

Экспериментальные исследования  
НЕЧАЙКИНА О. В., ПЕТУНОВ С. Г.,  
РАДИЛОВ А. С.

## Влияние $\beta$ -эндорфина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов крысы

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека,  
Ленинградская область  
e-mail: : olga2278@mail.ru

### Реферат

$\beta$ -эндорфин обладает ингибирующим влиянием на сократительную активность лимфатических сосудов. Угнетающее действие  $\beta$ -эндорфина связано с увеличением проницаемости потенциал зависимых и АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов. Влияние  $\beta$ -эндорфина на лимфатические сосуды, кроме активации опиоидных рецепторов, реализуется при участии иных, возможно, эндотелийзависимых механизмов.

**Ключевые слова:** лимфатические сосуды,  $\beta$ -эндорфин, сократительная активность, потенциалзависимые  $K^+$ -каналы, АТФ-чувствительные  $K^+$ -каналы, опиоидные рецепторы.

Nechaykina O. V., Petunov S. G., Radilov A. S.

## Effect of $\beta$ -endorphin on contractile activity of isolated rat lymph vessels

Institute of human hygiene, professional pathology and ecology, Leningrad region  
e-mail: olga2278@mail.ru

### Abstract

$\beta$ -endorphin has an inhibitory effect on contractile activity of lymphatic vessels. The inhibitory effect of  $\beta$ -endorphin is associated with an increase in the permeability of voltage- and ATP-sensitive  $K^+$ -channels. Influence of beta endorphine on lymph vessels is realized, except activation of opioid receptors, at the expense of others, probably, an endothelium — dependent mechanisms.

**Keywords:** lymph vessels,  $\beta$ -endorphin, contractile activity, voltage-sensitive  $K^+$ -channels, ATP-sensitive  $K^+$ -channels, opioid receptors.

### Введение

Лимфатические сосуды (ЛС) являются частью многофункциональной системы, поддерживающей гомеостаз, обеспечивающей транспорт ультрафильтра и электролитов из интерстиция в системную циркуляцию, а также резорбцию липидов и олигопептидов.

Лимфа образуется из тканевой жидкости, которая поступает в слепой конец ЛС под влиянием градиентов гидростатического и онкотического давления. Перемещение лимфы в просвете ЛС происходит против градиента гидростатического давления, поскольку эта величина в грудном протоке существенно превышает внутрисосудистое давление в периферических коллекторах [9]. Такое перемещение лимфы возможно за счет активного транспорта, что обеспечивается работой лимфатических насосов — лимфангионов, создающих переменный градиент гидростатического давления на каждом участке лимфатической системы [2].

Лимфангионы — это сегменты лимфатических сосудов, ограниченные клапанами и содержащие в стенке гладкомышечные клетки, обладающие способностью к спонтанной сократительной активности [9].

Каждый лимфангион работает как самостоятельная функциональная единица, перемещая содержимое в соседний сегмент в циклическом режиме, фазы сокращения которого сходны с таковыми у сердечной мышцы. Насосная функция обеспечивается, прежде всего, наличием выраженной фазной активности, характеризующейся частотой и амплитудой отдельных сокращений. Сократительная деятельность лимфангиона контролируется системными нейроэндокринными механизмами, местными физико-химическими факторами, к числу которых относятся внутрисосудистое давление, что определяет высокую актуальность исследования влияния данных соединений на транспортную функцию лимфатических сосудов.

Большое внимание исследователей уделяется пептидэргической регуляции функций сосудистой системы [5, 11, 12]. Среди представителей данного класса БАВ особое место занимают опиоидные пептиды (ОП), являющиеся естественными лигандами к опиоидным рецепторам и долгое время позиционируемые как анальгетики. Обезболивающее (анальгезирующее) действие  $\beta$ -эндорфина осуществляется путем связывания с  $\mu$ -рецепторами на нейронах, участвующих в ноцицепции [17].

$\beta$ -эндорфин обладает противошоковым, антистрессорным действием, показано его угнетающее действие на функцию гипоталамо-гипофизарной оси на всех ее уровнях, возможно, из-за ингибирования освобождения кортикотропин-рилизинг-гормона [23]. Применение  $\beta$ -эндорфина у животных и человека в качестве обезболивающего средства сопровождается понижением аппетита, торможением секреторной активности и перистальтики ЖКТ, понижением тонуса симпатической нервной системы [16, 18]. Установленный эффект осуществляется посредством активации  $\mu$ -опиоидных рецепторов энтеральных нейронов, что активирует несколько путей трансдукции, включая увеличение проницаемости  $K^+$ -каналов, гиперполяризацию мембраны, уменьшение проводимости  $Ca^{2+}$ -каналов [25]. Установлено влияние  $\beta$ -эндорфина на иммунную систему, которое осуществляется путем взаимодействия пептида на поверхности Т-лимфоцитов с двумя типами рецепторов: при взаимодействии с опиоидными рецепторами нейропептид оказывает ингибирующее действие на пролиферацию лимфоцитов; связываясь с неопиоидными рецепторами, он стимулирует Т-клеточное звено иммунитета [4].

В последнее десятилетие в литературе появились данные о том, что некоторые представители опиоидных пептидов играют существенную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы [6, 8, 13, 14, 19, 22]. В частности, рядом исследователей было показано, что стимуляция периферических  $\mu$ -рецепторов обеспечивает снижение сопротивления артерий [17], уменьшение АД и брадикардию [21]. Кроме того, активация периферических  $\mu$ -рецепторов обеспечивает венодилатирующий эффект [8]. Учитывая определенную общность регуляторных механизмов различных участков сосудистой системы, можно предположить наличие регуляторного эффекта данных соединений на лимфатическую систему. В 80–90-е гг. XX в. были предприняты попытки оценки влияния ОП на сократительную функцию ЛС [3, 5, 11, 12], однако механизмы действия ОП на ЛС целенаправленно не изучались.

Целью исследования являлось изучение влияния  $\beta$ -эндорфина на сократительную активность лимфатических сосудов интактных крыс и выяснение возможных механизмов его действия.

#### Материал и методы исследования

С учетом имеющихся сведений о влиянии  $\beta$ -эндорфина на сосуды брыжейки, объектом исследования были выбраны изолированные сегменты (лимфангионы) краниального брыжеечного лимфатического протока взрослых белых крыс-самцов массой 300–350 г. Исследования на биообъектах выполняли с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Механомиографические исследования проводили в изометрическом режиме на многоканальном миографе Multi Wire Myograph System 610M (DMT, Дания). После эвтаназии животных, проведенной с

использованием углекислого газа, проводили вскрытие передней брюшной стенки, перевязывание корня брыжейки с помощью лигатур. Брыжейку вырезали вместе с петлями тонкой кишки и помещали в чашку Петри с физиологическим раствором. Препаровку лимфатического сосуда проводили с использованием микроскопа МСП-1 (ЛОМО). В ходе препаровки для одновременного исследования выделяли 4 сегмента ЛС длиной  $1,5 \pm 0,5$  мм каждый. Изолированные сегменты лимфатического сосуда фиксировали в термостатируемых ( $37,5 \pm 0,2$  °C) камерах миографа, заполненных физиологическим раствором Кребса следующего состава (в мМ): NaCl — 118,99; KCl — 4,69;  $NaHCO_3$  — 25,00;  $KH_2PO_4$  — 1,18;  $MgSO_4 \times 7H_2O$  — 1,17;  $CaCl_2 \times 2 H_2O$  — 2,5; EDTA — 0,03; глюкоза — 5,5. Приготовленный раствор аэрировали газовой смесью, содержащей 5 %  $CO_2$  и 95 %  $O_2$ , pH —  $7,4 \pm 0,2$ . В ходе эксперимента проводилась непрерывная суперфузия физиологическим раствором, которая обеспечивалась многоканальным перистальтическим насосом Peristaltic Pump Drive BT100-1L.

Перед каждым исследованием проводили процедуру нормализации с целью создания напряжения мышечной стенки лимфангиона, соответствующей гидродинамическим условиям в данном участке сосудистого русла. При расчете уровня механического напряжения использовали уравнение Лапласа. Расчет уровня механического напряжения, достигаемого путем растяжения гладкомышечного препарата, проводили с использованием прикладной программы «LabChart 7.0». Регистрировали уровень тонического напряжения гладких мышц, частоту и амплитуду фазной активности. По окончании исследования проводили определение интегрального показателя — минутной производительности лимфангиона — с использованием программы «LabChart 7.0».

Эксперименты проводили на сегментах лимфатических сосудов (лимфангионах), у которых была хорошо выражена фазная активность. После завершения нормализации регистрировали исходный уровень спонтанной активности лимфангиона, после чего в рабочую камеру миографа добавляли исследуемое вещество —  $\beta$ -эндорфин в диапазоне концентраций  $7,5 \cdot 10^{-13}$ – $7,5 \cdot 10^{-8}$  М. Диапазон исследуемой концентрации определялся с использованием данных о содержании  $\beta$ -эндорфина в крови нетренированных людей [1]. Раствор используемого ОП готовили непосредственно перед экспериментом, разводя его в растворе Кребса. Время экспозиции  $\beta$ -эндорфина в каждой концентрации составляло 10 минут, что определялось скоростью формирования сосудистых реакций на действие вазоактивной субстанции. По окончании воздействия проводили «отмывание» лимфангионов с использованием физиологического раствора Кребса с целью определения обратимости наблюдаемых сосудистых реакций.

В настоящем исследовании использовали следующие препараты и концентрации.  $\beta$ -эндорфин (Sigma Aldrich, США): препарат использовался в диапазоне концентраций  $7,5 \cdot 10^{-13}$ – $7,5 \cdot 10^{-8}$  М. 4-аминопиридин — 4-AP (Sigma Aldrich, США) — использовался в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М как блокатор

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

потенциалчувствительных  $K^+$ -каналов. Глибенкламид — Glb (Sigma Aldrich, США) — использовался в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  М в качестве блокатора АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов. Налоксона гидрохлорид (Sigma Aldrich, США) использовался в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М как неселективный блокатор опиоидных рецепторов (ОР).

Анализ полученных результатов и их статистическую обработку проводили с помощью методов описательной и аналитической статистики с использованием программы «GraphPad Prism 5.04». Проводили сравнение показателей фазной и тонической активности лимфатических сосудов в начале эксперимента и после применения тестируемого вещества. При нормальном распределении данных сравнение проводили с использованием t-критерия Стьюдента; при распределении данных, отличном от нормального применяли T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни.

### Результаты исследования

Среднее значение амплитуды фазной активности интактных ЛС составило  $0,64 \pm 0,15$  мН, среднее значение частоты одиночных сокращений —  $7,74 \pm 0,64$  мин<sup>-1</sup>. В связи с вариабельностью параметров фазной активности при последующем анализе влияния тестируемого препарата использовали относительные единицы, характеризующие изменения частоты, амплитуды фазной активности и производительности лимфангиона по сравнению с фоновыми значениями.

Применение  $\beta$ -эндорфина в тестируемом диапазоне концентраций показало отсутствие изменений амплитуды одиночных сокращений, тогда как частота фазной активности дозозависимо уменьшалась.

При влиянии  $\beta$ -эндорфина в концентрациях  $7,5 \cdot 10^{-10}$ – $7,5 \cdot 10^{-8}$  М частота становилась меньше исходных значений на 20–25 %. Полученные данные приведены в табл. 1.

Как отмечалось выше, параметры фазной активности определяют производительность лимфангио-

на. Однако эти показатели не отражают в полной мере насосную функцию, поскольку последняя определяется также уровнем тонического напряжения стенки сосуда и длительностью фазных сокращений. Для характеристики производительности лимфангиона нами предложена оценка интегрального показателя, определяемого площадью под кривой одиночных сокращений за последнюю минуту регистрируемого временного интервала. Данный показатель оценивался нами как мощность сокращения и вычислялся с использованием программы «LabChart v7». На рис. 1 показано одиночное сокращение ЛС, производительность которого вычислялась.

В табл. 2 приведены результаты определения интегрального показателя производительности лимфангионов в исследуемой группе животных за последнюю минуту воздействия  $\beta$ -эндорфина в каждой концентрации. На рис. 2 данные приведены в относительных единицах (по отношению к фоновому уровню).

Из приведенных данных видно, что  $\beta$ -эндорфин приводит к уменьшению производительности интактных лимфангионов. Угнетающий насосную функцию эффект наблюдался при действии  $\beta$ -эндорфина в концентрации  $7,5 \cdot 10^{-13}$  М (на 10 %), однако различия с фоном не имели статистической значимости. При действии  $\beta$ -эндорфина в концентрации  $7,5 \cdot 10^{-12}$  М отмечается уменьшение производительности лимфангиона на 17 %, и отличия от фона становятся статистически значимыми ( $p=0,0156$ ). Максимальное угнетение насосной функции ЛС — на 22 % — отмечалось при действии  $\beta$ -эндорфина в концентрации  $7,5 \cdot 10^{-8}$  М ( $p=0,0164$ ).

С целью определения механизма действия  $\beta$ -эндорфина на ЛС проведены эксперименты с участием неселективного блокатора ОР налоксона. Используемая нами рабочая концентрация налоксона ( $1 \cdot 10^{-6}$  М) применялась на основании рекомендуемых терапевтических доз препарата.

При его использовании в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М отмечалось уменьшение производительности лимфангионов на 10 % от исходного уровня. Уста-

Показатели амплитуды и частоты одиночных сокращений ЛС интактных животных при действии  $\beta$ -эндорфина ( $n=8$ ) (М $\pm$ m)

Таблица 1

Показатель	Фон	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-13}$ М	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-12}$ М	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-11}$ М	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-10}$ М	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-9}$ М	$\beta$ -энд. $7,5 \cdot 10^{-8}$ М
Амплитуда сокращений (мН)	$0,64 \pm 0,15$	$0,65 \pm 0,15$	$0,66 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,13$	$0,66 \pm 0,13$	$0,64 \pm 0,13$	$0,57 \pm 0,12$
Амплитуда сокращений, отн. ед.	1,00	$1,01 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,14$
Частота сокращений (мин <sup>-1</sup> )	$7,74 \pm 0,64$	$7,74 \pm 0,86$	$6,93 \pm 0,85$	$6,49 \pm 0,87^*$	$6,40 \pm 0,93^*$	$5,89 \pm 1,02$	$5,79 \pm 1,43$
Частота сокращений, отн. ед.	1,00	$0,99 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,08$	$0,78 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,13$

\* — здесь и далее  $p \leq 0,05$ .

новлено, что тормозное действие  $\beta$ -эндорфина на ЛС на фоне налоксона ( $1 \cdot 10^{-6}$  М) сохранялось. При этом отмечалось дополнительное уменьшение производительности лимфангионов на 11 %, достоверное в сравнении с фоном ( $p=0,0021$ ), что в целом соответствовало эффекту  $\beta$ -эндорфина, оказываемому на интактные лимфангионы. На основании установленного факта можно предположить, что тормозное действие  $\beta$ -эндорфина на лимфатические сосуды связано не только с его влиянием на опиоидные рецепторы.

Отсутствие длительного латентного периода между применением  $\beta$ -эндорфина и ответной реакцией ЛС позволяет предположить участие структур плазматической мембраны гладкомышечной клетки в механизме действия пептида на миоциты лимфангиона. Отмеченное уменьшение частоты фазной активности при действии  $\beta$ -эндорфина может быть следствием увеличения проницаемости  $K^+$ -каналов плазматической мембраны, активируемых при взаимодействии ОП с  $\mu$ -рецепторами на поверхности ГМК, что вызывает гиперполяризацию мембраны и уменьшение возбудимости клеток.

С целью определения возможного участия структур плазматической мембраны миоцита в зарегистрированном эффекте  $\beta$ -эндорфина проведено исследование с использованием блокаторов  $K^+$ -каналов: 4-аминопиридина и глибенкламида.  $\beta$ -эндорфин в данной части работы использовался в концентрации  $7,5 \cdot 10^{-10}$  М, при действии которой отмечалось достоверное субмаксимальное уменьшение производительности лимфангионов (на 17 % в сравнении с фоном;  $p=0,0156$ ).

Результаты, отражающие эффект применения блокаторов, приведены в табл. 3; 4. Из приведенных данных видно, что при действии  $\beta$ -эндорфина в концентрации  $7,5 \cdot 10^{-10}$  мг/мл на фоне неселективного блокатора  $K^+$ -каналов 4-АР ( $1 \cdot 10^{-6}$  М) тормозное действие ОП не проявлялось: производительность ЛС достоверно не отличалась от фоновых значений, при этом данный показатель статистически значимо различался с эффектом изолированного применения  $\beta$ -эндорфина ( $p=0,002$ ).

При действии  $\beta$ -эндорфина на фоне блокатора АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов Glb ( $1 \cdot 10^{-5}$  М) тормозное действие ОП также не проявлялось, более того, производительность ЛС возросла в сравнении с фоновыми показателями на 28 % ( $p=0,0263$ ), при этом данный показатель также статистически значимо различался с эффектом изолированного применения  $\beta$ -эндорфина ( $p=0,0016$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что параметры одиночных сокращений (амплитуда и частота) в условиях экспериментов с применением 4-АР и Glb не имели выраженной динамики, тогда как показатель производительности лимфангионов характеризовался выраженной достоверной динамикой, что, как отмечалось выше, могло быть связано с различной длительностью одиночных сокращений.

На рис. 3 приведены результаты определения интегрального показателя производительности лимфангионов в исследуемых группах животных.

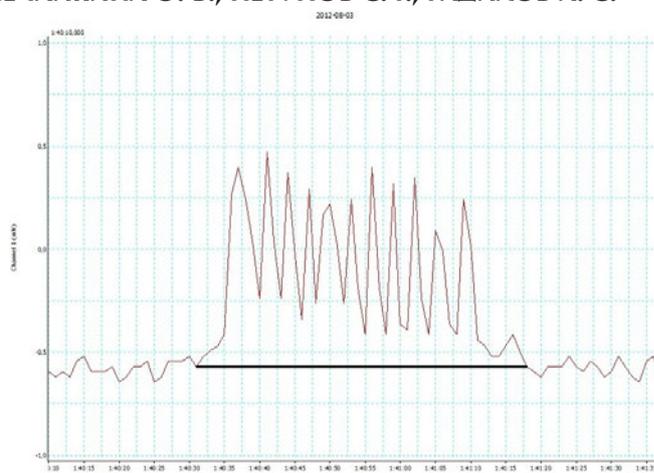


Рис. 1. Одиночное сокращение лимфангионов ЛС брыжейки крысы

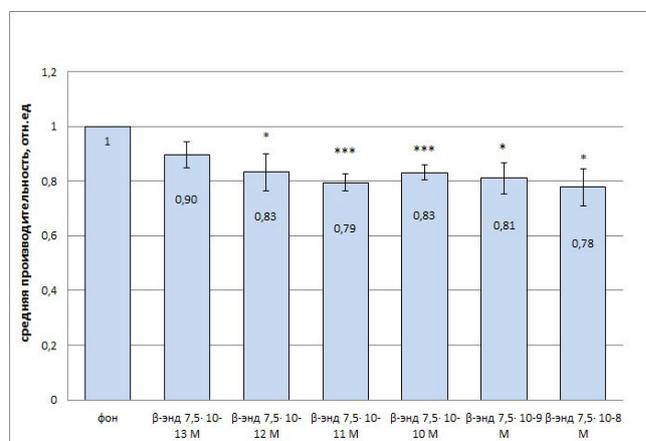


Рис. 2. Изменение производительности ЛС при действии  $\beta$ -эндорфина по отношению к фону: по оси абсцисс — концентрации  $\beta$ -эндорфина; \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,001$

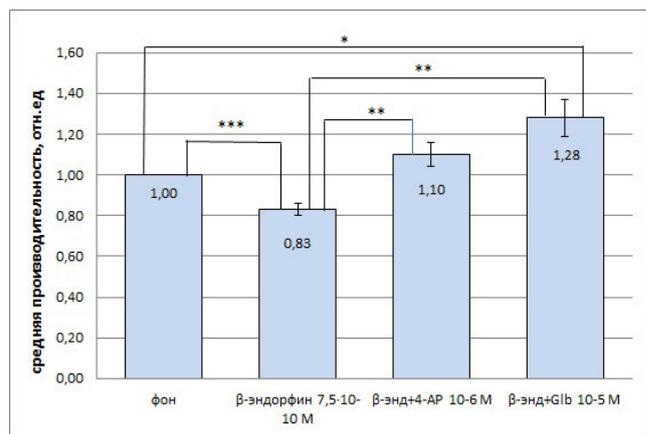


Рис. 3. Изменение производительности ЛС при действии  $\beta$ -эндорфина и использовании  $\beta$ -эндорфина на фоне 4-АР и Glb: \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Производительность ЛС («площадь под кривой») интактных животных при действии  $\beta$ -эндорфина (mN·s) (n=8) (M±m)

Таблица 2

Фон	$\beta$ -энд. 7,5•10 <sup>-13</sup> М	$\beta$ -энд. 7,5• 10 <sup>-12</sup> М	$\beta$ -энд. 7,5• 10 <sup>-11</sup> М	$\beta$ -энд. 7,5• 10 <sup>-10</sup> М	$\beta$ -энд. 7,5• 10 <sup>-9</sup> М	$\beta$ -энд. 7,5• 10 <sup>-8</sup> М
107,9±19,3	95,2±16,5	86,6±15,8*	78,4±15,0*	80,7±16,0*	74,6±15,6*	74,5±16,9*

Параметры сократительной активности ЛС интактных животных при действии 4-АР и  $\beta$ -эндорфина (n=8) (M±m)

Таблица 3

Показатель	Фон	4-АР 1•10 <sup>-6</sup> М	4-АР 1•10 <sup>-6</sup> М + $\beta$ -энд. 7,5•10 <sup>-10</sup> М
Амплитуда сокращений, mN	0,90±0,04	0,94±0,07	0,95±0,06
Частота сокращений, мин <sup>-1</sup>	8,14±0,82	8,84±0,83	7,29±0,64
Производительность, mN•s	127,0±9,59	142,0±12,5	148,0±15,2

Параметры сократительной активности ЛС интактных животных при действии Glb и  $\beta$ -эндорфина (n=12) (M±m)

Таблица 4

Показатель	Фон	Glb 1•10 <sup>-5</sup> М	Glb 1•10 <sup>-5</sup> М + $\beta$ -энд. 7,5 •10 <sup>-10</sup> М
Амплитуда сокращений, mN	0,59±0,05	0,57±0,06	0,56±0,06
Частота сокращений, мин <sup>-1</sup>	8,63±1,11	9,09±1,26	8,89±1,36
Производительность, mN•s	61,0±8,71	80,1±12,9	90,5±13,1

### Обсуждение результатов

Согласно имеющимся литературным данным, содержание  $\beta$ -эндорфина в периферической крови человека составляет в среднем 0,5–1,0 нг/мл [1, 10]. В наших экспериментах показано, что функциональное состояние лимфатических сосудов, в частности, сократительная активность, изменяется при использовании  $\beta$ -эндорфина в концентрациях, в 50–100 раз более низких, что свидетельствует о высокой чувствительности лимфатических сосудов к действию ОП. При этом производительность лимфангионов при действии  $\beta$ -эндорфина в концентрации

7,5•10<sup>-12</sup> М статистически значимо была ниже в сравнении с фоновым показателем. Увеличение действующей концентрации ОП усиливало тормозное его влияние на моторику ЛС.

Эффект воздействия  $\beta$ -эндорфина на лимфангионы проявлялся спустя 5–10 минут, что свидетельствует об участии структур плазматической мембраны в механизме действия ОП. Известно, что влияние ОП как активаторов проницаемости K<sup>+</sup>-каналов плазматической мембраны, показанное на постсинаптической мембране центральных синапсов [20], энтеронейронах желудочно-кишечного тракта [25], вызывает гиперполяризацию мембраны и сопровождается уменьшением возбудимости клеток. Отмеченный эффект лежит в основе влияния селективных агонистов  $\mu$ -рецепторов (морфина, DAMGO)

в сердечно-сосудистой системе, приводящем к формированию брадикардии, уменьшению тонического напряжения артерий и вен и, как следствие, гипотензивному эффекту [21]. В проведенных экспериментах мы обнаружили сходный механизм действия  $\beta$ -эндорфина в лимфатических сосудах. При этом было показано, что влияние  $\beta$ -эндорфина реализуется посредством активации как потенциал зависимых, так и АТФ-чувствительных K<sup>+</sup>-каналов: уменьшение проницаемости K<sup>+</sup>-каналов, вызванное применением 4-АР и Glb, полностью устраняло тормозное влияние  $\beta$ -эндорфина на моторику лимфатических сосудов и, более того, вызывало увеличение мощности сокращения. Стимуляция АТФ-чувствительных K<sup>+</sup>-каналов под влиянием  $\beta$ -эндорфина, очевидно, имеет большую выраженность. Об этом свидетельствует более значимое увеличение производительности лимфангионов при использовании  $\beta$ -эндорфина на фоне действия блокатора АТФ-чувствительных каналов глибенкламида, чем на фоне действия 4-аминопиридина. Обнаруженная инверсия производительности лимфангионов под влиянием  $\beta$ -эндорфина на фоне блокады K<sup>+</sup>-каналов предполагает наличие других (латентных) механизмов, активируемых ОП в данных условиях. Выяснение этих механизмов будет являться одним из приоритетов последующих исследований.

Известно, что опиоидные рецепторы, широко представленные в различных структурах организма, экспрессируются и в сосудистой эндотелии [24, 16], что может вызвать эндотелий-опосредованные реакции гладкомышечных клеток сосудов. Предварительные эксперименты, проведенные нами с применением блокатора eNOS L-NAME, свидетельствуют о вовлечении данного механизма, активируемого β-эндорфином в лимфатических сосудах. Обнаруженное в экспериментах сохранение тормозного влияния ОП на фоне налоксона позволяет заключить, что влияние β-эндорфина реализуется не только посредством активации специфических опиоидных рецепторов. Вероятно, установленный эффект может являться свидетельством эндотелий-опосредованных реакций, в частности, NO-зависимых механизмов. Примененный методический подход по определению интегрального показателя — минутной производительности лимфангионов, хотя и не позволяет напрямую измерить насосную функцию ЛС, тем не менее, оказался более информативным для оценки влияния БАВ на моторику лимфангионов в сравнении с существующими методами, использующими изменения параметров фазной активности (частоты и амплитуды одиночных сокращений) и уровня тонического напряжения, которые даже в совокупности

не позволяют охарактеризовать производительность лимфангионов. В проведенных исследованиях по изучению влияния β-эндорфина достоверного изменения параметров фазной активности установлено не было, что могло послужить основанием для некорректного заключения о влиянии ОП, однако применение интегрального показателя позволило установить, что β-эндорфин достоверно обладает дозозависимым тормозным влиянием на сократительную активность лимфатических сосудов.

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

1. β-эндорфин обладает дозозависимым тормозным влиянием на сократительную активность лимфатических сосудов.

2. Сохранение тормозного влияния ОП на фоне налоксона позволяет заключить, что влияние β-эндорфина реализуется не только посредством активации специфических опиоидных рецепторов.

3. Влияние β-эндорфина реализуется посредством активации потенциал зависимых и АТФ-чувствительных K<sup>+</sup>-каналов. Обнаруженная инверсия производительности лимфангионов под влиянием β-эндорфина на фоне блокады K<sup>+</sup>-каналов предполагает наличие других (латентных) механизмов, активируемых ОП в данных условиях.

## 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 нач.-практ. вестн.* 2009. № 2. С. 5–10.
2. Гашев А. А. Насосная функция лимфангионов в зависимости от различных гидростатических условий // *Физиолог. журн. СССР.* 1989. № 75 (12). С. 1737–1743.
3. Зверев М. Д. Действие энкефалинов на сократительную функцию брыжеечных лимфатических сосудов // *Лимфатический сосуд: сб. науч. тр. ЛСГМИ. Л., 1984.* С. 10–15.
4. Ковалицкая Ю. А., Наволоцкая Е. В. Неопиоидное действие β-эндорфина // *Биохимия.* 2011. № 76 (4). С. 469–486.
5. Лелекова Т. В. Участие пептидов в регуляции сократительной деятельности лимфатических сосудов // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова.* 2001. № 87 (11). С. 1502–1510.
6. Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н. Опиоидная регуляция состояния центральной гемодинамики // *Патолог. физиология и эксперимент. терапия.* 2003. № 1. С. 2–11.
7. Лобов Г. И. Биомеханические свойства лимфангиона. Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса // *Труды ГУ НИИК и ЭЛ СО РАМН. Новосибирск, 2004.* № 10 (Ч. I–II). С. 248–250.
8. Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Гросс Г. Дж., Стефано Дж. Феномен повышения устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиоидных рецепторов // *Вестник аритмол.* 2002. № 26. С. 77–90.
9. Орлов Р. С., Борисов А. В., Борисова Р. П. Лим-

фатические сосуды: механизмы сократительной активности. Л.: Наука, 1983.

10. Первомайский Э. Б., Кузьминов В. Н. Динамика содержания β-эндорфина, мет- и лей-энкефалина в плазме больных опиоидной наркоманией в процессе купирования абстинентного синдрома // *Биологически активные вещества и регуляция функций мозга: сб. науч. тр. Харьков, 1990.* С. 22–24.

11. Хугаева В. К. Сократительная активность лимфатических микрососудов и роль опиоидных пептидов в ее регуляции // *Физиолог. журн. СССР.* 1992. № 78 (12). С. 108–118.

12. Хугаева В. К., Сучков В. В., Тутов М. И. Влияние лей-энкефалина на лимфатические и кровеносные сосуды // *Кардиология.* 1982. № 22 (6). С. 83–86.

13. Barron V. A. Opioid peptides and the heart // *Cardiovascular Research.* 1999. № 43. P. 13–16.

14. Cadet P., Bilfinger T., Fimiani C. et al. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts // *Endothelium.* 2000. № 7 (3). P. 185–191.

15. Champion H. C., Zadina J. E., Kastin A. J., Kadowitz P. J. 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). P. 409–415.

16. Gray A. C., White P. J., Coupar I. M. Characterisation of opioid receptors involved in modulating circular and longitudinal muscle contraction in the rat ileum // *British Journal of Pharmacology.* 2005. № 144. P. 687–694.

17. Hartwig A. C. Peripheral Beta Endorphin and Pain Modulation // *Anesth Prog.* 1991. № 38. P. 75–78.

18. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Regul. Pept.* 2009. № 155 (1–3). P. 11–17.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

19. Pugsley M. K. *The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system* // *Pharmacol. Ther.* 2002. № 93. P. 51–75.
20. Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D. et al. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001.
21. 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.
22. Saraiva J., Marta Oliveira S., Rocha-Sousa A., Leite-Moreira A. *Opioid receptors and preconditioning of the heart* // *Rev. Port. Cardiol.* 2004. № 23 (10). P. 1317–1333.
23. Schwar L., Kindermann W. *Changes in  $\beta$ -Endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise* // *Sports Medicine.* 1992. № 13 (1). P. 25–36.
24. Stefano G. B., Hartman A., Bilfinger T. V. et al. *Presence of the m3 opiate receptor in endothelial cells* // *J. Biol. Chem.* 1995. № 270 (51). P. 30290–30293.
25. Wood J. D., Galligan J. J. *Function of opioids in the enteric nervous system* // *Neurogastroenterol. Motil.* 2004. № 16 (Suppl. 2). P. 17–28.