

Л.Н. Маслов, Е.И. Барзах, А.Ю. Лишманов, А.С. Горбунов, С.Ю. Цибульников, А.С. Семенцов

## **Агонисты опиоидных рецепторов могут усугублять ишемические и реперфузионные повреждения сердца**

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, ул. Киевская, 111, 634012, Томск

*Авторы проанализировали статьи о том, что опиоиды могут усугублять ишемические и реперфузионные повреждения сердца, а антагонисты опиоидных рецепторов могут предупреждать эти повреждения. Авторы заключили, что существует пул опиоидных рецепторов, активация которого снижает толерантность сердца к действию ишемии-реперфузии.*

**Ключевые слова:** сердце, ишемия, реперфузия, опиоидные рецепторы, размер инфаркта, аритмии

L.N. Maslov, E.I. Barzakh, A.Yu. Lishmanov, A.S. Gorbunov, S.Yu. Tsybulnikov, A.S. Sementsov

## **Agonists of opioid receptors may aggravate ischemic and reperfusion damages of the heart**

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences

*Authors analyzed articles that opioids may aggravate ischemic and reperfusion damages of the heart but the opioid receptor antagonists may prevent these damages. Authors concluded the it is existed opioid receptor pool an activation of its decreases cardiac tolerance to an impact of ischemia-reperfusion.*

**Key words:** heart, ischemia, reperfusion, opioid receptors, infarct size, arrhythmias

В литературе широко распространена точка зрения о том, что агонисты опиоидных рецепторов (ОР) проявляют кардиопротекторные свойства. С этим мнением можно ознакомиться в соответствующих обзорах [6, 7, 14]. Однако существует множество публикаций, авторы которых утверждают, что агонисты ОР могут снижать устойчивость сердца к действию ишемии-реперфузии, а антагонисты ОР, напротив, повышают толерантности миокарда к гипоксии и ре-оксигенации. В данном обзоре мы проанализируем именно эти публикации и попытаемся разобраться в причинах существования альтернативных мнений о роли опиоидов в регуляции резистентности сердца к действию ишемии-реперфузии.

### **Активация опиоидных рецепторов усугубляет ишемические и реперфузионные повреждения сердца**

Как мы уже говорили, существует ряд работ о том, что стимуляция опиоидных рецепторов может усугублять ишемические и реперфузионные повреждения сердца. Так, в 1979 г. J.R. Kistner с соавторами [20] обнаружили, что внутривенное введение пациентам морфина в дозе 2,1 мг/кг вызывает снижение сегмента ST. Авторы расценили этот эффект как проявление ишемии миокарда. Следует отметить, что в российской практике морфин у пациентов с острым коронарным синдромом применяется в дозе 0,1 мг/кг внутривенно

[1]. В литературе нет данных о том, что в дозе 0,1 мг/кг морфин может провоцировать ишемию сердца. В 1979 г. израильские физиологи [19] обнаружили, что морфин в дозе 1 мг/кг внутривенно увеличивает подъём сегмента ST у кошек с коронароокклюзией, что они расценили, как усиление ишемии сердца. Однако они не определяли соотношение зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР, где область риска — зона ишемии), что в настоящее время считается методически неверным. Этот факт заставляет усомниться в том, что морфин усиливал ишемические повреждения сердца. Вместе с тем, никто не оценивал влияние морфина в дозе 1 мг/кг на размер инфаркта у кошек, поэтому нельзя полностью исключить возможность усиления ишемических повреждений сердца у кошек после инъекции этого опиата в указанной дозе. В 1982 г. тот же коллектив авторов [25] получил данные о том, что морфин может увеличивать размер инфаркта у крыс. Препарат вводили в дозе 3 мг/кг внутривенно за 10 мин до 48-часовой коронароокклюзии без реперфузии. Авторы оценивали размер инфаркта, но не определяли соотношение ЗИ/ОР. Кроме того, данные израильских физиологов [25] противоречат результатам их китайских коллег, которые показали, что морфин в дозе 8 мг/кг (вводили до изоляции сердца) обеспечивает уменьшение индекса ЗИ/ОР в опытах на изолированном перфузируемом сердце крыс [47]. Эти факты позволяют усомниться в достоверности данных израильских исследователей.

