

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.В.Ласукова¹, Л.Н.Маслов^{1,2}, Ю.Б.Лишманов¹,
П.Олтджен³, А.А.Платонов¹, А.Ю.Подоксенов²

АКТИВАЦИЯ δ_1 -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ПОЯВЛЕНИЕ АРИТМИЙ И НЕОБРАТИМЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА: РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ

¹НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, ²Томский государственный педагогический университет, Томск, Россия; ³Университет Кентукки, Кентукки, США

С целью изучения роли кардиальных δ_1 -опиатных рецепторов и внутриклеточного кальция в генезе реперфузионных аритмий и патогенезе возникновения необратимых повреждений кардиомиоцитов в условиях ишемии-реперфузии изолированного перфузируемого сердца проведены серии экспериментов на изолированных сердцах крыс линии Вистар с моделированием длительной тотальной ишемии и последующей реперфузии.

Ключевые слова: кардиомиоцит, саркоплазматический ретикулум, δ_1 -опиоидные рецепторы, ишемия, реперфузия, реперфузионные аритмии, изолированное сердце.

To study the role of cardiac δ_1 -opiate receptors and intracellular calcium in the origin of reperfusion arrhythmias and the pathogeny of irreversible cardiomyocyte damage under conditions of ischemia/reperfusion of isolated perfused heart, the series of experiments on isolated hearts of Wistar rats with modeling of long-term total ischemia and subsequent reperfusion were made.

Key words: cardiomyocyte, sarcoplasmic reticulum, δ_1 -opiate receptors, ischemia, reperfusion, reperfusion arrhythmias, isolated heart

Ранее нами были получены убедительные данные, свидетельствующие о выраженном антиаритмическом и кардиопротекторном действии лигандов μ -опиоидных рецепторов [1, 3]. Однако в миокарде, как известно, находятся, в основном, δ -опиоидные рецепторы [17], которые, в свою очередь, подразделяются на две субпопуляции: δ_1 и δ_2 [7]. О роли каждого из названных субтипов δ -опиоидных рецепторов (ОР) в регуляции деятельности сердца на сегодняшний день известно сравнительно немного. Так, имеются сведения об антиаритмическом и кардиопротекторном эффекте, сопровождающем стимуляцию δ_1 -рецепторов в условиях коронароокклюзии и реперфузии *in vivo* [4, 9]. Однако остается неясным, связано ли антиаритмическое и кардиопротекторное действие δ_1 -агонистов с активацией миокардиальных ОР, или же защитное действие этих соединений является результатом стимуляции рецепторов, расположенных экстракардиально? В связи с этим, в настоящем исследовании мы попытались ответить на вопрос, как повлияет активация кардиальных δ_1 -ОР на устойчивость изолированного сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Кроме того, до сих пор неизвестно, через какие внутриклеточные механизмы осуществляются антиаритмические и кардиопротекторные эффекты опиоидов. Существуют данные о способности пептидных агонистов δ -ОР модулировать транспорт Ca^{2+} в изолированных кардиомиоцитах на уровне саркоплазматического ретикулума (СПР) [18]. На основании этого мы предположили, что антиаритмические и кардиопротекторные эффекты δ_1 -агонистов также могут быть связаны с участием последних в регуляции транспорта ионов кальция на уровне СПР.

Цель работы: изучение роли кардиальных δ_1 -опиатных рецепторов и внутриклеточного кальция в аритмогенезе и патогенезе возникновения необратимых повреж-

дений кардиомиоцитов в условиях ишемии-реперфузии изолированного перфузируемого сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования кардиопротекторного и антиаритмического эффектов активации кардиальных δ_1 -рецепторов нами были проведены серии экспериментов на изолированных сердцах крыс с моделированием длительной (45 мин) тотальной ишемии и последующей 30-минутной реперфузии. В экспериментах использованы крысы-самцы линии Вистар массой 250-300 г. Под легким эфирным наркозом животных выводили из эксперимента с помощью дислокации позвоночника в шейном отделе. Немедленно после этого сердце извлекали и помещали в охлажденный до $+4^\circ\text{C}$ раствор Кребса-Хензелейта. После прекращения спонтанных сокращений сердца, освобожденное от фрагментов сосудов, лимфатических узлов и тимуса, помещали в аппарат Лангендорфа и проводили ретроградную перфузию под давлением 52 мм рт.ст. стандартным раствором Кребса-Хензелейта, насыщенным карбогеном ($+37^\circ\text{C}$, $\text{pH}=7,4$) и содержащим (в мМ): NaCl - 120; KCl - 4,8; CaCl_2 - 2,0; MgSO_4 - 1,2; KH_2PO_4 - 1,2; NaHCO_3 - 20,0; глюкоза - 10,0.

