или) наличия существенных различий дисперсий для оценки внутригрупповых различий использовали Т-критерий Вилкоксона, для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

### Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку эндогенные ОП не обладают выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов, различие в локализации клеток-мишеней могут обуславливать различие в эффектах лигандов ОР на объекты ССС. Этот факт послужил обоснованием задачи по выявлению эффектов селективных агонистов ОР на сократимость ЛС.

Характеристика фоновых показателей сократительной активности интактных изолированных сегментов ЛС (n=20): частота сокращений –  $6,02 \pm 0,78$  мин<sup>-1</sup>, амплитуда сокращений –  $0,78 \pm 0,09$  мН, производительность –  $74,19 \pm 15,39$  мН·мм, тонус –  $0,59 \pm 0,10$  мН. Как следует из приведенных данных, параметры фазной активности ЛС характеризовались существенной вариабельностью. В связи с этим при оценке влияния изучаемых веществ использовали относительные единицы, характеризующие динамику регистрируемых показателей.

Эксперименты, проведенные с использованием селективных агонистов ОР, выявили определенное различие по вызываемым эффектам. Применение

селективного агониста  $\delta$ -ОР DPDPE приводило к незначительному снижению производительности ЛС, преимущественно за счет снижения амплитуды одиночных сокращений, максимально на 7 % от исходного уровня ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные приведены в табл. 1.

Применение селективного агониста  $\mu$ -ОР DAMGO также вызывало угнетение сократительной активности ЛС крысы, характеризующееся снижением всех регистрируемых и расчетных показателей. Максимальное снижение частоты сокращений ЛС при действии DAMGO составило 19 % ( $p \leq 0,05$ ). Амплитуда сокращений и минутная производительность ЛС также снижались максимально на 13 и 25 % соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом выявлено уменьшение тонического напряжения ЛС, максимально на 8 % ( $p > 0,05$ ). Полученные данные приведены в табл. 2.

Во второй части эксперимента проводилась оценка влияния эндогенных ОП –  $\beta$ -эндорфина и ЭМ-1 – на моторику ЛС. Применение  $\beta$ -эндорфина приводило к более выраженному снижению параметров сократительной активности ЛС, чем при использовании селективных агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР. Уменьшение минутной производительности максимально достигало 22 % от исходной величины ( $p < 0,05$ ) за счет сопоставимого уменьшения частоты фазной активности [26] (табл. 3).

Применение ЭМ-1, позиционируемого как агонист  $\mu$ -ОР, приводило к стимуляции сократительной активности ЛС: выявлен рост минутной производительности в среднем на 15 % при применении кон-

Таблица 3

Изменение параметров сократительной активности изолированных ЛС под действием  $\beta$ -эндорфина (n=8)

Table 3

Changes in the parameters of contractile activity of isolated lymphatic vessels the influence of  $\beta$ -endorphin (n=8)

$\beta$ -эндорфин, М	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
$1 \times 10^{-11}$	$0,86 \pm 0,07$	$1,05 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,03^*$	$1,05 \pm 0,08$
$1 \times 10^{-10}$	$0,83 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,03^*$	$1,03 \pm 0,09$
$1 \times 10^{-9}$	$0,80 \pm 0,10^*$	$1,06 \pm 0,08$	$0,78 \pm 0,06^*$	$0,99 \pm 0,10$
$1 \times 10^{-8}$	$0,76 \pm 0,13^*$	$1,04 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,07^*$	$1,02 \pm 0,03$

\* – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями:  $p \leq 0,05$ .

Таблица 4

Изменение параметров сократительной активности изолированных ЛС при действии ЭМ-1 (n=12)

Table 4

Changes in the parameters of contractile activity of isolated lymphatic vessels under the action of Endomorphin-1 (n=12)

ЭМ-1, М	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
$1 \times 10^{-11}$	$0,95 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,02$
$1 \times 10^{-10}$	$1,09 \pm 0,08$	$1,04 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,07$	$0,98 \pm 0,02$
$1 \times 10^{-9}$	$1,04 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,1$	$0,96 \pm 0,03$
$1 \times 10^{-8}$	$1,08 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,07^*$	$0,98 \pm 0,03$

\* – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями:  $p \leq 0,05$ .

Таблица 5

Параметры сократительной активности ЛС при действии ЭМ-1 и антагониста NK1 рецепторов CP-96345

Table 5

Parameters of the contractile activity of lymphatic vessels under the action of Endomorphin-1 and the NK1 receptor antagonist CP-96345

Параметр	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
ЭМ-1, $1 \times 10^{-8}$ М (n=12)	$1,08 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,07^*$	$0,98 \pm 0,03$
CP-96345, $1 \times 10^{-6}$ М (n=11)	$1,07 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,04$
CP-96345 ( $1 \times 10^{-6}$ М) + ЭМ-1 ( $1 \times 10^{-8}$ М) (n=11)	$1,02 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,06$

центраций  $1 \times 10^{-10}$ – $1 \times 10^{-8}$  М, при этом различия при воздействии ЭМ-1 в концентрации  $1 \times 10^{-8}$  М были статистически значимыми. Уровень тонического напряжения практически не изменялся (табл. 4).

Поскольку полученные результаты существенно отличались от ожидаемого эффекта, предположили участие других неопиоидных рецепторов в механизме действия ЭМ-1, за счет сходства структур эндоморфинов с тахикининовыми пептидомиметиками [30]. Имеющиеся сведения о наличии NK-рецепторов в гладкомышечных клетках ЛС и данные о стимулирующем действии их агониста, субстанции Р, послужили основанием для проведения экспериментов с использованием селективного антагониста NK1-рецепторов CP-96345 [31]. Полученные данные приведены в табл. 5.

Полученные результаты показывают, что на фоне антагониста NK1-рецепторов стимулирующее действие ЭМ-1 на ЛС не проявлялось.

Литературные данные об эффектах, вызываемых ОП в сосудистых гладкомышечных объектах, часто противоречивы, что может быть обусловлено различным дизайном эксперимента и морфофункциональными особенностями объектов исследования [32–34]. Полученные нами результаты показали существенное различие в механизмах действия эндогенных ОП на ЛС.

Известно, что активация ОР вызывает увеличение калиевой проницаемости, приводит к гиперполяризации мембраны, снижению возбудимости клетки и, как следствие, угнетению ее активности [35]. Эксперименты, проведенные ранее с использованием блокаторов  $K^+$ -каналов 4-аминопиридина и глибенкламида,



показали, что эффект  $\beta$ -эндорфина реализуется посредством активации потенциалзависимых и АТФ-чувствительных калиевых каналов [26].

ОР экспрессируются в сосудистом эндотелии [16], и эффекты ОП реализуются при участии NO-зависимых механизмов [17]. При применении блокатора NO-синтазы тормозное влияние  $\beta$ -эндорфина не проявлялось, что указывает на участие эндотелиального NO-зависимого сигнального пути в механизме действия  $\beta$ -эндорфина на ЛС [26].

Ингибирующее влияние  $\beta$ -эндорфина не проявлялось в присутствии блокатора  $\delta$ -ОР налтриндола. Это свидетельствует в пользу того, что  $\delta$ -ОР гладкомышечных клеток ЛС опосредуют снижение сократительной функции лимфангионов, вызванное применением  $\beta$ -эндорфина. Подобный эффект наблюдается и в присутствии блокатора  $\mu$ -ОР СТОР [27]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что  $\beta$ -эндорфин является неселективным агонистом ОР ЛС. Более выраженный ингибирующий эффект, выявленный при применении  $\beta$ -эндорфина в сравнении с эффектами селективных  $\mu$ - и  $\delta$ -агонистов, вероятно, связан с активацией сигнальных путей с обоих типов ОР.

Результаты, полученные при исследовании влияния ЭМ-1 на ЛС, были достаточно неожиданными, с учетом определенной общности механизмов, лежащих в основе действия ОП, и более высокой селективности эндоморфинов к  $\mu$ -ОР в сравнении с эндорфинами и энкефалинами. Однако в этом ряду эндоморфины имеют самую низкую эффективность, оцененную путем измерения способности эндогенных лигандов активировать G-белок через  $\mu$ -ОР [36].

Эксперименты, проведенные ранее, показали, что на фоне как селективного антагониста  $\mu$ -ОР СТОР, так и неселективного антагониста налоксона эффект ЭМ-1 сохранялся, хотя и был менее выражен [37]. Данный факт указывает на возможное участие других рецепторных структур, активируемых ЭМ-1. Согласно имеющимся данным, ЭМ-1 проявляет аффинность по отношению к тахикининовым NK1 рецепторам, а NK1-рецепторы экспрессируются в гладкомышечных клетках ЛС и являются компонентами сигнального пути агониста NK-рецепторов – субстанции P [31]. Этот «компонент тахикинина» может играть значительную модуляторную роль в действии ЭМ-1. Установленное в эксперименте отсутствие стимулирующего влияния ЭМ-1 в присутствии блокатора NK1-рецепторов CP-96345 подтверждает предположение, что действие ЭМ-1 на ЛС опосредовано NK1-рецепторами.

Реализация стимулирующего моторику ЛС эффекта ЭМ-1 может быть обусловлена увеличением содержания внутриклеточного кальция вследствие активации  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов внутриклеточных депо [38]. Это подтверждается экспериментами с использованием рутениума красного (ингибитор высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из СПР), в которых не выявлено стимулирующего моторику ЛС действия ЭМ-1 [37].

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что действие эндогенных ОП на ЛС характеризуются широкой вариативностью.

$\beta$ -эндорфин является неселективным агонистом  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР, его ингибирующий моторику ЛС эффект связан с активацией как потенциалзависимых, так и, в большей степени, АТФ-чувствительных  $\text{K}^{+}$ -каналов. Существенное значение в реализации эффекта  $\beta$ -эндорфина на ЛС имеют эндотелий-(NO)-зависимые механизмы.

Действие ЭМ-1 на гладкомышечные клетки брыжеечных ЛС крысы имеет сложный механизм, обусловленный, в том числе, его взаимодействием с неопиоидными рецепторами. Стимулирующее моторику лимфангионов действие эндоморфина-1 может осуществляться посредством взаимодействия с NK-рецепторами и быть обусловлено стимуляцией выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Литература / References

1. Ananthan S. Opioid ligands with mixed  $\mu/\delta$  opioid receptor interactions: an emerging approach to novel analgesics. *AAPS J.* 2006;8(1):118–125. Doi: 10.1208/aapsj080114.
2. Курзанов А. Н. Лиганды опиоидных рецепторов в ракурсе клинической гастроэнтерологии // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2011. – Т. 6. – С. 34–45. [Kurzanov AN. Ligands of opioid receptors in the framework of clinical gastroenterology. *Modern problems of science and education.* 2011;6:34–45. (In Russ.).]
3. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008;100:747–758. Doi: 10.1093/bja/aen094.
4. Morin-Surun MP, Boudinot E, Dubois C et al. Respiratory function in adult mice lacking the  $\mu$ opioid receptor: role of delta-receptors. *Eur Neurobiol.* 2001;13(9):1703–1710.
5. Saraiva J, Oliveira SM, Rocha-Sousa A, Leite-Moreira A. Opioid Receptors and Preconditioning of the Heart. *Rev Port Cardiol.* 2004;23(10):1317–1333.
6. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):414–422. Doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.022.
7. Sheng WS, Hu S, Gekker G, Zhu S, Peterson PK, Chao CC. Immunomodulatory role of opioids in the central nervous system. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1997;45(5–6):359–366.
8. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.* 1995;18(1):22–29. Doi: 10.1016/0166-2236(95)93946-u.
9. Beadles-Bohling AS, Wiren KM. Alteration of kappa-opioid receptor system expression in distinct brain regions of a genetic model of enhanced ethanol withdrawal severity. *Brain Res.* 2005;1046(1–2):77–89. Doi: 10.1016/j.brainres.2005.03.043.
10. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. *Br J Pharmacol.* 2015;172(8):2026–2050. Doi: 10.1111/bph.13042.
11. Barron BA. Opioid peptides and the heart. *Cardiovasc Res.* 1999;43:13–16. Doi: 10.1016/s0008-6363(99)00112-1.
12. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(S2):17–28. Doi: 10.1111/j.1743-3150.2004.00554.x.

13. Cechova K, Hlouskova M, Javorkova E et al. Up-regulation of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptors in concanavalin A-stimulated rat spleen lymphocytes. *J Neuroimmunol*. 2018;321:12–23. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.008.
14. Ласукова Т. В., Маслов Л. Н., Горбунов А. С. О роли опиоидной системы миокарда в реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования // *Рос. физиол. журн. им. Сеченова*. – 2014. – Т. 100, № 12. – С. 1391–1398. [Lasukova TV, Maslov LN, Gorbunov AS. On the role of opioid system of myocardium in the implementation of the cardioprotective effect of postconditioning. *Russian Journal of Physiology*. 2014;100(12):1391–1398. (In Russ.)].
15. Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Гросс Г. Д. и др. Активация опиатных рецепторов изменяет устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям // *Вестн. аритмологии*. – 2002. – Т. 28. – С. 67–78. [Maslov LN, Lishmanov YuB, Gross GD, Shul'ts DED, Stefano GB. Aktivatsiya opiatnykh retseptorov izmenyaet ustoichivost' serdtsa k ishemicheskim i reperfuzionnym povrezhdeniyam. *Vestnik aritmologii*. 2002;28:67–78. (In Russ.)].
16. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV et al. Presence of the  $\mu_3$  opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J. Biol. Chem*. 1995; 270(51):30290–30293. Doi: 10.1074/jbc.270.51.30290.
17. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Barth S et al. Effects of beta-endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by  $\mu_1$ -opioid receptors: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *Endothelium*. 2007;14(2):65–71. Doi: 10.1080/10623320701346585.
18. Saeed RW, Stefano GB, Murga JD, Short TW, Qi F, Bilfinger TV, Magazine HI. Expression of functional delta opioid receptors in vascular smooth muscle. *International Journal of Molecular Medicine*. 2000;6(6):673–677. Doi: 10.3892/ijmm.6.6.673.
19. Брук Т. М., Лифке М. В. Динамика  $\beta$ -эндорфина в крови спортсменов различной квалификации в условиях нагрузки умеренной интенсивности на фоне низкоинтенсивного лазерного воздействия // *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2009. – Т. 2. – С. 5–10. [Brook TM, Lifke MV. Dynamics of beta-endorphin in the blood of athletes of various qualifications in the conditions of mild load exposed by low intensive laser. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2009;2:5–10. (In Russ.)].
20. Ozarda IY, Ozyurt G, Kilicurgay S, Uncu G, Ulus IH. The decline in serum choline concentration in humans during and after surgery is associated with the elevation of cortisol, adrenocorticotrophic hormone, prolactin and beta-endorphin concentrations. *Neurosci Lett*. 2002 May 10;324(1):41–44. Doi: 10.1016/s0304-3940(02)00171-4.
21. Гейн С. В., Баева Т. А. Эндогенные опиоидные пептиды в регуляции функций клеток врожденного иммунитета // *Обзор. Биохимия*. – 2011. – Т. 76, № 3. – С. 379–390. [Gein SV, Baeva TA. Endogenous opioid peptides in regulation of innate immunity cell functions. *Biochemistry*. 2011;76(4):309–319. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0006297911030035.
22. Kido K, Shindo Y, Toda S, Masaki E. Expression of  $\beta$ -endorphin in peripheral tissues after systemic administration of lipopolysaccharide as a model of endotoxic shock in mice. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(2):117–121. Doi: 10.1016/j.ando.2018.06.001.
23. Skarphedinnsson JO, Thoren P. Endorphin mechanisms are responsible for the beneficial effects of opioid antagonists on cerebral function during relative cerebral ischaemia in rats. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1988;132(3):281–288. Doi: 10.1111/j.1748-1716.1988.tb08331.x.
24. Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Гросс Г. Д., Стефано Д. Феномен повышения устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов // *Вестн. аритмологии*. – 2002. – Т. 26. – С. 77–90. [Maslov LN, Lishmanov YuB, Gross GD, Stefano D. Fenomen povysheniya ustoichivosti serdtsa k aritmogennomu deistviyu ishemii i reperfuzii pri aktivatsii perifericheskikh opiatnykh retseptorov. *Vestnik aritmologii*. 2002;26:77–90. (In Russ.)].
25. Kho HG, Kloppenborg PW, van Egmond J. Effects of acupuncture and transcutaneous stimulation analgesia on plasma hormone levels during and after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 1993;10(3):197–208.
26. Нечайкина О. В., Петунов С. Г., Радилев А. С. Влияние  $\beta$ -эндорфина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов крысы // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 64–70. [Nechaykina OV, Petunov SG, Radilov AS. Effect of  $\beta$ -endorphin on contractile activity of isolated rat lymph vessels. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2013;12(3):64–70. (In Russ.)].
27. Нечайкина О. В., Лантев Д. С., Петунов С. Г., Радилев А. С. Влияние  $\beta$ -эндорфина на функциональные параметры изолированного сердца и лимфатических сосудов белой крысы // *Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова*. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 43–48. [Nechaykina OV, Laptev DS, Petunov SG, Radilov AS. The effect of  $\beta$ -endorphin on the functional parameters of the isolated heart and lymphatic vessels of the white rat. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova*. 2019;11(2):43–48. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/mechnikov.201911243-48.
28. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the  $m$ -opioid receptor. *Nature (Lond)*. 1997;386:499–502. Doi: 10.1038/386499a0.
29. Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of Relatively Large Amounts of Endomorphin-1 and Endomorphin-2 From Human Brain Cortex. *Peptides*. 1997;18(10):1635–1639. Doi: 10.1016/s0196-9781(97)00259-3.
30. Kosson P, Bonney I, Carr DB, Lipkowski AW. Endomorphins interact with tachykinin receptors. *Peptides*. 2005; 26:1667–1669. Doi: 10.1016/j.peptides.2005.02.006.
31. Chakraborty S, Nepiyushchikh Z, Davis MJ, Zawieja DC, Muthuchamy M. Substance P activates both contractile and inflammatory pathways in lymphatics through the neurokinin receptors NK1R and NK3R. *Microcirculation*. 2011;8(1): 24–35. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00064.x.
32. Champion HC, Zadina JE, Kastin AJ, Kadowitz PJ. The endogenous  $\mu$ -opioid agonists, endomorphin 1 and 2, have vasodilator activity in the hindquarters vascular bed of the rat. *Life Sci*. 1997;61(26):409–415.
33. Champion HC, Kadowitz PJ. D-[Ala<sup>2</sup>]endomorphin 2 and endomorphin 2 have nitric oxide-dependent vasodilator activity in rats. *Am J Physiol*. 1998;274(5):1690–H1697. Doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.5.H1690.
34. Parra L, Pérez-Vizcaino F, Alsasua A, Martín MI, Tamargo J.  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptor-mediated contractile effects on rat aortic vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 1995;277(1):99–105. Doi: 10.1016/0014-2999(95)00067-u.
35. Oldenburg O, Cohen MV, Yellon DM, Downey JM. Mitochondrial K (ATP) channels: role in cardioprotection. *Cardiovasc. Res*. 2002;55(3):429–437. Doi: 10.1016/s0008-6363(02)00439-x.
36. Alt A, Mansour A, Akil H, Medzihradsky F, Traynor J, Woods J. Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[35S] thio) triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned  $m$  receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286:282–288.

37. Нечайкина О. В., Петунов С. Г. Влияние эндоморфина-1 на сократительную активность брыжеечных лимфатических сосудов крысы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 7. – С. 63–67. [Nechaykina OV, Petunov SG. Effect of endomorphine-1 on the contractile activity of rat mesenteric lymphatic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(7):63–67. (In Russ.)]. Doi:10.1007/s10517-019-04645-3.

38. Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous mu-opioid receptor agonists. *Pharmacol Ther*. 2000;88:437–463. Doi: 10.1016/s0163-7258(00)00100-5.

### Информация об авторах

**Нечайкина Ольга Валерьевна** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Ленинградская обл., пос. Кузьмоловский, e-mail: olga2278@mail.ru.

**Петунов Сергей Гервасиевич** – канд. мед. наук, доцент, заведующий научно-организационным отделом ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, , Ленинградская обл., пос. Кузьмоловский, e-mail: sergey-petunov@mail.ru.

**Лаптев Денис Сергеевич** – канд. биол. наук, зав. лабораторией экстремальной физиологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, , Ленинградская обл., пос. Кузьмоловский, e-mail: lapden@mail.ru.

### Information about authors

**Nechaykina Olga V.** – Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Toxicology and Experimental Therapy Research of the Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, Leningradskaya oblast', pos. Kuz'molovskij, e-mail: olga2278@mail.ru.

**Petunov Sergei G.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific and Organizational Department of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, Leningradskaya oblast', pos. Kuz'molovskij, e-mail: sergey-petunov@mail.ru.

**Laptev Denis S.** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Extreme Physiology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, Leningradskaya oblast', pos. Kuz'molovskij, e-mail: lapden@mail.ru.