В 1985 г. физиологи из Гонконга [22] опубликовали данные о том, что добавление в перфузионный раствор налоксона в концентрации 1,1 или 3,6 мМ/л уменьшает ишемические и реперфузионные повреждения изолированного сердца. Следует отметить, что  $IC_{50}$  у налоксона по отношению к  $\mu$ -ОР и  $\delta$ -ОР составляет 8,2 нМ [21]. Согласно данным В.Р. Roques с соавторами [34],  $K_i$  у налоксона по отношению к  $\mu$ -ОР составляет 3,4 нМ, а  $K_i$  по отношению к  $\delta$ -ОР равняется 50 нМ. Представленные сведения говорят о том, что кардиопротекторный эффект налоксона, по всей видимости, является результатом неспецифического мембраностабилизирующего эффекта препарата, а не следствием блокады ОР. Необходимо отметить, что мы не наблюдали инфаркт-лимитирующих свойств у налоксона, как и у большинства других антагонистов ОР. Практически все другие авторы также не отмечали кардиопротекторных свойств у блокаторов ОР. Исключение составляет работа Z. Chen с соавторами [13]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы они моделировали глобальную ишемию (45 мин) и реперфузию (60 мин), антагонисты ОР добавляли в перфузат в момент начала реперфузии. Перфузия раствором Кребса—Хензеляита продолжалась в течение 10 мин. Некроз кардиомиоцитов оценивали по соотношению ЗИ/ОР (в данном случае за область риска принимали левый желудочек) и по уровню креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в перфузате, оттекающем от сердца [13]. Антагонисты ОР использовали в следующих концентрациях: налоксон — 10 нМ/л; налтриндол ( $\delta$ -антагонист) — 5 нМ/л; нор-биналторфин ( $\kappa$ -антагонист) — 5 нМ/л. Оказалось, все три антагониста уменьшают индекс ЗИ/ОР и выброс КФК-МВ. Используемые концентрации антагонистов приближаются к  $K_i$  или  $IC_{50}$  [16, 21, 34], поэтому в данном случае объяснить кардиопротекторный эффект антагонистов ОР мембраностабилизирующим действием нельзя. В экспериментах *in vivo* мы [8] обнаружили, что внутривенное введение крысам агониста  $\mu$ -ОР СТАР (1 мг/кг) перед коронароокклюзией (20 мин) и реперфузией (3 ч) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР. Возможно, что инфаркт-лимитирующие свойства СТАР связаны с активацией рецепторов соматостатина, к которым этот пептид проявляет умеренное сродство [18]. Соматостатин, как известно [43], в опытах *in vivo* ограничивает соотношение ЗИ/ОР, поэтому наше предположение о механизме кардиопротекторного действия СТАР представляется обоснованным.

Представленные данные говорят о негативной роли ОР и эндогенных опиоидов в регуляции толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. Результаты наших исследований [3, 9] свидетельствуют о том, что существует пул опиоидных или неопиоидных рецепторов, активация которых опиоидами негативно сказывается на устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии.