В течение 20 мин сердце адаптировали к условиям нормоксической перфузии. Затем моделировали тотальную ишемию миокарда путём полного прекращения подачи перфузионного раствора на 45 мин и возобновляли перфузию, продолжая наблюдение на протяжении 30 мин. Регистрацию ЭКГ осуществляли с помощью электродов, расположенных на правом предсердии и левом желудочке. Запись ЭКГ производили в течение первых 10 мин реперфузии. При анализе ЭКГ учитывали появление единичных и множественных (более 16 за 10 мин) желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции (ЖФ).

Степень повреждения кардиомиоцитов оценивали по уровню креатинфосфокиназы (КФК) в оттекающем от сердца перфузате. Активность КФК определяли с помощью энзиматического набора «NAC-activated CK47-20 kit» (Sigma, St.Louis, США) и пересчитывали на 1 гр. ткани сердца за 30 мин. реперфузии.

Активацию кардиальных δ_1 -рецепторов проводили путем добавления DPDPE (Н-Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen-OH) [7], синтезированного в компании Multiple Peptide Systems (San Diego, CA, США) в перфузионный раствор в концентрации 0,1 мг/л (154 нМ). Для этого по окончании 30-минутной адаптации к условиям нормоксической перфузии в раствор Кребса-Хензелята добавляли DPDPE в указанной концентрации, через 10 мин сердце «отмывали» от лиганда в течение ещё 5 мин, после чего моделировали тотальную ишемию (45 мин) и реперфузию (30 мин). В качестве блокатора опиоидных рецепторов использовали налтриндол (компания «Tocris», Бристоль, Великобритания) в концентрации 1 нМ. После 20-минутного стабилизационного периода этим антагонистом перфузировали изолированные сердца крыс в течение 10 мин, затем – 10 мин раствором, содержащим DPDPE, после чего перед моделированием ишемии следовала 5-минутная перфузия сердца буферным раствором без лигандов ОР.

При выборе доз налтриндола и DPDPE мы исходили из ранее опубликованных данных о кардиоваскулярных эффектах этих препаратов [2, 3]. Отдельные серии экспериментов были проведены с ингибитором Ca^{2+} -АТФ-азы СПР циклопиазоновой кислотой (10^{-7} М), которую добавляли в раствор Кребса-Хензелята (после 20-минутного стабилизационного периода) и перфузировали сердца в течение 10 мин, затем следовала 10-минутная перфузия миокарда раствором, содержащим DPDPE, и 5-минутная «отмывка» сердечной мышцы от препаратов перед тотальной ишемией [8]. Циклопиазоновую кислоту сначала растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), затем добавляли в перфузионный раствор до конечной концентрации 10^{-7} М, причем концентрация DMSO в растворе составляла не более 0,01% [8]. В указанной концентрации DMSO, согласно литературным данным [8] и результатам наших пилотных исследований, не влияет на сократимость миокарда и его устойчивость к ишемическим повреждениям. Растворы используемых лигандов ОР (налтриндол, DPDPE) готовили непосредственно перед экспериментом, разводя их в физиологическом растворе. Контролем служили изолированные сердца интактных животных, которые подвергали 45-минутной ишемии и последующей реперфузии.

Результаты экспериментов обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе реперфузия после 45-минутной тотальной ишемии изолированного сердца сопровождалась выраженными нарушениями ритма, повреждением мембран кардиомиоцитов (рис. 1, табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, наличие аритмий в первые 10 мин после восстановления коронарной перфузии регистрировались у 75% препаратов изолированных сердец. В 25% случаев наблюдалась ЖЭ, а 56% и 31% прихо-

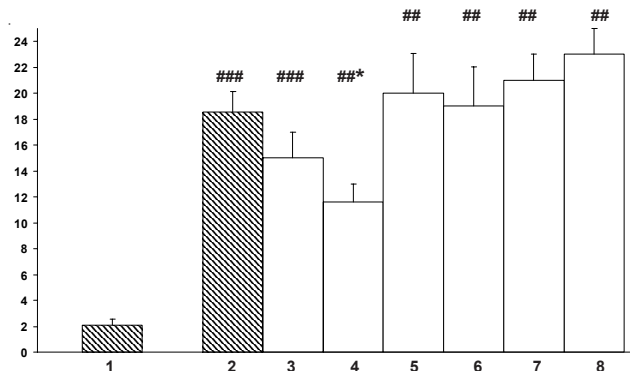


Рис. 1. Активность креатинфосфокиназы в перфузионном растворе, собранном за период 30-минутной реперфузии после предварительной активации δ_1 -опиатных рецепторов, на фоне блокады налтриндолом и после обработки циклопиазоновой кислотой (CPA). Где, 1 - исходно, 2 - контроль, 3 - DPDPE 0,5 мг/л, 4 - DPDPE 0,1 мг/л, 5 - налтриндол, 6 - налтриндол + DPDPE, 7 - CPA, 8 - CPA + DPDPE, * - $P < 0,05$ по сравнению с контролем, # - $P < 0,05$, ## - $P < 0,01$ по отношению к исходным значениям

дились, соответственно, на ЖТ и ЖФ. У всех препаратов сердец ЖТ и ЖФ носили обратимый характер и заканчивались или восстановлением нормального синусового ритма, или переходом в ЖЭ.

Кроме того, после возобновления коронарной перфузии наблюдалось «вымывание» в перфузионный раствор креатинкиназы, что свидетельствует о необратимых ишемических и реперфузионных повреждениях сарколеммы кардиомиоцитов [10, 12]. В наших экспериментах регистрировалось 5-кратное повышение активности указанного фермента в оттекающем от сердца растворе по отношению к исходному уровню КФК в перфузате, собранном до ишемии (рис. 1).

Стимуляция кардиальных δ_1 -ОР посредством 10-минутной перфузии изолированных сердечно-мышечных препаратов раствором, содержащим DPDPE в концентрации 154 нМ, существенно повысила устойчивость изолированного миокарда к аритмогенному действию ишемии-реперфузии. Как видно из данных табл. 1, предварительная перфузия препаратов изолированного сердца раствором, содержащим этот агонист δ_1 -ОР, способствовала снижению вероятности возникновения реперфузионных нарушений ритма. После применения этого препарата нарушения ритма в виде ЖТ отмечались в 2 раза реже, а эпизодов ЖФ вовсе не отмечалось (табл. 1). В экспериментах, проведенных нами ранее [4], также было обнаружено антиаритмическое действие DPDPE при системном введении на модели коронароокклюзии и реперфузии. Данные настоящего исследования позволяют предполагать, что антиаритмический эффект DPDPE как *in vivo*, так и *in vitro* связан с активацией рецепторов, расположенных в миокарде.

В этой же серии экспериментов обнаружилось уменьшение реперфузионного выброса КФК из кардиомиоцитов на 40% по сравнению соответствующими величинами контрольного диапазона (рис. 1). Надо сказать, что ранее в экспериментах, выполненных на изолированном сердце, кардиопротекторный эффект был отмечен у неселективного δ -агониста DADLE при моделиро-

вании локальной ишемии и реперфузии [5]. Исследования J.E.Schultz и соавт. показали, что активация δ_1 -ОР с помощью агониста этих рецепторов TAN-67 также оказывает кардиопротекторное действие, проявляющееся в снижении размеров зоны некроза миокарда при 30-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии *in vivo* [16]. Следовательно, на основании литературных данных и результатов наших экспериментов можно констатировать, что с помощью агонистов δ_1 -ОР можно эффективно защитить миокард от необратимых повреждений, вызванных ишемией-реперфузией.

Для того, чтобы ответить на вопрос о рецепторной специфичности полученных нами антиаритмического и кардиопротекторного эффектов DPDPE, мы провели эксперименты с использованием налтриндола. Предварительная блокада кардиальных δ_1 -ОР не повлияла на характер реперфузионных аритмий (табл. 1) и степень повреждения сердца (данные не представлены на рисунке). В то же время, налтриндол полностью устранял антиаритмический и кардиопротекторный эффекты DPDPE (табл. 1, рис. 1). Так, после 10-минутной перфузии сердца раствором, содержащим налтриндол, последующая активация δ_1 -рецепторов не вызвала. Из табл. 1 видно, что ингибирование этих рецепторов устраняет антиаритмический эффект DPDPE (табл. 1). Кроме того, применение данного пептида после обработки сердец налтриндолом не оказало кардиопротекторного действия, поскольку повышение активности креатинкиназы в перфузате, вызванное ишемией-реперфузией, оставалось таким же высоким, как и в контроле (рис. 1).

Следовательно, можно утверждать, что обнаруженные нами эффекты обусловлены активацией δ_1 -рецепторов, поскольку, во-первых, DPDPE является селективным агонистом этих рецепторов, во-вторых, на фоне блокады δ -ОР налтриндолом кардиопротекторные и антиаритмические эффекты DPDPE обнаружить не удается.

Согласно литературным данным, возникновение реперфузионных аритмий, деструкция мембран кардиомиоцитов во многом обусловлены избыточным поступлением Ca^{2+} в миоплазму из внеклеточного пространства по Ca^{2+} -каналам L-типа, за счет Na^+/Ca^{2+} -обме-

на, а также из внутриклеточного депо - СПР [11, 15]. С другой стороны, существуют данные о том, что активация δ -рецепторов изолированных кардиомиоцитов увеличивает мобилизацию кальция из СПР [18]. Казалось бы, избыток Ca^{2+} должен способствовать усилению повреждающего действия ишемии-реперфузии. Мы же, напротив, отмечали выраженный защитный эффект, сопровождающий стимуляцию δ_1 -рецепторов.

Одно из возможных объяснений такого, на первый взгляд, противоречия может заключаться в следующем. Исследованиями последних лет доказано, что после кратковременного увеличения концентрации кальция в миоплазме перед моделированием 40-минутной тотальной ишемии значительно увеличивается устойчивость изолированного сердца к повреждениям, вызванным ишемией-реперфузией [13, 14]. Авторы объясняют это тем, что кратковременный подъем $[Ca^{2+}]_i$ обеспечивает активацию протеинкиназы С, которая катализирует фосфорилирование ряда белков, регулирующих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям [6]. Конечным результатом такой последовательности событий, по мнению M.Ashraf [13, 14] является повышение резистентности миокарда к патогенному действию ишемии и реперфузии.

На основании имеющихся данных литературы о способности δ -агонистов увеличивать высвобождение Ca^{2+} из СПР [18], мы предположили, что обнаруженные нами эффекты DPDPE могут быть обусловлены опиоидергическим изменением транспорта кальция на уровне СПР. Для того, чтобы проверить данную гипотезу, мы продолжили свои исследования, используя ингибитор Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума - циклопиазоновую кислоту [8]. Этот фермент, как известно, обеспечивает энергозависимый транспорт кальция в СПР [8].

Перфузия сердец раствором, содержащим ингибитор Ca^{2+} -АТФ-азы циклопиазоновую кислоту в конечной концентрации 10^{-7} М, не повлияла на частоту и характер реперфузионных аритмий. Кроме того, мы установили, что после применения циклопиазоновой кислоты антиаритмическое действие DPDPE тоже не проявлялось (табл. 1). В условиях ингибирования Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума нам не удалось обнаружить и кардиопротекторный эффект DPDPE (рис. 1).

Таблица 1.

Влияние активации δ_1 -опиоидных рецепторов на частоту возникновения аритмий в экспериментах на изолированном сердце.

| | Количество животных | Без нарушений ритма | Множественные ЖЭ | ЖТ | ЖФ |
|---|---------------------|---------------------|------------------|-----------|----------|
| Контроль | 16 | 4 (0,25) | 4 (0,25) | 9 (0,56) | 5 (0,31) |
| DPDPE (0,1 мг/л) | 14 | 7 (0,5) | 4 (0,31) | 2 (0,14)* | 0 (0)* |
| Налтриндол (1 нМ) | 14 | 5 (0,35)* | 9 (0,63) | 4 (0,28) | 2 (0,14) |
| Налтриндол (1 нМ)+ DPDPE (0,1 мг/л) | 14 | 7 (0,5)* | 7 (0,5) | 4 (0,28) | 3 (0,21) |
| Циклопиазоновая кислота (10^{-7} М) | 14 | 3 (0,21) | 7 (0,5) | 3 (0,21) | 3 (0,21) |
| Циклопиазоновая кислота (10^{-7} М) + DPDPE (0,1 мг/л) | 14 | 3 (0,21) | 5 (0,35) | 0 (0) | 5 (0,35) |

где, * - $p < 0,05$ (χ^2 -критерий) по сравнению с контролем

матического ретикулума нам не удалось обнаружить и кардиопротекторный эффект DPDPE (рис. 1).

Таким образом, полученные результаты позволили нам утвердиться в мысли, что повышение устойчивости сердца к повреждениям, вызванным ишемией-реперфузией после предварительной активации δ_1 -рецепторов, может быть связано с изменением транспорта Ca^{2+} на уровне саркоплазматического ретикулума.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что стимуляция кардиальных δ_1 -ОР значительно ослабляет аритмогенный эффект ишемии-реперфузии и предупреждает появление необратимых повреждений кардиомиоцитов, возникающих

после возобновления коронарной перфузии. Все вышеперечисленные эффекты устраняются селективным блоком δ -рецепторов налтриндолом, что свидетельствует о специфической роли δ -ОР в их реализации. Результаты экспериментов с использованием совместного применения ингибитора Ca^{2+} -АТФазы СПР и агониста δ_1 -опиоидных рецепторов говорят о том, что повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию реперфузии и усиление резистентности кардиомиоцитов к патогенному действию ишемии-реперфузии связаны с опиоидергическим изменением транспорта кальция на уровне саркоплазматического ретикулаума.

ВЫВОДЫ

1. Эндогенные агонисты δ -рецепторов не участвуют в аритмогенезе и патогенезе возникновения необратимых

повреждений кардиомиоцитов в условиях ишемии-реперфузии изолированного перфузируемого сердца.

2. Предварительная активация кардиальных δ_1 -опиоидных рецепторов предупреждает появление аритмий и необратимых повреждений кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии изолированного сердца.

3. Защитные эффекты DPDPE связаны с опиоидергическим изменением транспорта кальция на уровне саркоплазматического ретикулаума.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований и гранта Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине. Авторы выражают признательность Dr. Kevin J. Gormley (NIDA, США), любезно предоставившему для выполнения исследований DPDPE.

ЛИТЕРАТУРА

- Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. и др. Влияние стимуляции m -опиоидных рецепторов на сократимость изолированного сердца крыс в условиях нормоксии и ишемии-реперфузии. Физиол. журн. 2001; Т. 87, № 5. С. 649-658.
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Ускина Е.В. Роль эндогенных опиоидных пептидов в механизмах антиаритмического эффекта адаптации. Физиол. журн. 1996; Т. 82 № 5-6. С. 48-52.
- Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Маслов Л.Н. Роль периферических опиоидных рецепторов μ - и δ -типов в регуляции устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Физиол. журн. 1997; Т. 83, №7. С. 80-87.
- Соленкова Н.В., Крылатов А.В., Серебров В.Ю. и др. Роль K_{ATP} – каналов в реализации антиаритмического действия агониста δ_1 -опиоидных рецепторов DPDPE при коронароокклюзии, реперфузии и постинфарктном кардиосклерозе. Бюлл. Эксперим. биологии и мед. 2001; Приложение 1: С. 23-25.
- Aitchison K. A., Baxter G. F., Awan M. M. Smith R. M., Yellon D. M., Opie L. H. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. Basic Res. Cardiol. 2000; V. 95. P. 1-10.
- Clement O., Puceat M., Walsh M. P. Vassort G. Protein kinase C enhances myosin light-chain kinase effects on force development and ATPase activity in rat single skinned cardiac cells. Biochem J. 1992; V. 285. P. 311-317.
- Dhawan B. N., Cesselin F., Raghuram R. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol. Rev.; 1996; V. 48, N 4. P. 567-592.
- Du Toit E. F., Opie L.H. Antiarrhythmic properties of specific inhibitors of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase in the isolated perfused rat heart after coronary artery ligation. Am. Coll. Cardiol. 1994; V. 23, P. 1505-1510.
- Fryer R. M., Hsu A. K., Nagase H. Gross G. J. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. J. Pharmacol. Exp. Ther.; 2000; V. 294, N 2. P. 451-457.
- Kark M., Tanaka S., Bolling S. F. A. Simon, Tsung-Ping Su, P. R. Oelgen and A. Haverich Myocardial protection by ischemic preconditioning and delta opioid receptor activation in the isolated working rat heart J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2001. P. 1-10.
- Kusuoka H., Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. Am Rev. Physiol. 1992. V. 54. P. 243-256.
- Limbrino U., Zucchi R., Ronca-Testoni S. Sarcoplasmic reticulum function in the "Stunned" Myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol. 1989. V. 21. N 10. P. 1063-1072.
- Miyawaki H., Zhou X., Ashraf M. Calcium preconditioning elicits strong protection against ischemic injury via protein kinase C signaling pathway. Circ. Res. 1996. V. 79. N 1. P. 137-146.
- Miyawaki H., Ashraf M. Ca^{2+} as a mediator of ischemic preconditioning. Circ. Res. 1997. V. 80. N 6. P. 791-799.
- Opie L. H., Coetzee W.A., Dennis S.C., Thrandroyen F. T. A potential role of calcium ions in early ischemic and reperfusion arrhythmias. An N.Y. Acad. Sci. 1988. V. 522. P. 464-477.
- Schultz J. E. J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G. J. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $\text{G}_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels. Am. J. Physiol. 1998. V. 274. P. H909-H914.
- Ventura C., Bastagli L., Bernardi P. Caldarera C.M., Guarnieri C. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol. Biochem. Biophys. Acta. 1989. V. 987. P. 69-74.
- Ventura C., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. Guarnieri C., Capogrossi M.C. k and d opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca^{2+} release from an intracellular pool in myocytes and neurons. Circ. Res. 1992. V. 70. P. 66-81.

АКТИВАЦИЯ δ_1 -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ПОЯВЛЕНИЕ АРИТМИЙ И НЕОБРАТИМЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА: РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ

T.V. Lasukova, L.N. Maslov, Yu.B. Lishmanov, P. Oeltgen, A.A. Platonov, A.Yu. Podoksenov

Предварительная стимуляция кардиальных δ_1 -опиоидных рецепторов (ОР) с помощью добавления DPDPE в перфузионный раствор в концентрации 0,1 мг/л способствовала снижению частоты возникновения реперфузионных аритмий и ослаблению реперфузионного выброса креатинкиназы из сердца. Селективный антагонист δ -рецепторов налтриндол не оказывал никакого эффекта на частоту возникновения аритмий, выброс креатинкиназы и сократимость миокарда до ишемии и во время реперфузии. В то же время, предварительное применение налтриндола полностью устраняло антиаритмический и кардиопротекторный эффект DPDPE. Авторы полагают, что оба эффекта DPDPE опосредованы через активацию кардиальных δ_1 -ОР. Специфический ингибитор захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом циклопиазоновая кислота не влияла на частоту аритмий и уровень креатинкиназы в перфузионном растворе во время реперфузии. Вместе с тем, предварительное добавление в перфузат циклопиазоновой кислоты полностью устраняло как антиаритмический, так и кардиопротекторный эффект DPDPE. Полагают, что антиаритмический и кардиопротекторный эффекты DPDPE связаны с активацией кардиальных δ_1 -опиоидных рецепторов и изменением транспорта Ca^{2+} на уровне саркоплазматического ретикула.

ACTIVATION OF δ_1 -OPIATE RECEPTORS PREVENTS DEVELOPMENT OF ARRHYTHMIAS AND IRREVERSIBLE DAMAGE OF CARDIOMYOCYTES IN CARDIAC ISCHEMIA AND REPERFUSION: ROLE OF INTRACELLULAR CALCIUM

T.V. Lasukova, L.N. Maslov, Yu.B. Lishmanov, P. Oeltgen, A.A. Platonov, A.Yu. Podoksenov

Preliminary stimulation of cardiac δ_1 -opiate receptors by the addition of the DPDPE at a concentration of 0.1 mg/l to the perfusing solution provoked a decrease in incidence of reperfusion arrhythmias and a decreased reperfusion creatine kinase release from the heart. The selective δ_1 -opiate receptor antagonist Naltrindole had no effect on the frequency of appearance of arrhythmia, release of creatine kinase, and the myocardial contractility before ischemia and during reperfusion. At the same time, the pre-treatment with Naltrindole completely abolished antiarrhythmic and cardioprotective effects of DPDPE. The authors suppose that both effects of DPDPE are mediated via activation of cardiac δ_1 -opiate receptors. The cyclopiazonic acid, a specific inhibitor of Ca^{2+} uptake by sarcoplasmic reticulum, did not affect the incidence of arrhythmias and the level of creatine kinase in the perfusing solution during reperfusion. At the same time, the addition of cyclopiazonic acid into the perfusing solution completely abolished both antiarrhythmic and cardioprotective effect of DPDPE. It is suggested that antiarrhythmic and cardioprotective effects of DPDPE are connected with activation of cardiac δ_1 -opiate receptors and with change of transport of Ca^{2+} at the level of sarcoplasmic reticulum.