

Влияние разных типов селективных опиоидных пептидов на развитие ишемических аритмий сердца при лазерном облучении в условиях нарушенного баланса симпатических влияний

А.В.Соколов¹, Т.М.Семущкина¹, Г.И.Сторожаков², Н.А.Боброва³, С.Д.Михайлова¹

¹Российский государственный медицинский университет, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией – проф. С.Д.Михайлова);

²Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Г.И.Сторожаков);

³Российский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, Москва (зав. кафедрой – проф. В.М.Смирнов)

Изучался эффект интравенозного введения селективных агонистов δ -, μ - и κ -опиатных рецепторов DSLET, DAGO и динорфина A_{1-13} на развитие ишемических сердечных аритмий в условиях действия внутрипредсердного гелий-неонового лазерного облучения и перерезки сердечных ветвей правого звездчатого ганглия. Было выявлено, что антиаритмический эффект опиоидных пептидов усиливается, когда под действием лазерного облучения происходит усиление активности сохраненных симпатических нервных волокон в зоне ишемии. В этих условиях эффекты DAGO и динорфина A_{1-13} более выражены, чем DSLET.

Ключевые слова: ишемия миокарда, сердечные аритмии, симпатическая иннервация сердца, лазерное облучение

Influence of different types of selective opioid peptides on the development of ischemic cardiac arrhythmias with laser irradiation in conditions of disturbed sympathetic balance

A.V.Sokolov¹, T.M.Semushkina¹, G.I.Storozhakov², N.A.Bobrova³, S.D.Mikhaylova¹

¹Russian State Medical University, Cardiovascular System Pathology Research Laboratory, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. S.D.Mikhaylova);

²Russian State Medical University, Department of Hospital Therapy №2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Cor. Member of RAMS, Prof. G.I.Storozhakov);

³Russian State Medical University, Department of Normal Physiology, Moscow (Head of the Department – Prof. V.M.Smirnov)

The effects of intravenous administration of DOR, MOR, KOR – selective agonists and opioid peptides DSLET, DAGO and Dinorphin A_{1-13} on the development of ischemic cardiac arrhythmias under intraatrial laser irradiation ($L = 632,8 \text{ nm}$) were studied in cats with transected cardiac branches of the right stellata ganglion and preserved sympathetic innervations of the ischemized area. Ischemia was caused by occlusion of the circumflex branch of the left coronary artery. It was found that the protective effects of opioid peptides were most powerful when sympathetic influences on the ischemic area were intensified by laser irradiation. Under those conditions DAGO and Dinorphin A_{1-13} showed more pronounced antiarrhythmic effects than DSLET.

Key words: myocardial ischemia; cardiac arrhythmias; heart sympathetic innervations; laser irradiation

Для корреспонденции:

Соколов Александр Викторович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-2188

E-mail: dr.al.sokolov@gmail.com

Статья поступила 19.03.2009 г., принята к печати 21.10.2009 г.

3 а последние десятилетия выполнено большое количество работ, посвященных различным аспектам терапевтического действия лазерного облучения на ишемизированное сердце [1]. Вместе с тем не существует общего представления о механизмах его действия как на уровне первичных фотобиологических реакций, так и при рассмотрении комп-

лекса возникающих на их основе вторичных реакций. Раскрытие этих механизмов позволит дополнительно обосновать использование низкоинтенсивного лазерного облучения в кардиологической практике и может послужить основой для подбора новых методов лазерной терапии. В предыдущих работах было установлено, что гелий-неоновое лазерное облучение правого предсердия обладает протективным эффектом на развитие ишемических нарушений ритма. Для этого необходима сохранность как потока афферентной информации от правого предсердия по блуждающим нервам в ЦНС, так и интактной симпатической иннервации сердца [2, 3]. Вместе с тем в ряде исследований показана взаимосвязь действия лазерного облучения с системой опиоидных пептидов [4–8]. В настоящем исследовании на модели ишемических аритмий у кошек изучали влияние селективных опиоидных пептидов на аритмогенный эффект лазерного облучения в условиях нарушения симпатической иннервации сердца.

Материалы и методы

Было поставлено 90 опытов на кошках обоего пола массой 2–5 кг под нембуталовым наркозом (40 мг/кг массы внутривенно). Ишемию миокарда вызывали наложением управляемой петли на огибающую ветвь левой коронарной артерии. Развитие нарушений ритма сердца наблюдали в течение 15 мин ишемии и последующих 15 мин реперфузии. Облучение светом He-Ne лазера ИЛГН-120 ($\lambda = 632,8$ нм, с мощностью на конце световода 3–5 мВт, двумя 20-минутными периодами с 20-минутным интервалом до и 20 мин после окклюзии коронарной артерии) правого предсердия приводило к развитию идиовентрикулярных нарушений ритма сердца в 31% случаев, в том числе фибрилляции желудочков – в 7,7% случаев [1]. В настоящем исследовании облучение проводилось через 5 мин после перерезки нижнесердечного нерва и каудальной ветви у места отхождения от правого звездчатого ганглия (рис. 1) [9]. Опиоидные пептиды – селективные агонисты δ -, μ - и κ -опиатных рецепторов DSLET ([D-Ser2,Leu5,Thr6]-enkephalin), DAGO ([D-Ala2,NMe-Phe4,Gly-ol5]-enkephalin) и динорфин A_{1-13} (Экспериментальное производство медико-биологических препаратов Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи») – вводили внутривенно капельно в течение 15 мин ишемии в дозе 20, 20 и 40 мкг/кг соответственно. Регистрацию ЭКГ и артериального давления в бедренной артерии осуществляли на полиграфе П4Ч-02. Эксперименты на животных выполняли с соблюдением международных этических норм. Достоверность изменений оценивалась по критерию Стьюдента, критерию Пирсона и критерию Фишера для матриц 2 x 2.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования в 14 опытах было установлено, что перерезка сердечных ветвей правого звездчатого ганглия (СВ ПЗГ), а именно нижнесердечного нерва и каудальной подключичной петли (см. рис. 1), анастомозирующей с блуждающим нервом, приводила к развитию идиовентрикулярных нарушений ритма сердца в 85% опытов, при-

чем желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков развивалась в 38% случаев. Облучение же правого предсердия светом He-Ne лазера в 10 опытах в условиях перерезки СВ ПЗГ, т.е. при сохранении симпатической иннервации зоны ишемии, приводило к утяжелению ишемического процесса в миокарде: желудочковая тахикардия развивалась в 50% опытов. Необратимая фибрилляция желудочков возникала в 100% случаев. В этих опытах в результате перерезки СВ ПЗГ систолическое давление снижалось на 13%. Лазерное облучение еще до начала окклюзии коронарной артерии приводило к восстановлению уровня систолического давления до фоновых значений ($146,43 \pm 5,97$ мм рт. ст.). На 30-й секунде ишемии систолическое давление также не снижалось, что свидетельствует о сохранении высокого уровня симпатических влияний на сердце.

Резкое увеличение числа тяжелых ишемических аритмий в условиях лазерного облучения, возможно, обусловлено контралатеральной активацией непересеченных симпатических нервов, которые преимущественно иннервируют бассейн огибающей ветви левой коронарной артерии [10, 11]. Подъем артериального давления может быть также связан с увеличением сократимости миокарда, отмеченным при действии лазерного облучения [12]. Учитывая, что в этих сериях экспериментов облучение правого предсердия приводило к более выраженному прессорному эффекту при сохранении левых сердечных симпатических нервов, можно предположить, что это может быть обусловлено уве-

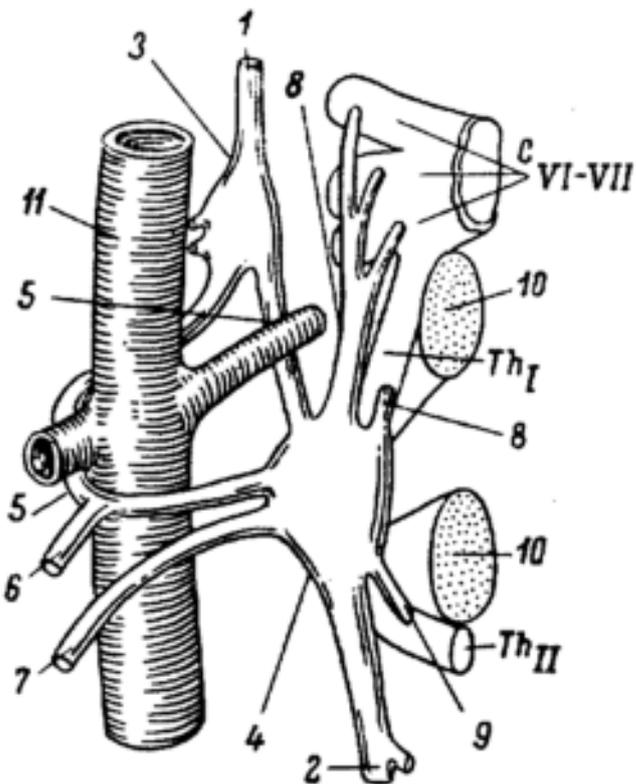


Рис. 1. Звездчатый ганглий кошки (по Ноздрачеву А.Д. с изменениями [9]): 1, 2 – шейная (CVI–VII) и грудная (ThI,II) части пограничного симпатического ствола; 3 – средний шейный узел; 4 – звездчатый ганглий; 5 – каудальная и краниальная ветви подключичной петли; 6 – каудальный анастомоз подключичной петли с блуждающим нервом; 7 – каудальный (нижний) сердечный нерв; 8 – позвоночный нерв; 9 – серая соединительная нить; 10 – ребра; 11 – левая подключичная артерия.

личением сократимости миокарда левого желудочка, которое в свою очередь может быть связано с увеличением активности этих нервов.

Результатом такой активации становится усиление в этой зоне гетерогенности миокарда, при которой многочисленные участки, подвергающиеся симпатическим воздействиям со стороны неперерезанных ветвей от левого звездчатого ганглия, соседствуют с его десимпатизированными участками, которые преимущественно иннервировались перерезанными СВ ПЗГ. Возникшую таким образом гетерогенность может дополнительно усиливать истощение запасов опиоидных пептидов, возникающее под влиянием длительного лазерного облучения в сохранившихся симпатических волокнах. Можно предположить, что увеличение сократимости миокарда, приводящее к возрастанию его энергетических потребностей, и высокий уровень активации симпатических волокон со стороны левого звездчатого ганглия, преимущественно иннервирующего зону ишемии, приводят к утяжелению течения ишемического процесса и развитию аритмий сердца, включая фибрилляцию желудочков.

Учитывая, что опиоидные пептиды способны ограничивать высвобождение норадреналина в симпатических окончаниях на втором этапе исследования, в тех же условиях было испытано действие агонистов δ -, μ - и κ -опиатных рецепторов DSLET, DAGO, динорфина A_{1-13} .

В 11 опытах было изучено влияние δ -агонистов DSLET на частоту развития ишемических аритмий при лазерном облучении после перерезки СВ ПЗГ. Ишемия миокарда в 91% опытов приводила к развитию идиовентрикулярных нарушений ритма (рис. 2). При этом в 36% опытов наблюдалась желудочковая тахикардия и в 55% – фибрилляция желудочков. То есть в условиях лазерного облучения на фоне перерезки СВ ПЗГ DSLET уменьшает развитие желудочковых фибрилляций почти в 2 раза по сравнению с развитием аритмий на фоне лазерного облучения, но без введения пептида.

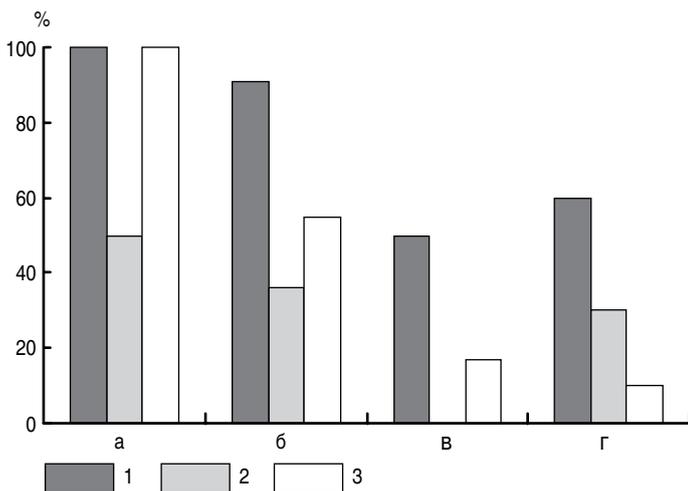


Рис. 2. Частота развития ишемических аритмий сердца при окклюзии коронарной артерии в условиях перерезки сердечных ветвей правого звездчатого ганглия при лазерном облучении: а – без введения пептидов, б – на фоне введения DSLET, в – на фоне введения DAGO, г – на фоне введения динорфина A_{1-13} ; 1 – идиовентрикулярные нарушения ритма сердца, 2 – желудочковая тахикардия, 3 – фибрилляция желудочков.

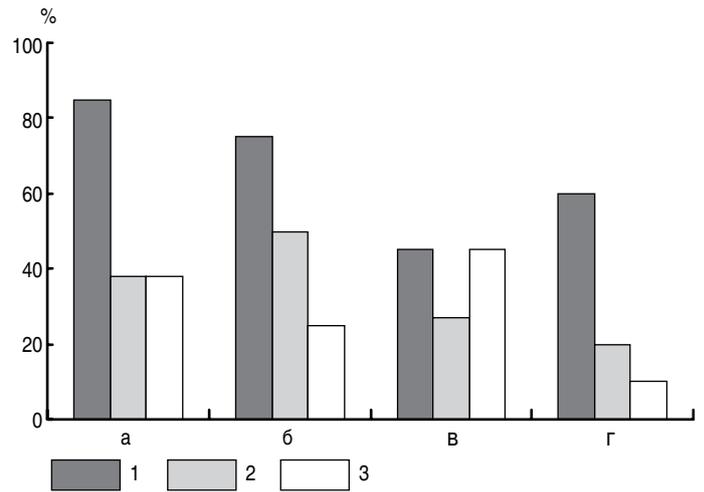


Рис. 3. Частота развития ишемических аритмий сердца при окклюзии коронарной артерии в условиях перерезки сердечных ветвей правого звездчатого ганглия в опытах без лазерного облучения. Обозначения те же, что на рис. 2.

В условиях перерезки СВ ПЗГ и действия DSLET, но без лазерного облучения окклюзия коронарной артерии в 75% опытов (12 опытов) осложнялась идиовентрикулярными аритмиями. При этом в 50% случаев развивалась желудочковая тахикардия и в 25% – фибрилляция желудочков (рис. 3). Сравнение этих результатов с результатами опытов без введения пептида показывает, что ишемические аритмии сердца развиваются в этих условиях с той же частотой. Таким образом, при нарушении симпатической иннервации сердца антифибрилляторный эффект DSLET почти не выражен и проявляется только при действии лазерного облучения. На основе литературных данных о кардиопротекторном действии δ -агонистов опиоидных пептидов, связанном с их способностью увеличивать освобождение катехоламинов из внутрисердечных адренергических клеток [13], можно предположить, что в наших опытах в условиях лазерного облучения DSLET оказывает свое защитное действие, частично снижая уровень гетерогенности миокарда за счет десимпатизированных участков.

В следующей серии экспериментов (12 опытов) было изучено влияние μ -агониста DAGO на частоту развития ишемических аритмий при перерезке СВ ПЗГ и облучении правого предсердия лазером. У животных этой группы ишемия миокарда и последующая реперфузия в 50% опытов осложнялись идиовентрикулярными нарушениями ритма. В 17% опытов развивалась фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия не наблюдалась (см. рис. 2).

Введение DAGO на фоне окклюзии коронарной артерии без лазерного облучения (11 опытов) приводило к развитию ишемических нарушений ритма сердца в 45% опытов, при этом желудочковая тахикардия отмечалась в 27%, а фибрилляция желудочков – в 45% опытов (см. рис. 3). Сравнение полученных данных с частотой развития нарушений ритма в опытах без введения пептида позволяет заключить, что введение DAGO, снижая почти в 2 раза общее число идиовентрикулярных аритмий, при этом почти не влияет на частоту развития тяжелых аритмий. В условиях правостороннего нарушения симпатической иннервации сердца и лазерного облучения введение селективного агониста μ -опиатных рецепторов DAGO снижает частоту возникновения тяжелых

ишемических аритмий: фибрилляция желудочков развивалась в 5 раз реже ($p < 0,05$).

В дальнейшем в 10 опытах было изучено влияние агониста κ -опиатных рецепторов динорфина A_{1-13} на частоту развития ишемических аритмий при перерезке СВ ПЗГ и лазерном облучении. У животных этой группы пережатие коронарного сосуда сопровождалось развитием идиовентрикулярных нарушений ритма сердца в 60% опытов, желудочковых тахикардий – в 30%. Фибрилляция желудочков развивалась в 10% опытов (см. рис. 2).

Введение динорфина A_{1-13} на фоне окклюзии коронарной артерии без лазерного облучения (10 опытов) приводило к сходному развитию идиовентрикулярных аритмий в 60% опытов: желудочковая тахикардия развивалась в 20% случаев, фибрилляция желудочков – в 10% опытов. Результаты этой серии экспериментов свидетельствуют о том, что введение динорфина A_{1-13} снижает частоту развития идиовентрикулярных нарушений ритма сердца: желудочковая тахикардия развивается в 2, а фибрилляция желудочков – почти в 4 раза реже по сравнению с результатами в опытах без введения пептида. В условиях же нарушения симпатической иннервации сердца и лазерного облучения введение динорфина A_{1-13} приводит, по сравнению с опытами без введения пептида, к снижению возникновения желудочковой тахикардии почти в 2 раза, а фибрилляции желудочков – в 10 раз ($p < 0,01$) (см. рис. 3).

Заключение

Подытоживая полученные данные, можно прийти к заключению, что изменение симпатических влияний на сердце играет важную роль в механизме действия внутрипредсердного лазерного облучения при ишемии миокарда. В условиях нарушения баланса симпатических влияний все исследованные пептиды обладают антиаритмическим и антифибрилляторным эффектом, который проявляется под действием лазерного облучения. Степень выраженности этого эффекта у различных опиоидных пептидов не одинакова и в первую очередь может быть связана с их различием в способности ограничивать высвобождение норадреналина в симпатических окончаниях. У DAGO и динорфина A_{1-13} она более выражена [14, 15]. С этой способностью может быть связан сильный защитный эффект DAGO и динорфина A_{1-13} на миокард при развитии желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков. Вместе с тем менее выраженный эффект DSLET может быть связан с его непосредственным действием на внутрисердечные адренергические клетки, снижающим гетерогенность миокарда. В условиях длительного лазерного облучения, перерезки части и усиления активности оставшихся симпатических нервов, когда запасы эндогенных опиоидных пептидов истощены, введение извне синтетических агонистов опиатных рецепторов способно оказать выраженное защитное действие.

Литература

- Mirzaii-Dizgah I., Ojaghi R., Sadeghipour-Roodsari H.R. et al. Attenuation of morphine withdrawal signs by low level laser therapy in rats // *Behav. Brain Res.* – 2009. – V.196. – №2 – P.268–270.

- Михайлова С.Д., Соколов А.В., Семушкина Т.М. и др. Участие симпатической иннервации сердца в антиаритмическом эффекте внутрипредсердного лазерного облучения // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1998. – Т.126. – №11. – С.522–524.
- Михайлова С.Д., Сторожаков Г.И., Гукова С.Ю. и др. К механизму антиаритмического эффекта лазерного облучения // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1992. – Т.120. – № 5. – С.460–462.
- Ferreira D.M., Zângaro R.A., Villaverde A.B. et al. Analgesic effect of He-Ne (632,8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain // *Photomed. Laser Surg.* – 2005. – V.23. – № 2. – P.177–181.
- Ohshira T., Calderhead R.J. Low level laser therapy: a practical introduction. – Chichester – N.Y.: Jon-Willy and son. – 1988. – 180 p.
- Tsai M.L., Kuo C.C., Sun W.Z. et al. Differential morphine effects on short- and long-latency laser-evoked cortical responses in the rat // *Pain.* – 2004. – V.110. – №3. – P.665–674.
- Wedlock P.M., Shephard R.A. Cranial irradiation with Gaalas Laser leads to naloxone reversible analgesia in rats // *Psychol. Rep.* – 1996. – V.78. – № 3. – Pt.1. – P.727–731.
- Читая Г.Н., Игнатова М.С., Державин В.И. и др. Эндогенные опиоидные пептиды и эффективность лазерной терапии при гиперрефлекторной дисфункции мочевого пузыря у детей. – В кн.: *Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в педиатрии.* – Тбилиси. – 1991. – С.42–43.
- Ноздрачев А.Д. *Анатомия кошки* // Л.: Наука. – 1973. – 247 с.
- Швалева В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. // *Морфологические основы иннервации сердца.* – М.: Наука. – 1992. – 368 с.
- Schwartz P. J., Stone Lowell H. Left stellatectomy in the prevention of the ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction // *Circulation.* – 1980. – V. 62. – №6. – Pt.1 – P.1256 – 1265.
- Гельфагат У.Б., Самедов Р.И., Курбанова З.Н. и др. Изменения центральной гемодинамики и микроциркуляции под действием лазеротерапии у больных с сердечной недостаточностью // *Кардиология.* – 1993. – Т.33. – № 2. – С. 22–23.
- Huang Ming-He, Wang Hui-Qun, Roeske W. R. et al. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell // *Am. J. of Physiol. Heart and circulatory physiology.* – 2007. – V.293. – № 1. – P.H376 – H384.
- Canciani L., Giaroni C., Zanetti E. et al. Functional interaction between alpha2-adrenoceptors, mu- and kappa-opioid receptors in the guinea pig myenteric plexus: effect of chronic desipramine treatment // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – V.553. – №1–3. – P.269–279.
- Dermitzaki E., Gravanis A., Venihaki M. et al. Opioids suppress basal and nicotine-induced catecholamine secretion via a stabilizing effect on actin filaments // *Endocrinology.* – 2001. – V. 142. – №5. – P.2022–2031.

Информация об авторах:

Семушкина Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188

Сторожаков Геннадий Иванович, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4656

Боброва Наталья Ашотовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6229

Михайлова Софья Давыдовна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188