Так, в экспериментах на изолированном сердце мы обнаружили [3, 9], что кардиопротекторный эффект  $\delta_1$ -агониста DPDPE исчезает, если концентрацию пептида в перфузионном растворе увеличить до 0,5 мг/л. Фармакологи из группы проф. G.J. Gross [30] в экспериментах на изолированных перфузируемых сердцах мышцей моделировали глобальную ишемию-реперфузию. Им не удалось обнаружить кардиопротекторный эффект у морфина, который они применяли в концентрации 10 мкМ/л. В то же время исследователи из Алабамы в экспериментах [28], выполненных на изолированном перфузируемом сердце кролика, обнаружили инфаркт-лимитирующий эффект морфина в конечной концентрации — 0,3 мкМ. Представляется весьма вероятным, что концентрация морфина в 10 мкМ/л была настолько большой, что морфин стал воздействовать на тот пул опиоидных или неопиоидных рецепторов, активация которых негативно влияет на толерантность миокарда к ишемии-реперфузии. Фармакологам из группы проф. G.J. Gross [30] не удалось обнаружить кардиопротекторные свойства у  $\delta$ -агониста BW373U86, который они использовали в экспериментах на сердцах мышцей в концентрации 1 мкМ/л. Согласно данным физиологов из Чикаго [27], BW373U86 в конечной концентрации 10 пМ/л повышает устойчивость изолированных кардиомиоцитов к действию гипоксии и реоксигенации. Возможно, что концентрация BW373U86 в 1 мкМ/л также оказалась слишком большой, чтобы опиоид активировал только  $\delta$ -ОР. Не удалось им обнаружить и кардиопротекторный эффект  $\kappa_1$ -агониста U50,488, который они использовали в концентрации 1 мкМ/л [30]. Следует отметить, что для ингибирования связывания с клеточными мембранами [ $^3H$ ]U-69593 (агонист  $\kappa$ -ОР)  $IC_{50}$  у U50,488 составляет 7,4 нМ [21]. Некоторые исследователи [28] в экспериментах *in vitro* предлагают использовать опиоиды в концентрации, которая в 10 раз выше  $K_i$  или  $IC_{50}$ , поэтому оптимальной концентрацией для U50,488 является 74 нМ. В 2000 г. К.А. Aitchison [10] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном перфузируемом сердце крысы. Выяснилось, что DADLE (10 нМ/л) оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, а при увеличении концентрации до 1 мкМ/л кардиопротекторный эффект уменьшается. Блокада  $\kappa$ -ОР нор-биналторфином приводит к усилению кардиопротекторного эффекта большой концентрации DADLE. Эти данные во многом напоминают результаты наших вышеупомянутых исследований с DPDPE [3, 9]. Кроме того, К.А. Aitchison с соавторами [10] установили, что неселективный агонист  $\kappa$ -ОР бремезодин (30 нМ/л) в опытах *in vitro* вызывает увеличение соотношения ЗИ/ОР. Этот «проинфарктный» эффект бремезодина исчезал после блокады  $\kappa$ -ОР. В этой связи следует отметить, что U50,488 является селективным агонистом  $\kappa_1$ -ОР, а бре-

мазоцин — агонистом  $K_2$ -ОР [35]. Представляется логичным предположить, что активация  $K_2$ -ОР вызывает снижение толерантности сердца к ишемии и реперфузии.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о существовании пула опиоидных рецепторов, активация которого усугубляет ишемические и реперфузионные повреждения сердца.

### **Активация опиоидных рецепторов способствует возникновению аритмий при ишемии и реперфузии сердца**

В своих исследованиях мы показали [4, 5], что селективная блокада  $\mu$ -,  $\delta_1$ -,  $\delta_2$ -,  $\kappa$ -  $K_2$ - и ORL1-рецепторов не влияет на частоту возникновения аритмий при коронароокклюзии и реперфузии. Ни в одном эксперименте нам не удалось обнаружить антиаритмический эффект у налоксона, налтрексона и налоксона метиодида, что согласуется с данными большинства авторов. Однако существует ряд публикаций, авторы которых утверждают [11, 17, 23, 26, 29, 41, 45, 49], что антагонисты ОР оказывают антиаритмический эффект, а опиониды могут проявлять аритмогенные и проаритмогенные свойства [40, 44—46, 48]. Остановимся на этих работах более подробно.

В 1987 г. группа исследователей [44] в экспериментах на изолированном сердце обнаружила, что добавление в перфузат пептидного  $K$ -агониста динорфина<sub>1-13</sub> способствует появлению желудочковых аритмий. В 1993 г. J.-P. Wu с соавторами [46] установили, что внутривенное введение крысам с коронароокклюзией (30 мин) динорфина (300 нМ/кг) усиливает аритмогенный эффект ишемии. В 1995 г. C.S. Yang с соавторами [48] в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце с коронароокклюзией обнаружили, что добавление в перфузат динорфина<sub>1-13</sub> (мкг/сердце) усиливает аритмогенный эффект ишемии. Следует отметить, что динорфин, подобно другим эндогенным опиоидным пептидам, в тканях быстро подвергается энзиматическому гидролизу с образованием пептидов, которые не взаимодействуют с ОР, но могут активировать неопиоидные рецепторы, что может негативно сказываться на электрической стабильности сердца. Так, американские физиологи ещё в 1982 г. показали [36, 37], что  $Tyr^1$ -D-Ala<sup>2</sup>-Leu-энкефалинамид и Des- $Tyr^1$ -D-Ala<sup>2</sup>-Leu-энкефалинамид оказывают совершенно идентичные эффекты на состояние гемодинамики у собак. Однако эффекты  $Tyr^1$ -D-Ala<sup>2</sup>-Leu-энкефалинамида зависели от активации ОР [37], в то время как эффекты Des- $Tyr^1$ -D-Ala<sup>2</sup>-Leu-энкефалинамида сохранялись в условиях блокады ОР налоксоном [37]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце мы обнаружили [2], что агонист  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР даларгин и его неопиоидный аналог Des- $Tyr^1$ -даларгин оказывают отрицательный инотропный эффект и предупреждают возникнове-

ние реперфузионных аритмий. Исходя из сказанного, наша гипотеза о том, что аритмогенный эффект динорфина<sub>1-13</sub>, может быть следствием активации неопиоидных рецепторов продуктами метаболизма динорфина, представляется обоснованной. В 1990 г. T.M. Wong с соавторами [45] в экспериментах на изолированном сердце обнаружили, что U50,488 в дозе 44-396 нМ/сердце (они рассчитывали дозу на сердце, а не конечную концентрацию в перфузате) оказывает выраженный аритмогенный эффект, начиная с дозы 44 нМ/сердце. Агонист  $\mu$ -ОР DAMGO оказывал аритмогенный эффект, начиная с дозы 132 нМ/сердце. Агонисты  $\delta$ -ОР DADLE и DPDPE не обладали аритмогенной активностью [45]. В 1992 г. A.Y. Lee с соавторами [23] опубликовали результаты опытов на крысах с коронароокклюзией и реперфузией. Оказалось, что предварительное введение U50,488 оказывает проаритмогенный эффект, в то время как налоксон снижает частоту возникновения желудочковых аритмий. В 2002 г. D.C. Sigg с соавторами [40] показали, что внутривенное введение свиньям перед коронароокклюзией неселективного агониста  $\delta$ -рецепторов DADLE (1 мг/кг) усиливает аритмогенный эффект ишемии.

В 1983 г. фармакологи из США [113] обнаружили, что внутривенное введение свиньям налоксона (1, 3, 10 мг/кг) предупреждает возникновение желудочковой фибрилляции при коронароокклюзии (20 мин) и реперфузии (15 мин). Авторы заключили, что эндогенные опиониды способствуют возникновению аритмий при ишемии-реперфузии. В 1985 г. физиологи из Гонконга [49] в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы показали, что добавление в перфузат налоксона препятствует возникновению ишемических и реперфузионных аритмий. Антиаритмический эффект этого антагониста усиливался по мере увеличения концентрации налоксона [49]. В 1992 г. A.Y. Lee [23] показал, что (-)-налоксон (2,7 мкМ/кг внутривенно) предупреждает возникновение аритмий при коронароокклюзии и реперфузии у собак, в то время как его неактивный стереоизомер (+)-налоксон не влиял на частоту возникновения аритмий при ишемии-реперфузии сердца. В 1989 г. шотландские фармакологи [41] в экспериментах на крысах с коронароокклюзией обнаружили, что налоксон в дозе 0,5 мг/кг или 2 мг/кг внутривенно оказывает выраженный антиаритмический эффект, который исчезал при увеличении дозы до 5 мг/кг. Сходный антиаритмический эффект оказывал налоксона метилбромид (1 мг/кг), который не проникает через ГЭБ. Антагонист  $\kappa$ -ОР MR2266 дозозависимо снижал частоту возникновения окклюзионных аритмий [41]. Эти факты позволили авторам статьи заключить, что блокада периферических ОР обеспечивает повышение толерантности сердца к аритмогенному влиянию коронароокклюзии. Физиологи из группы проф. T.M. Wong в экспериментах на изолиро-

ванном перфузируемом сердце моделировали глобальную ишемию (20 мин) и последующую реперфузию [45]. В этих условиях налоксон оказывал антиаритмический эффект, ещё более существенное повышение устойчивости сердца к аритмогенному влиянию ишемии отмечалось при добавлении в перфузат MR2266. Авторы статьи заключили, что  $\kappa$ -ОР участвуют в патогенезе аритмий, связанных с ишемией-реперфузией сердца, а блокада этих рецепторов обеспечивает повышение толерантности сердца к аритмогенному влиянию ишемии и реперфузии [45]. Следует отметить, что в более поздней работе тот же коллектив исследователей утверждал прямо противоположное [42]. В 1992 г. M. McIntosh с соавторами [26] в экспериментах на крысах 30-минутной коронароокклюзией показали, что налтрексон (2,5 мг/кг внутривенно) и нор-биналторфимин (2,5 мг/кг внутривенно) предупреждают появление желудочковых аритмий. Авторы заключили [26], что появление аритмий при коронароокклюзии связано с активацией  $\kappa$ -ОР, а  $\kappa$ -антагонисты могут в будущем найти применение в качестве антиаритмиков. В 1992 г. M.N. Kap с соавторами установили [17], что антиаритмический эффект оказывает (-)-налоксон (1 мг/кг внутривенно), но не его стереоизомер (+)-налоксон с низким сродством к ОР. Этот факт авторы рассматривают, как доказательство участия эндогенных опиоидных пептидов в аритмогенезе. В 1999 г. ирландские фармакологи [29] в экспериментах на кроликах показали, что предварительное внутривенное введение налтрексона (2 мг/кг) или метилналтрексона (2 мг/кг), который не проникает через ГЭБ, способствует снижению частоты возникновения желудочковых аритмий при коронароокклюзии. Авторы заключили [29], что блокада периферических ОР может способствовать повышению толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии.

Представленные данные свидетельствуют о том, что антагонисты ОР могут оказывать антиаритмический эффект, а диноρφин, U50,488 и DADLE проявляют проаритмогенные свойства. Как мы уже отмечали выше в своих исследованиях, мы ни разу не наблюдали антиаритмического эффекта у антагонистов ОР и проаритмогенного эффекта у опиоидов. В этой связи следует отметить, что реакция сердечно-сосудистой системы на введение опиоидов зависит от типа анестетика. Так, согласно данным G.E. Sander с соавторами [38], внутривенная инъекция мет-энкефалина вызывала у ненаркотизированных собак тахикардию; у собак, которым вводили хлоралозу, также отмечалась тахикардия; а у животных, наркотизированных пентобарбиталом, после инъекции мет-энкефалина была обнаружена брадикардия. Свои эксперименты мы проводили на крысах, наркотизированных хлоралозой или кетаминном, в то время как фармакологи, обнаружившие антиаритмический эффект антагонистов ОР, исследования проводили на жи-

вотных, наркотизированных барбитуратами. Можно предположить, что антиаритмический эффект или отсутствие такого эффекта у антагонистов ОР зависит от типа использованного анестетика. Кроме того, нельзя исключить существование субтипа  $\kappa$ -ОР, активация которого негативно сказывается на устойчивости сердца к аритмогенному влиянию ишемии-реперфузии.

### Роль опиоидных пептидов в патогенезе реперфузионной сократительной дисфункции сердца (РСДС)

Выше речь шла об антиаритмических эффектах антагонистов ОР. Однако есть отдельные публикации, авторы которых утверждают, что антагонисты ОР также могут влиять на РСДС [12, 15, 24, 32, 33]. Исследователи из Тайваня обнаружили, что внутривенное введение собакам налоксона (1 мг/кг) перед коронароокклюзией способствует увеличению давления в левом желудочке (ЛЖ) сердца и увеличивает скорость сокращения ЛЖ во время ишемии-реперфузии [12, 24]. Неактивный стереоизомер налоксона ((+)-налоксон) не влиял на параметры сократимости сердца [12]. Этот факт позволил авторам заключить, что эндогенные опиоиды участвуют в патогенезе РСДС. В 2004 г. M.A. Romano соавт. [33] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном сердце крысы, которое подвергали кардиоплегической остановке (2 ч при +34°C). Оказалось, что предварительная (до ишемии) блокада  $\delta$ -ОР налтриндолом (1 мкМ/л) или ингибирование  $\kappa$ -ОР нор-биналторфимином (1 мкМ/л) усугубляет РСДС. Следует отметить, что в концентрации 1 мкМ/л нор-биналторфимин блокирует не только  $\kappa$ -ОР, но и другие опиоидные рецепторы [31]. У налтриндола  $K_i$  по отношению к  $\delta$ -ОР составляет 0,18 нМ, а  $K_i$  по отношению к  $\mu$ -ОР — 3,8 нМ [39]. Следовательно, представленные авторами данные говорят только о том, что блокада всех ОР усугубляет РСДС, а эндогенные опиоидные пептиды препятствуют возникновению РСДС. Действительно, M.A. Romano с соавт. [33] после двухчасовой ишемии обнаружили увеличение в миокарде уровня мет-энкефалина и диноρφина D. Следует отметить, что ни мы, ни большинство других исследователей не наблюдали изменения насосной функции изолированного сердца под действием антагонистов ОР. В 2006 г. M.A. Grosse Hartlage [15] опубликовали результаты своих экспериментов на ненаркотизированных собаках с хронически имплантированными катетерами, один из которых был установлен в полость ЛЖ. У собак воспроизводили 10-минутную коронароокклюзию и реперфузию. Внутривенное введение нор-биналторфимина (2,5 мг/кг) перед ишемией способствовало усилению силы сокращений ЛЖ в реперфузионном периоде.

Представленные данные свидетельствуют о том, что антагонисты ОР в экспериментах *in vivo* могут препятствовать возникновению РСДС.

### Заключение

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует, что существуют рецепторы (предположительно  $\kappa_2$ -ОР), активация которых опиоидами усиливает ишемические и реперфузионные повреждения сердца.

Работа подготовлена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям государственный контракт №11.519.11.2016, №11.519.11.2028, РФФИ гранты: 11-04-00467, 11-04-98001, 11-04-98000, 11-04-98004, 12-04-91152. Авторы выражают признательность за техническую помощь Данильченко Н.А., Октопусу М., Хохловой И.С.

### Список литературы

1. **Военнов О.В., Бояринов Г.А.** Применение анальгезии морфином у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца // *Анестезиол. реаниматол.* — 2005. — №3. — С. 57-59.
2. **Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б.** и др. Влияние даларгина и дез-тир-даларгина на функциональное состояние интактного сердца и миокарда подвергнутого воздействию ишемии-реперфузии // *Экспер. и клин. фармакол.* — 2004. — Т. 67, №4. — С. 21-25.
3. **Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Дж.** Роль  $\delta_1$ -опиатных рецепторов в регуляции сократимости изолированного сердца крыс в условиях нормальной оксигенации и ишемии-реперфузии // *Известия АН. Серия биол.* — 2004. — Т. 31, №1. — С. 92-99.
4. **Лишманов А.Ю., Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Платонов А.А.** Роль каппа-опиоидных рецепторов в регуляции устойчивости миокарда к аритмогенному действию ишемии/реперфузии // *Росс. физиол. журн.* — 2006. — Т. 92, №12. — С. 1419-1428.
5. **Маслов Л.Н., Лишманов А.Ю., Буданкова Е.В.** и др. Вклад эндогенной опиоидной системы в регуляцию устойчивости сердца к аритмогенному действию кратковременной ишемии и реперфузии // *Известия РАН. Серия биол.* — 2005. — Т. 32, №4. — С. 453-459.
6. **Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В.** Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического preconditionирования // *Успехи физиол. Наук.* — 2006. — Т. 37, №3. — С. 25-41.
7. **Маслов Л.Н.** Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда // *Сиб. мед. жур. (Томск).* — 2010. — Т. 25, №2. — С. 17-24.
8. **Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю.** и др. Роль опиоидных рецепторов и связанных с ними внутриклеточных сигнальных каскадов в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии // *Кардиоваск. терап. Профилактика.* — 2011. — Т. 10, №6. — С. 200-201.
9. **Платонов А.А., Ласукова Т.В., Маслов Л.Н.** и др. Агонисты опиоидных рецепторов предупреждают появление необратимых повреждений кардиомиоцитов при ишемии — реперфузии изолированного сердца // *Экспер. и клин. фармакол.* — 2004. — Т. 47, №6. — С. 26-29.
10. **Aitchison K.A., Baxter G.F., Awan M.M.** et al. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning // *Basic Res. Cardiol.* — 2000. — Vol. 95, №1. — P. 1-10.
11. **Bergey J.L., Beil M.E.** Antiarrhythmic evaluation of naloxone against acute coronary occlusion-induced arrhythmias in pigs // *Eur. J. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 90, №4. — P. 427-431.
12. **Chen Y.T., Lin C.J., Lee A.Y.** et al. Stereospecific blocking effects of naloxone against hemodynamic compromise and ventricular dysfunction due to myocardial ischemia and reperfusion // *Int. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 50, №2. — P. 125-129.
13. **Chen Z., Li T., Zhang B.** Morphine preconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts // *J. Surg. Res.* — 2008. — Vol. 145, №2. — P. 287-294.
14. **Gross E.R., Gross G.J.** Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 70, №2. — P. 212-221.
15. **Grosse Hartlage M.A., Theisen M.M., Monteiro de Oliveira N.P.** et al.  $\kappa$ -Opioid receptor antagonism improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 103, №4. — P. 822-832.
16. **Heijna M.H., Padt M., Hogenboom F.** et al. Opioid receptor-mediated inhibition of dopamine and acetylcholine release from slices of rat nucleus accumbens, olfactory tubercle and frontal cortex // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 181, №3. — P. 267-278.
17. **Kan M.N., Chen Y.T., Lee A.Y.** Naloxone reversal of ischemic arrhythmia is stereospecific and suggests role of endogenous opioid peptides in ischemic heart disease // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 200, №4. — P. 518-521.
18. **Kazmierki W., Wire W.S., Lui G.K.** et al. Design and synthesis of somatostatin analogues with topographical properties that lead to highly potent and specific  $\mu$  opioid receptor antagonists with greatly reduced binding at somatostatin receptors // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №11. — P. 2170-2177.
19. **Kisin I., Markiewicz W., Birkhahn J.** Effect of large doses of morphine on experimental myocardial ischemia in cats // *Isr. J. Med. Sci.* — 1979. — Vol. 15, №7. — P. 588-591.
20. **Kistner J.R., Miller E.D., Lake C.L., Ross W.T.** Indices of myocardial oxygenation during coronary-artery revascularization in man with morphine versus halothane anesthesia // *Anesthesiology.* — 1979. — Vol. 50, №4. — P. 324-330.
21. **Lahti R.A., Mickelson M.M., McCall J.M., Von Voigtlander P.F.** [ $^3$ H]U-69593 a highly selective ligand for the opioid  $\kappa$  receptor // *Eur. J. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 109, №2. — P. 281-284.
22. **Lee A.Y., Wong T.M.** Naloxone reduces release of creatine kinase in the isolated ischemic rat heart // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1985. — Vol. 179, №2. — P. 219-221.
23. **Lee A.Y.** Stereospecific antiarrhythmic effects of naloxone against myocardial ischaemia and reperfusion in the dog // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 107, №4. — P. 1057-1060.
24. **Lee A.Y., Chen Y.T., Lin C.J.** et al. Beneficial effects of the opiate antagonist naloxone on hemodynamics and ventricular function following coronary artery occlusion and reperfusion in the dog // *Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. China B.* — 1993. — Vol. 17, №1. — P. 29-34.
25. **Markiewicz W., Finberg J.P.M., Lichtig C.** Morphine increases myocardial infarct size in rats // *Anesth. Analg.* — 1982. — Vol. 61, №10. — P. 843-846.
26. **McIntosh M., Kane K., Parratt J.** Effects of selective opioid receptor agonists and antagonists during myocardial ischaemia // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 210, №1. — P. 37-44.
27. **McPherson B.C., Yao Z.** Morphine mimics preconditioning via free radical signals and mitochondrial  $K_{ATP}$  channels in myocytes // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, №2. — P. 290-295.
28. **Miki T., Cohen M.V., Downey J.M.** Opioid receptors contributes to ischemic preconditioning through protein ki-

nase C activation in rabbits // *Mol. Cell. Biochem.* — 1998. — Vol. 186, №1-2. — P. 3-12.

29. **Murphy D.B., Murphy M.B.** Opioid antagonist modulation of ischaemia-induced ventricular arrhythmias: a peripheral mechanism // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33, №1. — P. 122-125.

30. **Peart J.N., Gross G.J.** Exogenous activation of  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart // *Basic Res. Cardiol.* — 2004. — Vol. 99, №1. — P. 29-37.

31. **Portoghese P.S., Garzon-Aburbeh A., Nagase H.** et al. Role of the spacer in conferring kappa opioid receptor selectivity to bivalent ligands related to norbinaltorphimine // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, №4. — P. 1292-1296.

32. **Romano M.A., McNish R., Seymour E.M.** et al. Differential effects of opioid peptides on myocardial ischemic tolerance // *J. Surg. Res.* — 2004a. — Vol. 119, №1. — P. 46-50.

33. **Romano M.A., Seymour E.M., Berry J.A.** et al. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance // *J. Surg. Res.* — 2004b. — Vol. 118, №1. — P. 32-37.

34. **Roques B.P., Gacel G., Dauge V.** et al. Novel approaches in the development of new analgesics // *Neurophysiol. Clin.* — 1990. — Vol. 20, №5. — P. 369-387.

35. **Rothman R.B., Bykov V., Xue B.G.** et al. Interaction of opioid peptides and other drugs with multiple kappa receptors in rat and human brain. Evidence for species differences // *Peptides.* — 1992. — Vol. 13, №5. — P. 977-987.

36. **Sander G.E., Giles T.D.** Elevation of arterial blood pressure in conscious dogs by Des-Tyr<sup>1</sup>-D-Ala<sup>2</sup>-leucine-enkephalinamide // *Biochem. Pharmacol.* — 1982a. — Vol. 31, №16. — P. 2699-2700.

37. **Sander G.E., Giles T.D.** Enkephalin analogs and morphin in the conscious dog: structure-activity relationships // *Peptides.* — 1982b. — Vol. 3, №6. — P. 1017-1021.

38. **Sander G.E., Lowe R.F., Giles T.D.** The effects of barbiturates upon the hemodynamic responses to intravenous methionine-enkephalin in dogs: modulation by the GABA complex // *Peptides.* — 1986. — Vol. 7, №2. — P. 259-265.

39. **Schiller P.W., Weltrowska G., Nguyen T.M.-D.** et al. TIPP[ $\Psi$ ]: a highly potent and stable pseudopeptide  $\delta$  opioid receptor antagonist with extraordinary  $\delta$  selectivity // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №21. — P. 3182-3187.

40. **Sigg D.C., Coles J.A., Oeltgen P.R., Iuzzo P.A.** Role of  $\delta$ -opioid receptor agonists on infarct size reduction in swi-

ne // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, №6. — P. H1953-H1960.

41. **Sitsapesan R., Parratt J.R.** The effects of drugs interacting with opioid receptors on the early ventricular arrhythmias arising from myocardial ischaemia // *Br. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 97, №3. — P. 795-800.

42. **Wang G.Y., Wu S., Pei J.M.** et al.  $\kappa$ - but not  $\delta$ -opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, №1. — P. H384-H391.

43. **Wang T.L., Huang Y.H., Chang H.** Somatostatin analogue mimics acute ischemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 5, №4. — P. 327-332.

44. **Wong T.M., Lee A.Y.** Chronic morphine treatment reduces the incidence of ventricular arrhythmias in the isolated rat heart induced by dynorphin1-13 or myocardial ischemia and reperfusion // *Neurosci. Lett.* — 1987. — Vol. 77, №1. — P. 61-65.

45. **Wong T.M., Lee A.Y., Tai K.K.** Effects of drugs interacting with opioid receptors during normal perfusion or ischemia and reperfusion in the isolated rat heart — an attempt to identify cardiac opioid receptor subtype(s) involved in arrhythmogenesis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1990. — Vol. 22, №10. — P. 1167-1175.

46. **Wu J.-P., Chen Y.-T., Lee A.Y.-S.** Opioids in myocardial ischemia: potentiating effects of dynorphin on ischaemic arrhythmia, bradycardia and cardiogenic shock following coronary artery occlusion in the rat // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14, №9. — P. 1273-1277.

47. **Wu S., Wong M.C., Chen M.** et al. Role of opioid receptors in cardioprotection of cold-restraint stress and morphine // *J. Biomed. Sci.* — 2004. — Vol. 11, №6. — P. 726-731.

48. **Yang C.S., Tsai P.J., Chou S.T.** et al. The role of reactive oxygen species and endogenous opioid peptides in ischemia-induced arrhythmias of isolated rat hearts // *Free Radic. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 18, №3. — P. 593-598.

49. **Zhan Z.Y., Lee A.Y., Wong T.M.** Naloxone blocks the cardiac effects of myocardial ischaemia and reperfusion in the rat isolated heart // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1985. — Vol. 12, №4. — P. 373-378.

Поступила 05.07.12

## Сведения об авторах:

**Маслов Леонид Николаевич** — д.м.н, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

**Барзах Ева Иделевна** — к.м.н., с.н.с. лаборатория экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

**Лишманов Антон Юрьевич** — к.м.н., м.н.с. лаборатория экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

**Горбунов Александр Сергеевич** — м.н.с. лаборатория экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

**Цибульников Сергей Юрьевич** — м.н.с. лаборатория экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

**Семенцов Андрей Сергеевич** — лаборант-исследователь лаборатория экспериментальной кардиологии, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН