

УДК 615.22:612.14.085.1

БЕБЯКОВА Наталья Александровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета. Автор 122 научных публикаций, в т. ч. двух монографий и 5 учебно-методических пособий

ЛЕВИЦКИЙ Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета. Автор 64 научных публикаций, в т. ч. 4 учебно-методических пособий

ХРОМОВА Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета. Автор 60 научных публикаций, в т. ч. 4 учебно-методических пособий

КОМАНДРЕСОВА Татьяна Михайловна, кандидат биологических наук, доцент Псковского государственного университета. Автор 30 научных публикаций

ШАБАЛИНА Ирина Алексеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета. Автор 22 научных публикаций

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ μ -ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО ТОНУСА В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

В статье представлены результаты экспериментальных исследований по влиянию селективного агониста μ -опиатных рецепторов DAGO на артериальное давление и периферический сосудистый тонус у крыс популяции Вистар в условиях часовой иммобилизации. Проведена оценка артериального давления и тонуса периферических сосудов методом тетраполярной реографии по реовазограммам хвостовой артерии крыс с помощью многофункционального диагностического комплекса «Диастом-01». Иммобилизация сопровождалась у крыс увеличением уровня кортикостерона по сравнению с интактными животными на 129,0 %. Активация μ -опиатных рецепторов DAGO в условиях острого стресса приводила к снижению стрессобусловленных изменений сердечно-сосудистой системы. К концу иммобилизации на фоне введения DAGO систолическое давление было на 13,2 % ниже по сравнению с контрольной серией, а диастолическое – на 22,6 %. Максимальный нормализующий эффект пептид проявлял в отношении периферического сосудистого тонуса. Ведущая роль в этом процессе принадлежит, вероятно, непосредственной стимуляции препаратом периферических μ -опиатных рецепторов. Незначительный рост СДД

на фоне введения DAGO свидетельствует об оптимизации условий функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях острого эмоционального стресса. Протективный эффект пептида выразался в сдерживании стрессобусловленного роста периферического сосудистого тонуса и увеличении эластичности кровеносных сосудов, причем в большей степени изменения касались крупных сосудов. На фоне введения DAGO стрессобусловленный рост индекса периферического сопротивления отличался от контроля к концу иммобилизации на 22,0 %. В данных условиях модуль упругости был выше контрольных значений на 57,2 %, а индекс быстрого кровенаполнения – на 10,7 %.

Ключевые слова: опиатные рецепторы, DAGO, артериальное давление, периферический сосудистый тонус, вазоконстрикция, иммобилизация.

Опиоидергическая система организма представлена опиоидными рецепторами, их лигандам, а также ферментами биосинтеза и инактивации опиоидных пептидов. Среди эндогенных агонистов опиатных рецепторов различают энкефалины, эндорфины, динорфины и др. Высокомолекулярными предшественниками опиоидных пептидов являются: про-энкефалин А и В, проопиомеланокортин [1, 2]. Опиатные рецепторы – белковые молекулы отличаются по структуре, тканевой локализации, сродству к различным лигандам. Опиатные рецепторы принадлежат к семейству метаболотропных мембранных рецепторов и располагаются на внешней поверхности клеточной мембраны, но установлено наличие опиатных рецепторов и на внутренней поверхности клеточной мембраны [3]. Через G-белок происходит передача сигнала от рецептора к ферментам, осуществляющим синтез внутриклеточных мессенджеров [4]. С момента открытия эндогенных опиоидных пептидов в 70-х годах XX века было обнаружено большое число эффектов опиоидов [1] и сложилось представление об опиоидергической системе как о системе с широким спектром биологической активности, в т. ч. известно о кардиопротекторном действии агонистов опиатных рецепторов [5, 6]. Так, в 80-е годы XX века был синтезирован селективный лиганд μ -опиатных рецепторов DAGO [7], у которого выявлен ряд кардио-вазкулярных эффектов.

Опиоидергическая система является одной из важнейших стресс-лимитирующих систем организма, ограничивающих действие стресс-реа-

лизирующих систем [8]. Вероятно, опиоидные пептиды в условиях стрессорных воздействий способствуют сохранению гомеостаза [9]. Имеющиеся в литературе данные позволяют рассматривать опиоидные пептиды, в т. ч. DAGO, в качестве потенциальных фармакологических агентов, модулирующих состояние сердца и сосудов [10].

В настоящей работе представлены экспериментальные данные, раскрывающие влияние селективного агониста μ -опиатных рецепторов DAGO на уровень артериального давления и периферического сосудистого тонуса в условиях острого стресса.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на половозрелых бодрствующих крысах-самцах популяции Wistar массой 200-250 г, которые характеризуются большой устойчивостью к нарушениям сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе. По данным К.В. Судакова, а также ряда других авторов [11], эмоциональный стресс у крыс Wistar сопровождается гемодинамическими реакциями преимущественно прессорного характера (умеренный рост артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления), которые при повторных воздействиях могут суммироваться.

Протоколы исследования одобрены Комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете (протоколы № 05/05 от 15.05.2006, № 04/08 от 24.03.2008).

В качестве модели острого стресса использовали иммобилизацию животных в течение 1 ч в прозрачных пластиковых пеналах без жесткой

фиксации, что характеризуется наибольшими стрессовыми изменениями сердечно-сосудистой системы, не приводящими, однако, животное к гибели.

Формирование стрессорной реакции оценивали по повышению уровня кортикостерона. Имобилизация в течение часа в пластиковых пеналах приводила у крыс Wistar к увеличению уровня кортикостерона по сравнению с интактными крысами на 129,0 % ($p = 0,002$) [12].

Число животных в контрольной и экспериментальных сериях составляло по 15 особей. Животным контрольной серии вводили за 5 мин до иммобилизационного стресса 0,9 мл раствора Рингера внутривентриально.

В исследовании использовался DAGO, произведенный в лаборатории «Синтез пептидов» Кардиологического НИИ МЗ РФ (руководитель канд. хим. наук Ж.Д. Беспалова). Пептид вводили в объеме 0,9 мл раствора Рингера внутривентриально за 5 мин до начала эксперимента. Дозу препарата определяли с учетом спектра наибольшей активности опиоидов.

Оценка тонуса периферических сосудов осуществлялась методом тетраполярной реографии. Периферический тонус сосудов оценивали по реовазограмме хвостовой артерии крысы, для записи которой использовали многофункциональный диагностический комплекс «Диастом-01» (ГОСТ 15.013-94). Реовазограммы регистрировали у животных, находившихся в иммобилизационном пенале. При этом на хвост накладывали 4 свинцовых электрода на расстоянии 15-20 мм друг от друга. Запись реовазограмм производили на 5-й, 15-й, 30-й, 45-й, 60-й минутах эксперимента, что позволило в динамике проследить стрессобусловленные изменения сосудистого тонуса.

Функциональное состояние периферических сосудов оценивали с использованием следующих количественных показателей:

1. Индекс периферического сопротивления (ИПС) – показывает степень вазоконстрикции сосудов и является наиболее информативным показателем в определении тонуса сосудов и их функционального состояния.

2. Индекс эластичности (ИЭ) – оценивает эластичность (растяжимость) сосудистых стенок [13].

Для анализа степени изменений тонуса сосудов различного диаметра применяли метод анализа реовазограммы, предложенный И.В. Соколовой и др. [14]:

3. Модуль упругости (МУ), который характеризует сосудистый тонус артерий.

4. Индекс быстрого кровенаполнения (ИБН), характеризующий сосудистый тонус артериол [14].

Артериальное давление определяли методом реовазографии (систолическое и диастолическое артериальное давление), измеряя его на хвостовой артерии крысы на 5-й, 15-й, 30-й, 45-й и 60-й минутах стрессирования. Для этого у крыс, находящихся в иммобилизационной камере, проксимально от электродов для записи реовазограмм, ближе к основанию хвоста, накладывалась окклюзионная манжетка шириной 2 см. Путем создания в ней избыточного давления обеспечивалось прекращение пульсовых колебаний РВГ, а затем производилась декомпрессия в манжетке со скоростью 2-3 мм рт. ст. в 1 с. Регистрацию параметров систолического и диастолического артериального давления производили по показаниям манометра в период появления характерных изменений на реовазограмме. Систолическое давление определяли в момент прекращения пульсовых колебаний реовазограммы в период компрессии, а диастолическое давление – в момент появления типичной реовазограммы в период декомпрессии [15].

5. Для оценки гемодинамики использовали следующие общепринятые показатели, рассчитываемые на основе рекомендаций [16]: пульсовое давление (ПД), среднединамическое давление (СДД), ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МО), работа левого желудочка сердца (А) ($A = УО \times СДД$).

6. Для расчета энергетических потребностей сердца использовался индекс Робинсона, называемый иначе двойным произведением (Дв. пр.).

В качестве селективного агониста μ -опиатных рецепторов использовали DAGO – Tyr-D-Ala-Gly-(N-Metil)-Phe-Gly-ol-enkephalin, который вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг непосредственно перед началом стрессирования.

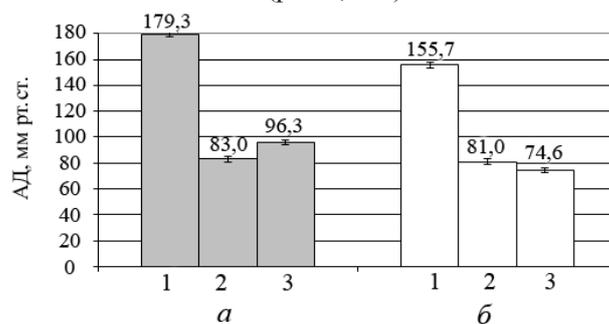
Обработку полученных данных проводили с использованием как параметрических (t-критерий Стьюдента), так и непараметрических методов. Оценка статистических различий внутри групп проводилась с использованием критерия Фридмана, с последующими попарными сравнениями с применением критерия Вилкоксона. Оценку статистических различий между группами проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На протяжении всего срока иммобилизации (контрольная серия) наблюдался рост систолического и диастолического артериального давления, и, соответственно, возрастала нагрузка на миокард (к 60-й минуте работа сердца на 20,6 % превышала данный показатель на 5-й минуте эксперимента) ($p < 0,05$), увеличивались энергетические потребности мышцы сердца (индекс Робинсона возрастал к 60-й минуте по сравнению с 5-й минутой на 25,5 %) ($p < 0,001$).

Введение DAGO на фоне острого стресса приводило к снижению стрессобусловленных изменений гемодинамики. Так, на фоне введения DAGO на 5-й минуте иммобилизации систолическое артериальное давление составляло $130,7 \pm 1,4$ мм рт. ст., к концу эксперимента – $155,7 \pm 2,2$ мм рт. ст., что, соответственно, на 10,9 % и 13,2 % ниже контрольных значений ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о возможном участии μ -опиатных рецепторов в модуляции систолического артериального давления в условиях острого стресса.

Выявлено влияние DAGO и на диастолическое артериальное давление: к 60 мин иммобилизации оно возрастало на 16,0 % ($p < 0,05$) и составляло $74,6 \pm 1,8$ мм рт. ст., что на 22,6 % ниже контрольного уровня ($p < 0,001$).

Однако пульсовое давление к концу иммобилизации практически совпадало с контролем ($83,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $81,0 \pm 2,0$ мм рт. ст. соответственно). Но если в контрольной серии высокое пульсовое давление связано с резко повышенным уровнем систолического артериального давления, то на фоне введения DAGO при относительно невысоком систолическом артериальном давлении – со значительно более низким уровнем диастолического артериального давления, чем в контроле (см. рисунок). При этом к 60-й минуте иммобилизации в контрольной серии пульсовое давление было на 14,6 % больше аналогичного показателя на фоне введения DAGO, хотя САД в группах было практически одинаково ($p < 0,001$).



АД на 60-й минуте иммобилизации на фоне введения опиоидных пептидов: А – контроль, Б – DAGO (1 – САД, 2 – ПД, 3 – ДАД)

Другой фактор риска развития артериальной гипертензии – среднединамическое давление и на фоне введения DAGO в условиях иммобилизационного стресса увеличивалось. Но, несмотря на сохраняющийся на фоне введения пептида стрессобусловленный рост среднединамического давления ($p < 0,001$), его уровень на протяжении всего времени наблюдения оставался значительно ниже значений в контроле ($p < 0,001$). В контроле к концу срока иммобилизации среднединамическое давление возрастало на 28,6 %, в то время как на фоне введения DAGO – всего лишь на 9,9 %. Незначительный рост среднединамического давления на фоне введения DAGO свидетельствует об оптимизации условий функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях острого эмоционального стресса.

В отличие от вышеописанных параметров гемодинамики DAGO практически не влиял на частоту сердечных сокращений: $285,3 \pm 11,2$ на 5 мин наблюдения и $301,3 \pm 7,9$ к концу эксперимента.

У животных контрольной серии на протяжении всего срока иммобилизации наблюдался достоверный рост периферического сосудистого тонуса, который выражался в увеличении индекса периферического сопротивления. Так, к 60-й минуте эксперимента ИПС возрастал на 84,3 % по сравнению со значением данного показателя на 5-й минуте иммобилизации ($p < 0,001$) (табл. 1). На фоне стрессобульшенного роста ИПС уменьшались эластические свойства сосудов. Индекс эластичности в контрольной серии в 60-й минуте иммобилизации снижался на 45,6 % по сравнению с 5-й минутой эксперимента ($p < 0,001$). В этих условиях модуль упругости к 60-й минуте иммобилизации снижался на 32,2 % по сравнению с 5-й минутой эксперимента ($p < 0,001$). Аналогичным образом изменялся и индекс быстрого кровенаполнения, хотя его изменения были менее выраженными: к 60-й минуте эксперимента он понижался только на 18,4 % ($p < 0,001$) (табл. 1).

Полученные результаты показывают, что в условиях острого стресса происходят изменения эластических свойств как крупных сосудов (артерий), так и сосудов более мелкого диаметра (артериол), но более выраженными изменениями на острый иммобилизационный стресс характеризуются сосуды более круп-

ного калибра. Так, по сравнению с 5-й минутой иммобилизации модуль упругости к 15-й минуте эксперимента уменьшался на 13,2 % ($p < 0,01$), к 30-й минуте – на 18,6 % ($p < 0,001$), а к 45-й минуте – на 22,9 % ($p < 0,001$), в то время как индекс быстрого кровенаполнения уменьшался соответственно на 4,1 % ($p < 0,01$), 6,6 % ($p < 0,001$) и 11,2 % ($p < 0,001$) по сравнению с 5-й минутой иммобилизации.

Результаты экспериментального исследования согласуются с данными, имеющимися в литературе, где показано, что изменения гемодинамики при остром стрессе у крыс Wistar преимущественно обусловлены ростом периферического сосудистого тонуса, важную роль в котором играет увеличение поступления Ca^{2+} внутрь ГМК сосудистой стенки артериального русла, возникающее в результате стресс-реакции [17].

На фоне введения DAGO у животных в этой экспериментальной серии на протяжении всего срока иммобилизации наблюдался рост индекса периферического сопротивления, но менее выраженный, чем в контрольной серии. К 60-й минуте эксперимента индекс периферического сопротивления возрастал на 122,9 % по сравнению со значением данного показателя на 5-й минуте иммобилизации ($p < 0,001$). Уже на 5-й минуте эксперимента индекс периферического сопротивления был ниже контрольных значений на 35,7 % ($p < 0,001$). К 60-й минуте эксперимента это отличие составляло, соответственно, 22,0 % ($p < 0,001$).

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО ТОНУСА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR
В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СТРЕССА (КОНТРОЛЬ) (M \pm m)**

Показатель	Время иммобилизации, мин				
	5	15	30	45	60
ИПС, уд. ед.	72,5 \pm 1,9	90,4 \pm 2,5***	108,0 \pm 2,5***	119,7 \pm 1,1***	133,6 \pm 2,2***
ИЭ, уд. ед.	104,3 \pm 4,2	69,9 \pm 2,2***	62,2 \pm 2,3***	57,6 \pm 2,1**	56,7 \pm 2,4***
МУ, уд. ед.	61,0 \pm 2,6	52,9 \pm 1,0**	49,7 \pm 1,0***	47,0 \pm 0,9***	41,4 \pm 1,1***
ИБН, уд. ед.	84,8 \pm 0,7	81,3 \pm 0,7***	79,1 \pm 0,9***	75,3 \pm 1,2***	69,2 \pm 1,8***

Примечание: * – статистически значимые изменения по сравнению с 5-й минутой иммобилизации: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ М-ОР РЕЦЕПТОРОВ НА СТРЕССОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО ТОНУСА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СТРЕССА (M±m)

Серия	Время иммобилизации, мин				
	5	15	30	45	60
Индекс периферического сосудистого сопротивления					
DAGO	46,7±1,6***	55,0±1,7***	66,1±1,6***	84,7±1,9 ***	104,1±1,4 ***
Модуль упругости					
DAGO	97,0±1,4***	87,7±1,4***	81,7±1,4***	76,0±1,2 ***	65,1±1,6***
Индекс быстрого кровенаполнения					
DAGO	124,2±1,1***	116,3±1,4***	92,6±2,1***	82,3±0,9***	76,6±0,9***

Примечание: * – статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

На фоне стрессобусловленного роста ИПС уменьшалась эластичность сосудов (табл. 2), причем наиболее выраженные изменения наблюдались у сосудов крупного калибра. Так, при введении DAGO к 60-й минуте иммобилизации по сравнению с 5-й минутой эксперимента модуль упругости снижался на 32,9 % ($p < 0,001$), а индекс быстрого кровенаполнения – на 38,4 %, составляя $76,6 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Но модуль упругости был выше, чем в контроле на 58,9 % на 5-й минуте иммобилизации и на 57,2 % ($p < 0,001$) на 60-й минуте ($p < 0,001$). Аналогичным образом изменялся и ИБН, хотя его изменения были менее выраженными. По сравнению с контролем на 5-й минуте иммобилизации данный показатель был выше на 46,5 % ($p < 0,001$), а к 60-й минуте эта разница составляла всего 10,7 % ($p < 0,001$).

Вазодилатация, обусловленная стимуляцией μ -опиатных рецепторов, осуществляется, вероятно, через несколько механизмов. Наиболее важным из этих механизмов является нормализация внутриклеточного Ca^{2+} -гомеостаза, который нарушается в условиях острого стресса в результате β -адреностимуляции катехоламинами кальциевых L-каналов, приводящей к увеличению входного потока кальция и повышению его внутриклеточной концентрации [18, 19]. В условиях активации μ -опиатных рецепторов происходит замедление входа Ca^{2+}

в миоциты за счет блокады медленных Ca^{2+} каналов. Данный эффект наблюдается при стимуляции именно периферических μ -ОР [17].

Кроме того, нормализация периферического сосудистого тонуса под влиянием DAGO может быть связана с неспецифическим мембрано-стабилизирующим действием опиоидных пептидов. Так, в ряде работ показано, что активация периферических μ -опиатных рецепторов эффективно предупреждает стрессиндуцированную деструкцию мембран кардиомиоцитов, а стрессобусловленное повреждение клеточных мембран приводит к возникновению кальциевой перегрузки клеток с последующим нарушением процесса расслабления, а также к увеличению содержания внутриклеточного натрия, что повышает чувствительность сосудов к действию катехоламинов и способствует росту сосудистого тонуса [20–22].

Заключение. Таким образом, в условиях острого эмоционального стресса селективный агонист центральных и периферических μ -опиатных рецепторов – DAGO оказывает протективное воздействие на параметры центральной и периферической гемодинамики. Максимальный нормализующий эффект пептид проявляет в отношении периферического сосудистого тонуса. Ведущая роль в этом процессе принадлежит, вероятно, непосредственной стимуляции препаратом периферических μ -опиатных рецепторов.

Список литературы

1. Дмитриев А.Д. Биосинтез нейропептидов // Итоги науки и техники. Сер.: Фармакология. Химиотерапевтические средства. Т. 13. Опиоидные пептиды и их рецепторы. М., 1982. С. 7–49.
2. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.Н. Опиоидные рецепторы. Состояние, проблемы, перспективы // Эксперим. и клин. фармакология. 2002. Т. 65, № 2. С. 70–75.
3. Громов Л.А., Криворотов С.В. Локализация опиатных рецепторов на внутренней поверхности клеточной мембраны // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1991. Т. 76, № 3. С. 126–129.
4. TAN-67, a Delta 1-Opioid Receptor Agonist, Reduces Infarct Size Via Activation of Gi/o Proteins and KATP Channels // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274, № 3, pt 2. P. 909–914.
5. Значение опиоидных рецепторов в регуляции толерантности сердца к патогенному действию длительной ишемии / реперфузии *in vivo* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 6. С. 563–572.
6. Устойчивость миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям при хроническом введении агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 6. С. 642–644.
7. Handa B.K. Lane A.C., Lord J.A.H. et al. Analogues of β -LPH61–64 Possessing Selective Agonist Activity at μ -Opiate Receptors // Eur. J. Pharmacol. 1981. Vol. 70, № 4. P. 531–540.
8. Пиенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиология и эксперим. терапия. 2000. № 2. С. 24–31.
9. Пиенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Пат. физиология и эксперимент. терапия. 1987. № 3. С. 85–89.
10. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиатергическая регуляция состояния центральной гемодинамики // Пат. физиология и эксперим. терапия. 2003. № 1. С. 2–11.
11. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 2. С. 4–12.
12. Шабалина И.А. Модуляция стрессорной вазоконстрикции при сочетанной активации μ - и δ -опиатных рецепторов агонистами с различной степенью стабильности: дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2012. 117 с.
13. Логинова Н.К. Функциональная диагностика в стоматологии. М., 1994. 88 с.
14. Соколова И.В. Оценка локальной фракции сердечного выброса с позиций двухфазной модели механизма пульсовой гемодинамики // Физиология человека. 2006. Т. 32, № 2. С. 72–79.
15. Методика оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы мелких лабораторных животных с помощью диагностического компьютерного комплекса «Диастом-01» // Пат. физиология и эксперим. терапия. 2002. № 1. С. 25.
16. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйло З.К. Методы исследования в физиологии труда. Л., 1976. С. 26–38.
17. Rosen M.R. Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions. N. Y., 1995. P. 393–404.
18. Александрова Е.А. Кальцийтранспортирующие системы и регуляции концентрации кальция в кардиомиоцитах // Успехи физиол. наук. 2001. № 3. С. 40–48.
19. Norman R.I. Textbook of Hypertension. Oxford, 1994. P. 120–128.
20. Ласукова Т.В., Реброва Т.Ю. Активация μ -опиатных рецепторов и устойчивость кардиомиоцитов к свободнорадикальному повреждению // Пат. физиология и эксперим. терапия. 2001. № 2. С. 15–17.
21. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984. 265 с.
22. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Пат. физиология и эксперим. терапия. 2000. № 3. С. 26–30.

References

1. Dmitriev A.D. Biosintez neuropeptidov [Biosynthesis of Neuropeptides]. *Itogi nauki i tekhniki. Ser.: Farmakologiya. Khimioterapevticheskie sredstva. T. 13. Opioidnye peptidy i ikh retseptory* [Scientific and Technical Results. Ser.: Pharmacology. Chemotherapeutic Agents. Vol. 13. Opioid Peptides and Their Receptors]. Moscow, 1982, pp. 7–49.
2. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Smagin G.N. Opioidnye retseptory. Sostoyanie, problemy, perspektivy [Opioid Receptors: State of the Art and Prospects in Research]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2002, vol. 65, no. 2, pp. 70–75.
3. Gromov L.A., Krivorotov S.V. Lokalizatsiya opiatnykh retseptorov na vnutrenney poverkhnosti kletochnoy membrany [Localization of Opioid Receptors on the Inner Surface of Cell Membranes]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*, 1991, vol. 76, no. 3, pp. 126–129.
4. TAN-67, a Delta 1-Opioid Receptor Agonist, Reduces Infarct Size Via Activation of Gi/o Proteins and KATP Channels. *Am. J. Physiol.*, 1998, vol. 274, no. 3, pt. 2, pp. 909–914.
5. Znachenie opioidnykh retseptorov v regulyatsii tolerantnosti serdtsa k patogennomu deystviyu dlitel'noy ishemii / reperfuzii in vivo [Significance of Opioid Receptors in Regulation of Cardiac Tolerance in Pathogenic Impact of Long-Term Ischemia-Reperfusion in Vivo]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2009, vol. 95, no. 6, pp. 563–572.
6. Ustoychivost' miokarda k ishemicheskim i reperfuzionnym povrezhdeniyam pri khronicheskom vvedenii agonistov i antagonistov opioidnykh retseptorov [Myocardial Resistance to Ischemic and Reperfusion Injuries Under Conditions of Chronic Administration of Opioid Receptor Agonists and Antagonists]. *Byulleten' ekspertimetal'noy biologii i meditsiny*, 2008, vol. 145, no. 6, pp. 642–644.
7. Handa B.K., Lane A.C., Lord J.A.H., et al. Analogues of β -LPH61–64 Possessing Selective Agonist Activity at μ -Opiate Receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, vol. 70, no. 4, pp. 531–540.
8. Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i ego rol' v patologii [The Stress Phenomenon. Emotional Stress and Its Role in Pathology]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspertimetal'naya terapiya*, 2000, no. 2, pp. 24–31.
9. Pshennikova M.G. Rol' opioidnykh peptidov v reaktsii organizma na stress [The Role of Opioid Peptides in the Body's Response to Stress]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspertimetal'naya terapiya*, 1987, no. 3, pp. 85–89.
10. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N. Opiatergicheskaya regulyatsiya sostoyaniya tsentral'noy gemodinamiki [Opioid Regulation of Central Hemodynamics]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspertimetal'naya terapiya*, 2003, no. 1, pp. 2–11.
11. Sudakov K.V. Individual'nost' emotsional'nogo stressa [Individuality of Emotional Stress]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2005, no. 2, pp. 4–12.
12. Shabalina I.A. *Modulyatsiya stressornoy vazokonstriksii pri sochetannoy aktivatsii μ - i δ -opiatnykh retseptorov agonistami s razlichnoy stepen'yu stabil'nosti*: dis. ... kand. biol. nauk [Modulation of Stress Vasoconstriction at Combined Activation of μ - and δ -Opioid Receptors by Agonists with Varying Stability Degrees: Cand. Biol. Sci. Diss.]. Arkhangel'sk, 2012. 117 p.
13. Loginova N.K. *Funktsional'naya diagnostika v stomatologii* [Functional Diagnosis in Dentistry]. Moscow, 1994. 88 p.
14. Sokolova I.V. Otsenka lokal'noy fraktsii serdechnogo vybrosa s pozitsiy dvukhfaznoy modeli mekhanizma pul'sovoy gemodinamiki [Estimation of the Local Fraction of Cardiac Output Using a Two-Phase Model of Pulsatile Hemodynamics]. *Fiziologiya cheloveka*, 2006, vol. 32, no. 2, pp. 72–79.
15. Metodika otsenki funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy melkikh laboratornykh zhivotnykh s pomoshch'yu diagnosticheskogo komp'yuternogo kompleksa "Diastom-01" [Methods of Assessing the Functional State of the Cardiovascular System of Small Laboratory Animals Using the Diagnostic Computer Complex "Diastom-01"]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspertimetal'naya terapiya*, 2002, no. 1, p. 25.
16. Zagryadskiy V.P., Sulimo-Samuylo Z.K. *Metody issledovaniya v fiziologii truda* [Research Methods in Work Physiology]. Leningrad, 1976, pp. 26–38.

17. Rosen M.R. *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions*. New York, 1995, pp. 393–404.

18. Aleksandrova E.A. Kal'tsiytransportiruyushchie sistemy i regulyatsii kontsentratsii kal'tsiya v kardiomiotsitakh [Calcium Transport Systems and Regulation of Calcium Concentration in Cardiomyocytes]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2001, no. 3, pp. 40–48.

19. Norman R.I. *Textbook of Hypertension*. Oxford, 1994, pp. 120–128.

20. Lasukova T.V., Rebrova T.Yu. Aktivatsiya μ -opiatnykh retseptorov i ustoychivost' kardiomiotsitov k svobodnoradikal'nomu povrezhdeniyu [Activation of μ -Opioid Receptors and Cardiomyocyte Resistance to Free Radical Damage]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2001, no. 2, pp. 15–17.

21. Meerson F.Z. *Patogenez i preduprezhdenie stressornykh i ishemicheskikh povrezhdeniy serdtsa* [Pathogenesis and Prevention of Stress and Ischemic Heart Damage]. Moscow, 1984. 265 p.

22. Drozdova G.A. Kletochnye mekhanizmy arterial'noy gipertenzii [Cellular Mechanisms of Arterial Hypertension]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2000, no. 3, pp. 26–30.

Bebyakova Natalya Aleksandrovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Levitsky Sergey Nikolaevich

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Khromova Anna Vladimirovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Komandresova Tatyana Mikhailovna

Pskov State University (Pskov, Russia)

Shabalina Irina Alekseevna

State University (Pskov, Russia)

THE EFFECT OF μ -OPIOID RECEPTORS ACTIVATION ON THE CHANGES IN BLOOD PRESSURE AND PERIPHERAL VASCULAR TONE UNDER IMMOBILIZATION STRESS

The paper presents the results of an experimental study into the effect of selective μ -opioid DAGO receptor agonist on blood pressure and peripheral vascular tone in Wistar rats under one hour's immobilization. We evaluated blood pressure and peripheral vascular tone by tetrapolar rheography of rat tail artery using "Diastom-01" multifunctional diagnostic complex. Immobilization in rats was accompanied by 129.0 % higher level of corticosterone than that in intact animals. Activation of μ -opiate DAGO receptors under acute stress resulted in fewer stress-related changes in the cardiovascular system. By the end of immobilization at DAGO intake, the systolic pressure was 13.2 % and the diastolic one – 22.6 % lower compared to the control series. The peptide's best normalizing effect was produced on the peripheral vascular tone, most likely due to the direct stimulation of peripheral μ -opioid receptors by the preparation. The insignificant rise in average dynamic blood pressure during DAGO intake indicates optimization of cardiovascular system functioning under emotional stress. At DAGO intake,

ФИЗИОЛОГИЯ

the peripheral resistance index was 22.0 % lower than the control figures. The peptide's protective effect was expressed in inhibition of stress-related increase in peripheral vascular tone and higher elasticity of blood vessels, the changes mostly concerning large vessels.

Keywords: *opioid receptors, DAGO, blood pressure, peripheral vascular tone, vasoconstriction, immobilization.*

Контактная информация:

Бебякова Наталья Александровна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: nbebyakova@mail.ru;

Левицкий Сергей Николаевич

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: sergeylevitski@yandex.ru;

Хромова Анна Владимировна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: nadein@atknet.ru;

Командресова Татьяна Михайловна

адрес: 163061, г. Псков, пл. Ленина, д. 2;

e-mail: tatmyh005@mail.ru;

Шабалина Ирина Алексеевна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51;

e-mail: ira_sha@mail.ru

Рецензент – *Циркин В.И.*, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета