

ОБЗОРЫЛ.Н.Маслов*, Ю.Б.Лишманов*, Г.Дж.Гросс**, Дж.Стефано⁺**ФЕНОМЕН ПОВЫШЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЦА К АРИТМОГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ ПРИ АКТИВАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ***НИИ кардиологии ТНЦ Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия; **Медицинский колледж Висконсина, Милуоки, США; ⁺Нейрологический Институт, Олд Уэстбери, Нью-Йорк, США

Рассматриваются механизмы увеличения устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов, способной не только предупредить, но и устранить уже сформировавшуюся электрическую нестабильность миокарда.

Ключевые слова: ишемия миокарда, реперфузия, нарушения ритма сердца, опиоидные пептиды, опиатные рецепторы, антиаритмическое действие, аритмогенный эффект

The mechanisms are considered of increase of heart tolerance to the arrhythmogenic effect of ischemia and reperfusion in the case of activation of peripheral opiate receptors that can not only prevent but also eliminate the existing myocardial electrical instability.

Key words: myocardial ischemia, reperfusion, cardiac arrhythmias, opioid peptides, opiate receptors, antiarrhythmic effect, arrhythmogenic effect.

В 1993 г группа аритмологов опубликовала обзорную статью, в которой попыталась обобщить и проанализировать литературные данные об эндогенных химических медиаторах, способных провоцировать появление желудочковых аритмий в условиях ишемии и реперфузии миокарда [1]. В число «подозреваемых» эндогенных «аритмогенных соединений» попали опиоидные пептиды. Такое заключение М.Дж.Сертис и соавт. [1] сделали на основе публикаций об антиаритмической активности блокатора опиатных рецепторов – налоксона и некоторых других антагонистов указанных рецепторов.

Вместе с тем, авторы обзора отмечали, что существуют работы, в которых показана антиаритмическая активность агонистов опиатных рецепторов [1]. Однако, по мнению М.Дж.Сертис и соавт. [1], антиаритмический эффект опиоидов не связан с активацией этих рецепторов, а является результатом их неспецифического взаимодействия с Na^+ -каналами, что влечет за собой блокаду Na^+ -тока и повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Эти исследователи справедливо заметили, что существует много вопросов, которые на тот момент времени не было ответа [1]. Например, оставалось неизвестным, как влияет ишемия и реперфузия сердца на уровень опиоидных пептидов в миокарде.

Кроме того, в 1993 г. большинство работ, посвященных изучению роли этих рецепторов в аритмогенезе, было выполнено с использованием фармакологических агентов способных «оккупировать» все типы опиатных рецепторов, поэтому проблема нуждалась в дальнейшем более глубоком исследовании. В настоящее время ситуация изменилась. С момента появления обзора М.Дж.Сертис и соавт. [1] было опубликовано много новых работ, посвященных антиаритмическому действию опиоидов. Эти исследования были выполнены с использованием селективных ли-

гандов опиатных рецепторов [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Возникла настоятельная необходимость обобщить и проанализировать эти публикации, что мы и попытались сделать.

Однако прежде, чем перейти к обсуждению литературных данных о роли опиоидной системы в аритмогенезе, необходимо очень коротко охарактеризовать эту систему. Она представлена опиатными рецепторами, опиоидными пептидами, которые являются агонистами этих рецепторов и ферментами, которые осуществляют посттрансляционный синтез опиоидных пептидов из высокомолекулярных предшественников и расщепление этих соединений до аминокислот. В настоящее время установлена молекулярная структура четырех типов опиатных рецепторов: μ (мю), δ (дельта), κ (каппа) и ORL1 (орлоид рецептор like (ORL1-рецептор)) [17, 18]. Эти рецепторы, в свою очередь подразделяются на субтипы, например, δ_1 и δ_2 , κ_1 и κ_2 [17]. Опиатные рецепторы принадлежат к семейству G-белок-сопряженных рецепторов и расположены на внешней поверхности цитолеммы [17, 18]. Через G-белок осуществляется передача сигнала от рецептора к ферментам, осуществляющим синтез внутриклеточных мессенджеров и расположенных на внутренней поверхности цитолеммы, например, аденилатциклазы, фосфолипазы С [17, 18].

Стимуляция опиатных рецепторов приводит к увеличению синтеза NO [19, 20], цГМФ [21, 22, 23], повышению активности протеинкиназы С [24], тирозинкиназы [24], которые, как известно, играют важную роль во внутриклеточной передаче сигнала [25]. Эндогенными агонистами опиатных рецепторов являются опиоидные пептиды: мет- и лей-энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динорфины и ряд других пептидов, а также, так называемый «антиопиоидный пептид – ноцицептин» [17, 18, 26]. Эндоморфины являются селективными лигандами μ -рецепторов

[26], ноцицептин способен взаимодействовать только с ORL1-рецепторами [18]. Другие эндогенные опиоиды не являются селективными агонистами какого-то одного типа опиатных рецепторов, а могут взаимодействовать с несколькими из них [17, 27].

На сарколемме кардиомиоцитов идентифицированы κ_1 и κ_2 рецепторы [29-34]. Есть косвенные данные о существовании кардиальных δ_1 и δ_2 -рецепторов [35]. Пока не ясно есть ли в миокарде μ -рецепторы [34, 36]. Однако эти рецепторы идентифицированы в эндотелиоцитах коронарных сосудов [37, 38]. Плотность опиатных рецепторов в сердечной мышце сопоставима с плотностью этих рецепторов в головном мозге [39, 40]. Более того, установлено, что содержание опиоидных пептидов в ткани миокарда в несколько раз превышает концентрацию этих пептидов в крови [41, 42, 43]. Установлено, что кардиомиоциты синтезируют энкефалины, динорфины, эндорфины [44, 45, 46]. Эти факты позволяют предполагать важную роль опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца.

Антиаритмический эффект опиатов.

Одной из первых статей, авторы которой сообщили об антиаритмической активности опиатов, явилась публикация итальянских исследователей, которые сообщили об антиаритмической активности фентанила [47]. За этой статьей последовала публикация E.Frey и соавт. [48], об антиаритмической активности фентанила при экспериментальном инфаркте. К сожалению, эти эксперименты были выполнены на небольшой группе подопытных животных, что заставляло усомниться в достоверности полученных данных. Далее появилось несколько работ, выполненных под руководством V.Lowm [49, 50, 51]. В них авторам удалось показать, что агонист μ -рецепторов морфин способен повышать порог возникновения желудочковой экстрасистолии у ненаркотизированных собак, находящихся в условиях эмоционального стресса [49]. Однако у животных, находящихся в состоянии функционального покоя, этот эффект препарата воспроизвести не удалось [49]. Другой μ -агонист фентанил увеличивал порог желудочковой фибрилляции у собак при моделировании геморрагического шока [50]. Установлено, что этот препарат предотвращает падение порога желудочковой фибрилляции и при 10 минутной коронароокклюзии у собак [51]. Аналогичный эффект, оказывал другой наркотический анальгетик бупренорфин [1].

Данные, полученные группой V.Lowm, были подтверждены другими исследователями. Так, имеются сообщения об антифибрилляторной активности μ -агонистов фентанила, суфентанила, карфентанила в острую фазу экспериментального инфаркта у собак [52]. Согласно данным E.Frey и соавт. [53], морфин способен предотвратить аритмогенный эффект адреналина у крыс. Результаты исследований D.D.Hansen и соавт. [54] свидетельствуют, что фентанил может предупредить появление интраоперационной фибрилляции желудочков при выполнении кардиохирургических вмешательств. Согласно нашим данным, морфин способен не только предотвращать появле-

ние аритмий, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность, о чем свидетельствует восстановление величины порога желудочковой фибрилляции до нормальных значений у крыс с постинфарктным кардиосклерозом через 15 мин после инъекции этого алкалоида [5].

Сообщают об антиаритмическом эффекте наркотического анальгетика мептазинола при коронароокклюзии у крыс [55]. Вместе с тем, следует отметить, что не всем исследователям удалось обнаружить антиаритмический эффект опиатов. Так, согласно данным K.Addicks и соавт. [56], морфин не влиял на частоту и характер ишемических аритмий у крыс при 60-минутной коронароокклюзии.

Таким образом, в клинических наблюдениях [54] и практически во всех работах, выполненных на различных подопытных животных [5, 49, 50, 51, 52, 53, 55], удалось обнаружить антиаритмический эффект опиатов. Исключением является исследование K.Addicks и соавт. [56], которым не было обнаружено антиаритмическое действие морфина. Однако эти авторы, в отличие от других аритмологов, использовали чрезвычайно высокую дозу морфина (10 мг/кг) [56]. Инъекция столь высокой дозы алкалоида в условиях инфаркта миокарда ведет к увеличению концентрации норадреналина в плазме крови [56]. Норадреналин, как известно, обладает аритмогенной активностью [1], что, по всей видимости, «сводит на нет» собственное антиаритмическое действие морфина. Увеличение уровня катехоламинов в крови, скорее всего, связано с активацией симпатoadреналовой системы в ответ на стимуляцию центральных μ -рецепторов [57].

Результаты этих работ свидетельствуют о том, что опиаты способны увеличивать толерантность миокарда к различным аритмогенным воздействиям. Данный факт может свидетельствовать о том, что механизм антиаритмического действия опиоидов, очевидно, не сводится только к блокаде какого-то одного ионного канала. По всей видимости, в основе антиаритмического действия этих соединения лежит их способность ингибировать активность аденилатциклазы [17] и активировать АТФ-зависимые K^+ -каналы в митохондриях [2, 7, 12, 83], о чем речь пойдет в заключительной части обзора. Кроме того, морфин способен не только предупреждать появление аритмий, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца [6].

Вместе с тем, мы хотели обратить внимание читателя, что во всех вышеперечисленных публикациях речь идет только о желудочковых аритмиях. Нельзя исключить возможности того, что в определенной ситуации опиаты могут провоцировать появление фибрилляции предсердий, поскольку это нарушение сердечного ритма, часто связано с повышением тонической активности n.vagus [58]. Между тем, хорошо известно, что опиоиды в условиях стимуляции блуждающего нерва проявляют ваголитические свойства [59, 60], и, следовательно, могут способствовать подавлению наджелудочковых тахикардий. Действительно, недавно было показано, что внутривен-

ное болюсное введение мет-энкефалина (30 мкг/кг) не только предупреждает появление вагусной брадикардии, но и снижает продолжительность фибрилляции предсердий, вызванной сочетанной электростимуляцией *n. vagus* и правого предсердия [60].

Вместе с тем, все вышеперечисленные работы не дают ясного ответа на два вопроса. С активацией какого типа опиатных рецепторов связан антиаритмический эффект опиатов? Где в организме локализованы опиатные рецепторы, активация которых обеспечивает повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям?

Как мы уже говорили выше, существуют несколько типов опиатных рецепторов. Принято считать, что морфин является μ -агонистом [27]. Вместе с тем, существуют данные о том, что этот алкалоид способен взаимодействовать с δ -рецепторами [61, 62, 63], поэтому к любым утверждениям о том, что эффект морфина связан с активацией только μ -рецепторов следует относиться весьма осторожно. Недавно удалось установить, что кардиопротекторный эффект морфина (0,3 мг/кг внутривенно) связан с «оккупацией» δ -рецепторов [64]. Следует отметить, что именно в этой и более высоких дозах морфин оказывал антиаритмическое действие [6, 49, 53], поэтому есть основание полагать, что опиатергическое повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям может быть результатом стимуляции δ -рецепторов. Если это действительно так, то воздействие на δ -рецепторы может оказаться новым подходом к профилактике и терапии аритмий, поскольку δ -агонисты в отличие от опиатов не вызывают наркотической зависимости [65].

Известно, что наркотические алкалоиды могут легко проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать ядра вагуса, расположенные в продолговатом мозге, что ведет к повышению тонической активности *n. vagus* [27]. В то же время, известно, что повышение тонической активности вагуса способствует ослаблению аритмогенного эффекта коронароокклюзии [66], поэтому многие исследователи а priori связывают антиаритмический эффект опиатов с активацией центральных опиатных рецепторов, локализованных в ядрах вагуса, и, соответственно, с ваготонией [48, 49, 51, 53].

Вместе с тем, существуют данные о том, что кардиоваскулярное действие опиатов может быть результатом активации не только центральных μ -рецепторов, но и следствием активации периферических опиатных рецепторов, локализованных на афферентных окончаниях *n. vagus*, в легочных сосудах и миокарде [51, 67, 68]. Стимуляция этих рецепторов может обеспечивать усиление биоэлектрической активности афферентных волокон вагуса, иннервирующих сердце [67, 68], что, как известно, способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию острой ишемии [66]. Кроме того, «оккупация» периферических «вагусных» опиатных рецепторов агонистами может способствовать снижению тонуса симпатических нервов, иннервирующих сердце, что также обеспечивает повышение электрической стабиль-

ности сердца [50]. Следовательно, избирательная активация периферических рецепторов морфинового типа может оказаться новым способом профилактики желудочковых аритмий, который исключает формирование наркотической зависимости, связанной с активацией центральных μ -рецепторов [27].

Для того, чтобы проверить эту возможность мы решили воспользоваться пептидными агонистами опиатных рецепторов, большинство из которых неспособно проникать через гематоэнцефалический барьер в дозах менее 0,5 мг/кг внутривенно [69–73]. Уже первые эксперименты оказались весьма обнадеживающими. Оказалось, что внутривенная инъекция смешанного агониста μ - и δ -рецепторов Δ -Ala²,Leu⁵,Arg⁶-энкефалина (даларгина) в дозе 0,1 мг/кг способна эффективно предупреждать желудочковые аритмии, вызванные 15-минутной коронароокклюзией у наркотизированных крыс [22, 42, 74, 75]. Аналогичный результат был отмечен в экспериментах на кошках, которым даларгин вводили внутривенно в дозе 0,01 мг/кг [76]. Такой же эффект оказывал даларгин (0,1 мг/кг) при внутривенном введении собакам за 5 мин до перевязки коронарной артерии [77]. Оказалось, что даларгин способен предупреждать не только ишемические, но и реперфузионные аритмии [12, 77]. Однако этот опиоидный пептид был неэффективен, если его вводили после перевязки коронарной артерии [77].

В то же время, согласно нашим данным, даларгин предотвращал появление реперфузионных аритмий даже в том случае, когда его вводили за 2 минуты до снятия лигатуры с коронарной артерии [11]. Кроме того, даларгин оказался способным не только предупреждать аритмии, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца. Так, внутривенное введение этого опиоида вызывало достоверное увеличение порога желудочковой фибрилляции у крыс с постинфарктным кардиосклерозом [6]. Антиаритмический эффект данного опиоида исследователи объясняют прямым действием на миокард, поскольку добавление даларгина в перфузионный раствор изолированного сердца повышает резистентность миокарда к аритмогенному воздействию гипонатриевой перфузии [77]. Следовательно, есть основания полагать, что антиаритмический эффект даларгина связан с активацией кардиальных опиатных рецепторов. В пользу подобной точки зрения говорят литературные данные о низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера для даларгина [69, 78].

Так, согласно данным В.М.Полонского и соавт. [69], даларгин проникает в головной мозг только при системном введении в дозе более 0,5 мг/кг. По результатам исследований группы проф. Д.А.Харкевича [78], этот пептид проникает через гематоэнцефалический барьер только при внутривенном введении в дозе выше 20 мг/кг.

Вместе с тем, оставалось не известным с активацией какого типа опиатных рецепторов связано антиаритмическое действие даларгина, поскольку этот пептид проявляет практически равное средство

к μ - и δ -рецепторам [79]. Ответить на подобный вопрос можно было только, используя селективные лиганды опиатных рецепторов.

Повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при стимуляции периферических μ -опиатных рецепторов.

Идеальными «фармакологическими инструментами» для изучения периферических опиатных рецепторов являются пептидные агонисты μ -рецепторов DAMGO и DALDA [71, 72, 73]. Они, подобно даларгину, практически не способны проникать через гематоэнцефалический барьер [71, 72, 73], но, в отличие от последнего, обладают высокой селективностью в отношении μ -рецепторов [73]. Нами было установлено, что внутривенная инъекция DAMGO или DALDA в дозе 0,1 мг/кг предупреждает появление ишемических и реперфузионных аритмий у крыс [3, 7, 9]. Кроме того, было обнаружено, что антиаритмический эффект DALDA носит доза-зависимый характер с ED_{50} равной 45 мкг/кг [9]. Следовательно, по своей антиаритмической активности этот пептид превосходит большинство антиаритмических препаратов, применяемых в клинике.

Вместе с тем, мы не склонны утверждать, что в реальной клинической ситуации опиоиды обязательно окажутся более эффективными, чем другие антиаритмические препараты, поскольку нередко многие фармакологические препараты, хорошо зарекомендовавшие себя в эксперименте, оказываются малоэффективны в клинике. Для подобного утверждения необходимы клинические испытания пептидных агонистов опиатных рецепторов у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Действительно столь выраженное антиаритмическое действие пептидные μ -агонисты проявляют только в том случае, если их вводят перед перевязкой коронарной артерии [3, 7]. Инъекция этих фармакологических агентов после 8-минутной коронароокклюзии за две минуты до возобновления коронарного кровотока не оказывала эффекта на частоту и характер реперфузионных аритмий [3, 7]. Следовательно, в основе антиаритмического влияния μ -агонистов лежит способность этих препаратов повышать толерантность сердца к ишемическим повреждениям и тем самым ослаблять реоксигенационные нарушения электрофизиологических процессов в миокарде. Полагают, что аналогичным действием обладают активаторы АТФ-зависимых K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов), которые, по мнению некоторых исследователей, способны предупреждать появление ишемических повреждений кардиомиоцитов и тем самым ослаблять аритмогенный эффект реперфузии [2, 3, 24].

Результаты сходные с нашими данными были получены группой аритмологов, возглавляемых проф. С.Д. Михайловой. В экспериментах на наркотизированных кошках этим исследователям удалось обнаружить антиаритмический эффект DAMGO при 15-минутной коронароокклюзии [13, 14, 15].

В дальнейшем мы попытались выяснить локализацию рецепторов, активация которых повышает

резистентность сердца к аритмогенному влиянию ишемии и реперфузии. Нами было установлено, что метилналлоксон и селективный ингибитор μ -рецепторов СТАР полностью устраняют защитное влияние DAMGO и DALDA на сердце [3, 7]. Метилналлоксон, как известно, практически не способен проникать через гематоэнцефалический барьер [81, 82] и, поэтому есть основания утверждать, что повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии в ответ на внутривенное введение DAMGO и DALDA связано с активацией периферических μ -опиатных рецепторов.

Повышение толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии в ответ на стимуляцию периферических δ -опиатных рецепторов.

Как мы отмечали выше, даларгин способен активировать не только μ -, но и δ -опиатные рецепторы [79]. Оставалось выяснить, как скажется активация δ -рецепторов на характере ишемических и реперфузионных аритмий. Оказалось, что внутривенное введение непептидного δ_1 -агониста TAN-67 или инъекция пептидного δ_1 -агониста DPDPE за 15 мин до коронароокклюзии повышает устойчивость сердца к аритмогенному воздействию ишемии и реперфузии [11, 12, 83]. Интересно отметить, что DPDPE оказывает антиаритмический эффект не только в том случае, когда этот пептид вводят перед лигированием коронарной артерии, но и в том случае, если его применяют непосредственно перед восстановлением коронарного кровотока, когда ишемическое повреждение сердца уже произошло [11, 12, 83].

Такой же эффект оказывает смешанный агонист μ - и δ -опиатных рецепторов даларгин [12]. Кроме того, «оккупация» δ_1 -рецепторов агонистом не только предупреждает появление аритмий, но и устраняет уже сформировавшуюся электрическую нестабильность при постинфарктном кардиосклерозе [83]. Следовательно, активация δ_1 -рецепторов способна предупреждать появление не только окклюзионных аритмий, но и увеличивать толерантность сердца к аритмогенному действию реперфузии, а также устранять электрическую нестабильность сердца. Последние два факта особенно важны, если говорить о перспективах практического использования опиоидов в клинике, например, для купирования аритмий при постинфарктном кардиосклерозе, для профилактики реперфузионных аритмий, очень часто возникающих после успешно выполненного тромболитика при остром инфаркте миокарда [84]. Разумеется, речь может идти о подобном использовании опиоидов только после клинической апробации этих препаратов.

Повышение устойчивости сердца к аритмогенному влиянию ишемии и реперфузии после инъекции DPDPE связано с активацией периферических δ_1 -рецепторов. В пользу подобного утверждения говорят результаты наших собственных исследований. Оказалось, что предварительное внутривенное введение псевдопептидных δ -антагонистов ICI 174,864 в дозе 2,5 мг/кг [11] и TIPP(y) в дозе 0,5 мг/кг [12] или блокатора опиатных рецепторов метилналлоксон

на, не проникающего через гематоэнцефалический барьер [81], полностью устраняет антиаритмический эффект DPDPE [11, 12].

Наряду с δ_1 -рецепторами в организме присутствует еще один субтип δ -опиатных рецепторов - δ_2 [17]. Согласно результатам наших исследований, предварительное внутривенное введение наркотизированным хлоралозой крысам селективного δ_2 -агониста DSLET (0,5 мг/кг) не влияло на характер и частоту ишемических и реперфузионных аритмий [11, 12]. Вместе с тем, результаты исследований группы проф. С.Д. Михайловой показывают, что тот же DSLET в дозе 0,02 мг/кг способен предупреждать появление нарушений ритма сердца у наркотизированных нембутлом кошек при 15-минутной коронароокклюзии [14, 15].

Трудно сказать, в чем кроется причина столь радикальных различий между результатами наших исследований [11, 12] и итогами работы С.Д. Михайловой и соавт. [13, 14]. Вполне возможно, что это может быть связано с видовыми различиями, разным типом использованных наркотических средств и даже различными дозировками пептидного селективного δ_2 -агониста. Казалось бы, применение более высокой дозы препарата (в нашем случае 0,5 мг/кг DSLET) может служить гарантией более выраженного антиаритмического эффекта. Однако эксперименты, выполненные на изолированном сердце свидетельствуют о том, что пептидные δ -агонисты оказывают более выраженный кардиопротекторный эффект при использовании в малых концентрациях [85]. Подобный, на первый взгляд, парадоксальный результат может быть следствием появления у пептидов неспецифических эффектов по мере увеличения дозы. Таким образом, вопрос о роли δ_2 -рецепторов в аритмогенезе остается открытым.

Периферические κ - и ORL1-рецепторы регулируют резистентность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии?

Литературные данные о роли κ -опиатных рецепторов в аритмогенезе носят противоречивый характер. Сам факт наличия антиаритмических свойств у агонистов κ -рецепторов ни у кого не вызывает сомнения [1, 5, 6, 8, 14, 16, 86, 87, 88, 89]. Однако авторы расходятся в вопросе о рецепторной природе антиаритмического действия этих опиоидов. Одни исследователи полагают, что антиаритмический эффект κ -агонистов связан с активацией опиатных рецепторов [5, 6, 9, 14, 16], другие – что данный эффект является результатом блокады Na^+ - или K^+ -каналов [1, 86, 87, 88, 89]. Первые публикации об антиаритмической активности κ -агонистов появились в 1992 г, когда было обнаружено, что селективный κ -агонист U-50488 в дозе 7,5 мг/кг внутривенно повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию 30-минутной коронароокклюзии, а в дозе 0,1 мг/кг этот опиоид не оказывал подобного эффекта [86].

Предварительное введение налоксона в дозе 2,5 мг/кг не влияло на U-50488-индуцированное увеличение толерантности сердца к аритмогенному влиянию ишемии, поэтому авторы пришли к заключению о том,

что защитный эффект данного опиоида не связан с активацией κ -рецепторов [86]. Исследователи предположили, что антиаритмический эффект U-50488 является результатом блокады Na^+ -каналов, поскольку после инъекции этого препарата отмечается брадикардия и удлинение комплекса QRS [86], то есть эффекты, типичные для антиаритмических соединений I-класса [90, 91]. Однако подобная однозначная трактовка результатов данной работы у нас вызывает сомнения, поскольку М.К. Pugsley и соавт. отмечают, что сам налоксон оказывает выраженное антиаритмическое действие [86]. Эти же исследователи обнаружили, что U-50488 способен увеличивать порог фибрилляции желудочков у интактных крыс [87]. В следующей работе М.К. Pugsley и соавт. [88] попытались сопоставить антиаритмические свойства κ -агониста PD 129290 и его R,R(+)-энантиомера, обладающего низким сродством к опиатным рецепторам.

Оказалось, что оба изомера повышают резистентность миокарда к аритмогенному действию 30-минутной коронароокклюзии [88]. Поскольку налоксон в дозе 2,5 мг/кг не устранял этот эффект, авторы и пришли к выводу, что антиаритмическое действие обоих стереоизомеров не связано с активацией опиатных рецепторов [88]. Кроме того, оба препарата увеличивали продолжительность комплекса QRS, а в опытах на изолированных кардиомиоцитах ингибировали Na^+ -ток, что дало основание канадским аритмологам предположить, что антиаритмические свойства использованных ими опиоидов связаны с неспецифической блокадой Na^+ -каналов [88]. В 1994 г, выполняя эксперименты на изолированных кардиомиоцитах, те же исследователи обнаружили, что U-50488 и PD 129290 ингибируют Na^+ - и K^+ -ток, причем этот эффект не зависел от присутствия в среде инкубации антагонистов опиатных рецепторов налоксона или MR2266 [88, 89]. Анализируя полученные данные, авторы пришли к выводу о том, что антиаритмические свойства κ -агонистов не связаны с активацией опиатных рецепторов, а являются результатом неспецифической блокады Na^+ - и K^+ -каналов [88, 89].

Казалось бы, вопрос о роли κ -рецепторов в аритмогенезе можно считать закрытым. Однако выполняя эксперименты с κ_1 -агонистом спирадолином и κ_2 -агонистом (-)-бремазоцином, мы обнаружили, что оба опиоида предупреждают появление адреналин-индуцированных аритмий [6, 8]. Спирадолин не только предупреждал возникновение аритмий, но и устранял уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе, о чем свидетельствовало увеличение порога желудочковой фибрилляции [5]. Предварительное введение селективного блокатора κ -рецепторов нор-биналторфимина полностью устраняло антиаритмический эффект спирадолина и бремсазоцина [6, 8]. Инъекция одного нор-биналторфимина не оказывала эффекта на частоту и характер адреналиновых аритмий [6, 8]. Кроме того, мы обнаружили, что κ -антагонист MR2266 (5 мг/кг внутривенно), который использовали канадские коллеги также обладает антиаритмической активностью [6].

Данный факт позволил нам предположить, что умозаключение М.К. Pugsley и соавт. о том, что κ -рецепторы не участвуют в аритмогенезе, является преждевременным [86, 87, 88, 89]. Выполняя эксперименты с (+)-бремсазоцином, который, как известно, обладает низким сродством к опиатным рецепторам [92], мы обнаружили, что этот препарат не проявляет антиаритмической активности [6]. Мы решили продолжить исследования, используя энантиомеры (\pm)-U-50488, которые различаются по сродству к κ_1 -рецепторам [93]. Оказалось, что (-)-trans-(1S,2S)-U-50488, обладающий высокой аффинностью к данным рецепторам [93] и (+)-trans-(1R,2R)-U-50488, проявляющий низкий аффинитет по отношению к κ -рецепторам [93], способны примерно в равной степени увеличивать устойчивость миокарда к аритмогенному действию адреналина [10, 94]. Данный факт, казалось бы, полностью согласуется с утверждением М.К. Pugsley и соавт. [89] о том, антиаритмический эффект κ -агонистов не связан с активацией опиатных рецепторов, а является результатом блокады Na^+ - и K^+ -каналов.

Однако мы обнаружили, что антиаритмическое влияние на миокард обоих изомеров U-50488 полностью устраняется κ -антагонистом нор-биналторфимин [10, 94]. Следовательно, оба препарата увеличивают толерантность сердца к патогенному действию адреналина за счет активации κ_1 -опиатных рецепторов. В условиях моделирования 10-минутной коронароокклюзии и последующей 10-минутной реперфузии (-)-trans-(1S,2S)-U-50488 проявлял выраженный антиаритмический эффект, в то время как его R,R(+)-изомер с низким сродством к κ_1 -опиатных рецепторам не оказывал подобного эффекта [10, 94]. Кроме того, недавно было обнаружено, что пептидный агонист κ -рецепторов динорфин A(1-13) также оказывает антиаритмический эффект у кошек при 15-минутном лигировании коронарной артерии [14, 16].

Сопоставление этих фактов убеждает нас в том, что активация κ_1 - и κ_2 -опиатных рецепторов повышает толерантность сердца к аритмогенному действию кратковременной ишемии и реперфузии. Предстояло найти ответ на вопрос о том, где в организме локализованы эти рецепторы. В своей работе мы использовали κ -агонисты, которые, как известно, способны проникать через гематоэнцефалический барьер [95, 96], тем не менее мы склонны полагать, что антиаритмический эффект этих соединений связан с активацией именно периферических κ_1 -рецепторов. Основанием для подобного утверждения служат результаты наших собственных исследований. Оказалось, что κ -агонисты при интрацеребровентрикулярном введении оказывают проаритмогенный эффект, связанный с активацией центральных опиатных рецепторов [4].

Логично предположить, что антиаритмическое действие этих же опиоидов при внутривенном введении связано с активацией рецепторов, локализованных в периферических органах и тканях. Дополнительным аргументом в пользу подобного утверждения могут служить исследования группы проф. С.Д. Михайловой [14, 16]. Этим автором удалось обнаружить, что пеп-

тидный κ -агонист динорфин оказывает антиаритмический эффект при внутривенном введении [14, 16]. Между тем, хорошо известно, что гематоэнцефалический барьер практически не проницаем для опиоидных пептидов, применяемых в дозах менее 0,5 мг/кг [69, 61, 72, 73, 78]. Следовательно, есть веские основания утверждать, что активация именно периферических κ_1 - и κ_2 -рецепторов повышает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Как же в таком случае объяснить выводы М.К. Pugsley и соавт. [89] о том, что антиаритмическое влияние κ -агонистов на миокард не связано с «оккупацией» опиатных рецепторов, а является результатом блокады Na^+ - и K^+ -каналов?

Следует отметить, что эти исследователи в своей работе использовали высокие дозировки и концентрации опиоидов [86, 87, 88, 89]. Это, по-видимому, явилось причиной их неспецифического взаимодействия с названными каналами. Кроме того, эти авторы использовали высокие дозировки налоксона, в которых он, по их собственному утверждению, способен оказывать антиаритмический эффект [86, 87, 88], что нам представляется не вполне корректным. Результаты наших исследований свидетельствуют, что другой ингибитор κ -рецепторов MR2266, который использовали канадские аритмологи [87, 88], также обладает антиаритмической активностью [6]. Следовательно, утверждение М.К. Pugsley и соавт. о том, что κ -рецепторы не участвуют в аритмогенезе является недостаточно убедительным [86, 87, 88, 89]. В отличие от канадских коллег, мы применяли κ -антагонист нор-биналторфимин, который не обладал антиаритмическими свойствами, поэтому вывод о том, что активация периферических κ -рецепторов обеспечивает повышение толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии, представляется нам более обоснованным.

Ситуация с некоторыми стереоизомерами κ -агонистов напоминает хорошо известную ситуацию с β -адреноблокатором соталолом. Общеизвестно, что антиаритмический эффект D-соталолола связан с блокадой потенциал-зависимых K^+ -каналов, в то время как антиаритмическое действие L-соталолола является следствием блокады β -адренорецепторов, сопряженных с аденилатциклазой. В этой связи следует отметить, что L-изомеры κ -агонистов также ингибируют аденилатциклазу [17], следовательно, их антиаритмическое действие может быть результатом угнетения синтеза цАМФ. В то время, как антиаритмическое действие D-изомеров κ -агонистов может быть следствием угнетения K^+ -тока в кардиомиоцитах.

Молекулярная структура κ -рецепторов весьма похожа на строение недавно идентифицированного рецептора, названного «opioid receptor like» (ORL1) [18]. Эндогенным агонистом этого рецептора является полипептид ноцицептин [18]. Основываясь на сходстве κ - и ORL1-рецепторов, мы предположили, что активация последних также может увеличивать устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям. Оказалось, что ноцицептин способен оказывать выраженный антиаритмический эффект на модели ахо-

нитинового аритмий, но не изменяет устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина и CaCl_2 [97, 98, 99].

Между тем, принято считать, что аритмогенный эффект аконитина связан с нарушением инактивации быстрых Na^+ -каналов [100], поэтому наиболее выраженный антиаритмический эффект при моделировании аконитиновых аритмий оказывают блокаторы Na^+ -каналов [80]. Кроме того, достаточно распространена точка зрения о том, что антиаритмическое действие этих препаратов в первые 10 мин ишемии связано с угнетением Na^+ -тока в кардиомиоцитах [101, 102]. Основываясь на этих фактах, мы предположили, что ноцицептин также будет увеличивать толерантность сердца к аритмогенному действию 10-минутной коронароокклюзии. Однако нам не удалось обнаружить антиаритмического эффекта у этого пептида ни при перевязке коронарной артерии, ни при последующем возобновлении коронарного кровотока у крыс [97]. Следовательно, пока нет оснований утверждать, что ORL1-рецепторы играют существенную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных аритмий.

Аритмогенный эффект опиоидов.

Известно, что все антиаритмические препараты способны в той или иной мере оказывать аритмогенный эффект [90, 91, 101, 102], поэтому было бы логичным предположить, что опиоиды также могут провоцировать появление нарушений сердечного ритма. Действительно, в экспериментах выполненных на изолированном сердце крысы было показано, что добавление в перфузионный раствор к-агониста динорфина A(1-13) может способствовать появлению желудочковых экстрасистол, пароксизмальной предсердной тахикардии и фибрилляции предсердий [103]. Перфузия изолированного сердца раствором, содержащим смешанный агонист μ -, δ - и ϵ -опиатных рецепторов β -эндорфин, обеспечивала появление наджелудочковых нарушений сердечного ритма, но не провоцировала желудочковые аритмии [104]. В наших экспериментах, выполненных на изолированном сердце было установлено, что μ -агонист DAMGO и δ_2 -агонист DSLET могут вызывать единичные желудочковые экстрасистолы [105]. В то же время, δ -агонист DPDPE был неспособен индуцировать появление желудочковых аритмий *in vitro* [12, 106].

Аритмогенный эффект опиоидов наши китайские коллеги связывают с активацией сарколеммальных к-рецепторов, поскольку наибольшей аритмогенной активностью, согласно их данным, обладает κ_1 -агонист U-50488 [106]. По их мнению, в основе аритмогенного эффекта κ_1 -агонистов лежит способность этих соединений вызывать инозитолтрифосфат-зависимую мобилизацию кальция из саркоплазматического ретикула, что ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в миоплазме и может способствовать появлению желудочковых экстрасистол [32]. В то же время, подобная опиатергическая мобилизация Ca^{2+} , согласно данным C. Ventura и соавт., может вызвать истощению запасов внутриклеточного кальция [31], что, как известно, обеспечивает толерантность изолиро-

ванного сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии [107].

Поэтому можно предположить, что активация к-рецепторов с одной стороны может провоцировать появление единичных желудочковых экстрасистол, а с другой стороны предотвратить возникновение реперфузионной желудочковой тахикардии и фибрилляции, как мы отмечали *in vivo* [10, 94]. Следует отметить, что ни мы, ни другие исследователи в экспериментах *in vivo* не обнаружили аритмогенный эффект опиоидов. Подобные свойства опиоиды проявляли только в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце при добавлении в перфузионный раствор в очень больших концентрациях [12, 103, 104, 105, 106]. Вместе с тем, нельзя исключить возможность того, что агонисты опиатных рецепторов *in vivo* могут провоцировать появление наджелудочковых нарушений сердечного ритма, поскольку в экспериментах *in vitro* опиоидные пептиды могут легко индуцировать возникновение таких тяжелых суправентрикулярных аритмий как пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий [103, 104].

Механизмы опиатергического повышения толерантности сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии.

Общепринятой концепции о механизмах антиаритмического действия опиоидов в настоящее время не существует. По мнению некоторых исследователей, антиаритмическое действие опиоидов не связано с активацией опиатных рецепторов [1, 86, 87, 88, 89]. Однако мы и ряд других авторов полагаем, что активация этих рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 49, 50, 51, 52]. Анализ литературных данных позволяет предложить, по меньшей мере, шесть возможных механизмов антиаритмического действия агонистов опиатных рецепторов: (1) ослабление адренергического влияния на миокард; (2) повышение тонической активности вагуса; (3) снижение активности аденилатциклазы; (4) усиление синтеза NO; (5) уменьшение ишемической и реперфузионной перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция; (6) активация АТФ-чувствительных K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов). Следует еще раз подчеркнуть, что в данном обзоре речь идет об устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии в ответ на стимуляцию периферических опиатных рецепторов.

Между тем, существует ряд публикаций о том, что активация центральных опиатных рецепторов также способствует увеличению электрической стабильности сердца [124, 125]. Однако в настоящем обзоре мы намеренно ограничились обсуждением роли в аритмогенезе только периферических рецепторов. Попытаемся кратко изложить современные представления о механизме антиаритмического действия опиоидов.

Ослабление адренергического влияния на миокард и повышение тонической активности вагуса. Известно, что кардиоваскулярные эффекты

опиоидов при внутривенном введении связаны с активацией опиатных рецепторов, локализованных на периферических афферентных терминалах вагуса [67, 68]. Активация указанных рецепторов может вести к изменению функционального состояния вегетативной нервной системы, а именно, к супрессии активности ее симпатического звена и повышению тонуса *n. vagus* [67, 68]. С подобным изменением состояния вегетативной нервной системы многие исследователи связывают антиаритмический эффект опиоидов [13, 14, 15, 16, 48, 49, 50, 51, 53, 76].

Подобная точка зрения базируется на общеизвестном факте о том, что ослабление адренергического влияния на миокард обеспечивает повышение электрической стабильности сердца. Повышение тонической активности вагуса или активация М-холинорецепторов также снижает вероятность появления желудочковых аритмий, возникающих во время перерыва коронарной артерии и в период возобновления коронарного кровотока [66]. Исходя из сказанного, гипотеза о том, что опиатергическое повышение резистентности сердца к аритмогенному влиянию ишемии и реперфузии связано с ваготонией и ослаблением адренергического влияния на миокард кажется вполне убедительной. Эта гипотеза подтверждается данными ряда авторов о том, что антиаритмическое действие агонистов опиатных рецепторов исчезает или ослабляется после ваготомии, блокады М-холинорецепторов атропином или перерезки симпатических нервов, иннервирующих сердце [13, 14, 15, 16, 48, 49, 50, 51, 53, 76].

В то же время, согласно нашим данным, антиаритмический эффект опиоидов сохраняется в условиях блокады вегетативных ганглиев гексаметонием и/или после инъекции атропина [6, 9, 8, 108, 109, 110]. Кроме того, антиаритмическое действие опиоидов проявляется и в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце [105, 111], что позволяет усомниться в определяющей роли вегетативной нервной системы в реализации опиатергического повышения устойчивости сердца к аритмогенным факторам.

Вместе с тем, имеющиеся в нашем распоряжении данные пока не позволяют полностью исключить возможность того, что антиаритмический эффект опиоидных пептидов связан с активацией пресинаптических опиатных рецепторов, расположенных на симпатических нервных терминалах, иннервирующих миокард [112, 113]. Активация этих рецепторов обеспечивает снижение выброса норадреналина из этих нервных окончаний [112, 113], а мобилизация катехоламинов, как известно, играет решающую роль в возникновении реперфузионных аритмий, которые моделируют на изолированном сердце [114]. Основываясь на приведенных литературных данных, мы полагаем, что вопрос о роли вегетативной нервной системы в обеспечении антиаритмического действия опиоидов требует более детального и всестороннего изучения.

Снижение активности аденилатциклазы. В качестве альтернативного объяснения антиаритми-

ческого действия опиоидов можно предложить активацию опиатных рецепторов, расположенных непосредственно на сарколемме кардиомиоцитов и сопряженных через $G_{i/o}$ -белки с аденилатциклазой [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Активация кардиальных δ -рецепторов ведет к ингибированию активности аденилатциклазы, особенно заметному в условиях стимуляции β -адренорецепторов катехоламинами [115]. Подобный эффект, по-видимому, лежит в основе обнаруженного нами даларгин-индуцированного снижения уровня цАМФ в миокарде в условиях коронароокклюзии [22, 23]. Известно, что избыточная продукция цАМФ во время ишемии и реперфузии сердца способствует появлению фибрилляции желудочков [1, 126]. Со снижением активности аденилатциклазы связывают антиаритмический эффект β -адреноблокаторов [1, 126]. Результаты наших экспериментов свидетельствуют, что стимуляция μ -, δ_1 - и κ -рецепторов приводит к увеличению толерантности сердца к аритмогенному действию стимулятора аденилатциклазы адреналина [6, 8, 9, 11, 94]. Сопоставление этих фактов позволяет полагать, что снижение синтеза цАМФ в кардиомиоцитах может лежать в основе опиатергического повышения электрической стабильности сердца в условиях коронароокклюзии и реперфузии.

Усиление синтеза NO. Циклический АМФ не является единственным внутриклеточным мессенджером, который модулирует устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Нами было показано, что внутривенное введение даларгина за 15 мин до коронароокклюзии способствует увеличению уровня цГМФ, как в зоне ишемии, так и в неишемизированном миокарде *in vivo* [22, 23]. Аналогичный эффект оказывают опиоидные пептиды *in vitro* при добавлении в раствор, которым перфузируют изолированное сердце в условиях нормальной оксигенации [21]. Между тем, известно, что увеличение синтеза цГМФ во многих случаях является результатом активации гуанилатциклазы оксидом азота [25, 116, 117]. В работе R.Pabla и M.J.Curtis [118] было показано, что усиление продукции NO обеспечивает повышение толерантности миокарда к аритмогенному действию реперфузии. Кроме того, было установлено, что морфин способен усиливать образование NO в изолированных эндотелиоцитах и препаратах сердца человека [19, 20]. Сопоставляя эти факты, представляется уместным предположить, что антиаритмическое действие опиоидов может быть результатом усиления синтеза NO в миокарде.

Уменьшение ишемической и реперфузионной перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция. Важную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных аритмий играет перегрузка миоплазмы кардиомиоцитов ионами кальция [126]. Общеизвестно, что в условиях ишемии снижается синтез АТФ, тем самым нарушается работа ионных насосов, удаляющих Na^+ и Ca^{2+} из цитоплазмы клеток сердца и возникает увеличение миоплазмы концентрации ионов кальция $[Ca^{2+}]_i$ и натрия $[Na^+]_i$. Кроме того, во время ишемии происходит усиленный гидролиз АТФ, накопление фосфорной кислоты, лактата, пирувата, что

ведет к увеличению концентрации протонов $[H^+]_i$ в цитоплазме клеток. Во время реперфузии Ca^{2+} -перегрузка еще более усиливается [126]. Полагают, что усиление Ca^{2+} -перегрузки во время реоксигенации связано с усилением обмена Na^+/H^+ , что влечет за собой восстановление нейтральной рН миоплазмы, увеличение $[Na^+]_i$, повышение интенсивности Na^+/Ca^{2+} обмена, и как следствие, к избыточному поступлению Ca^{2+} из внеклеточной среды в обмен на внутриклеточный Na^+ [127]. Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция обеспечивает появление ранних и задержанных постдеполяризаций, что ведет к появлению триггерной активности во время ишемии и реперфузии [127], поэтому фармакологические воздействия обеспечивающие ослабление Ca^{2+} -перегрузки способствуют снижению частоты возникновения ишемических и реперфузионных аритмий.

Полагают, что антиаритмический эффект антагонистов кальция связан с ингибированием поступления Ca^{2+} по каналам L-типа [126]. Сообщают, что активация δ -рецепторов также может обеспечивать угнетение Ca^{2+} -тока по медленным Ca^{2+} -каналам кардиомиоцитов [115, 128]. Следовательно, антиаритмический эффект опиоидов может быть следствием угнетения поступления кальция из внеклеточной среды в саркоплазму клеток сердца по Ca^{2+} -каналам L-типа. Общеизвестно, что другим источником кальция в миоплазме является саркоплазматический ретикулум (СПР). В лаборатории проф. L.Орие было показано, что предварительное истощение запасов Ca^{2+} СПР с помощью кофеина или циклопиазоновой кислоты в период предшествующий коронароокклюзии способствует повышению устойчивости миокарда к аритмогенному действию ишемии [129]. В этой связи следуют упомянуть о работах C.Ventura и соавт. [31]. Этим исследователям удалось показать, что активация δ - и κ -рецепторов также ведет к истощению запасов Ca^{2+} в СПР кардиомиоцитов [31]. Как полагают авторы, этот эффект опиоидов связан с активацией синтеза инозитолтрифосфата, который вызывает мобилизацию кальция из СПР [31]. Основываясь на приведенных данных можно предположить, что опиатергическое повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии может быть следствием ослабления Ca^{2+} -перегрузки, за счет уменьшения поступления Ca^{2+} в клетку по Ca^{2+} -каналам, либо за счет истощения запасов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [31, 115, 128].

Следует подчеркнуть, что хотя все выше перечисленные эффекты опиоидов (ослабление адренергического влияния на миокард, повышение тонической активности вагуса, снижение активности аденилатциклазы, усиление синтеза NO, угнетение поступления Ca^{2+} в миоплазму из внеклеточной среды и из СПР) действительно имеют место, однако, в настоящее время, не известно имеют ли они какое либо отношение к опиатергическому повышению электрической стабильности сердца.

Активация АТФ-чувствительных K^+ -каналов. В последние годы появилось ряд публикаций о том, что антиаритмический эффект опиоидов может

быть следствием активации митохондриальных K_{ATP} -каналов [2, 3, 7, 12, 83]. С активацией этих каналов исследователи связывают усиление резистентности кардиомиоцитов к патогенному влиянию ишемии и реоксигенации [120, 121, 122]. Установлено, что предварительная блокада K_{ATP} -каналов глибенкламидом или ингибирование митохондриальных K_{ATP} -каналов 5-гидроксидеканоатом полностью устраняет антиаритмический эффект агонистов μ - и δ_1 -рецепторов в условиях ишемии и реперфузии миокарда [2, 3, 7, 12, 83, 130]. В передаче сигнала от δ_1 -рецептора к митохондриальным K_{ATP} -каналам, принимают участие протеинкиназа С [24, 131]. Вместе с тем, многие вопросы остаются пока без ответа. Так, например, не известно, каким образом активация митохондриальных K_{ATP} -каналов обеспечивает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Некоторые авторы полагают, активация этих каналов может сопровождаться повышением устойчивости митохондрий к аноксическому и реоксигенационному повреждению, что, в свою очередь, обеспечивает сохранение синтеза АТФ этими органеллами и, тем самым, создает условия для нормальной работы ионных насосов клетки [2, 122]. В экспериментах, выполненных на изолированном сердце было показано, что активация K_{ATP} -каналов способствует сохранению более высокого уровня креатинфосфата, АТФ во время ишемии и реперфузии, а также обеспечивает более низкий $[Na^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ в саркоплазме во время ишемии и реперфузии [123]. Ослабление Ca^{2+} -перегрузки, как мы уже говорили выше, может способствовать повышению электрической стабильности сердца, поэтому есть основания полагать, что антиаритмический эффект опиоидов может быть следствием активации митохондриальных K_{ATP} -каналов. Однако эта рабочая гипотеза нуждается в более тщательной и всесторонней проверке, поскольку активаторы K_{ATP} -каналов, нередко сами провоцируют появление аритмий [123].

Подводя итог, мы хотели бы еще раз акцентировать внимание читателя на том, что механизм антиаритмического действия опиоидов все еще остается недостаточно изученным. Более того, большинство работ, в которых было показано опиатергическое увеличение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии, выполнено на модели кратковременной (10-15 мин) коронароокклюзии [3, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 22, 76, 83, 94], что соответствует так называемой "Phase 1a" [124]. Ключевую роль в патогенез окклюзионных аритмий, возникающих через 10 мин после прекращения коронарной перфузии играет re -entry, а субстратом являются ишемизированные кардиомиоциты [124]. Полагают, что реперфузионные аритмии, возникающие после 10-минутной коронароокклюзии, также возникают по механизму re -entry [124]. В то время как, при более продолжительной ишемии ("Phase 1b") главным источником нарушений сердечного ритма становятся участки миокарда, прилегающие к зоне ишемии [124]. Электрофизиологический механизм нарушений сердечного ритма в эту фазу является предметом дискуссии

[124]. Поэтому не вполне ясно будет ли активация опиатных рецепторов способствовать повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию более продолжительной ишемии, поскольку механизм возникновения аритмий существенно меняется в динамике коронароокклюзии [124].

Заключение.

Анализ литературных данных и результатов собственных исследований показывает, что активация периферических опиатных рецепторов увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Следует отметить, что, по крайней мере, агонисты δ_1 -рецепторов способны оказывать антиаритмический эффект даже в том случае, когда ишемическое повреждение миокарда уже произошло. Кроме того, активация опиатных рецепторов может не только предупреждать, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца, о чем свидетельствует опиатергическое увеличение порога желудочковой фибрилляции у живот-

ных с постинфарктным кардиосклерозом. Эти факты позволяют надеяться на то, что, в перспективе, селективные пептидные агонисты опиатных рецепторов могут найти применение в клинической практике в качестве антиаритмических препаратов, поскольку, в отличие от опиатов, они не проникают через гематоэнцефалический барьер и не вызывают формирования наркотической зависимости. Вместе с тем, о практическом применении опиоидных пептидов речь может идти только после проведения их клинической апробации.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и НИИ (грант HL 08311 for G.J. Gross, DA 09010 for George V. Stefano), The Wellcome Trust, предоставившей travel grant Ю.Б. Лишманову и Л.Н. Маслову для поездки на конференцию ЕОС'2000. Авторы выражают признательность за обсуждение представленных в статье данных член-корр. РАМН Л.В. Розенштрауху.

ЛИТЕРАТУРА

1. Curtis M.J., Pugsley M.K., Walker M.J.A. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27(5): 703-719.
2. 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; 294(2): 451-457.
3. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Активация мю- и дельта-опиатных рецепторов повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии сердца: роль КАТР-каналов. В: Патофизиология органов и систем. Второй Росс. конгресс по патофизиол. М: 2000. 73-74.
4. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S., Smailin G.N. Participation of central kappa-opioid receptors in arrhythmogenesis. *Life Sci.* 1997; 61(3): PL33-PL38.
5. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tam S.W. Ligands for opioid and s-receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardioclerosis and stress. *Life Sci.* 1999; 65(1): PL13-PL17.
6. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S. Participation of central and peripheral κ_1 and κ_2 opioid receptors in arrhythmogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26: 716-723.
7. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Krylatov A.V. et al. Antiarrhythmic effect of mu-opioid receptor agonist DALDA during coronary artery occlusion and reperfusion: role of K_{ATP} channels. In: 3rd European Opioid Conference, Guilford, 2000, Abstract M27.
8. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Угдыжекова Д.С. Об участии центральных и периферических κ -опиатных рецепторов в механизме антиаритмического действия производных бензациетамида. *Экспер. и клин. фармакол.* 1996; 59(6): 20-22.
9. Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Лишманов Ю.Б. Антиаритмическая активность агонистов периферических μ -опиатных рецепторов. *Экспер. и клин. фармакол.* 1999; 62(3): 28-31.
10. Maslov L.N. Participation of central and peripheral opioid receptors in arrhythmogenesis. In: 1st European Opioid Conference, Guilford, 1997. Abstract M8.
11. Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S., Lishmanov Y.B., McNutt R.W. The use of δ -opioid receptor agonists for prevention of arrhythmias. In: Dolor. Investigation, Clinica Therapeutica. 1999; 14 (suppl. I): 52. Abstract.
12. Maslov L.N., Krylatov A.V., Lishmanov Yu.B. et al. Antiarrhythmic effect of δ -opioid receptor agonists during ischemia and reperfusion of hearts in vivo: role of K_{ATP} channels. In: 3rd European Opioid Conference, Guilford, UK, 2000, Abstract M28.
13. Михайлова С.Д., Сторожаков Г.И., Бебякова Н.А., Семушкина Т.М. О роли блуждающих нервов в антиаритмическом эффекте DAGO при острой ишемии миокарда. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1997; 124 (10): 377-379.
14. Михайлова С.Д., Глущенко Н.В., Семушкина Т.М., Сторожаков Г.И. Особенности возникновения ишемических аритмий сердца при раздражении сенсомоторной зоны коры головного мозга у кошек под влиянием селективных вызывали агонистов опиатных рецепторов. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2000; 129(5): 504-506.
15. Михайлова С.Д., Сторожаков Г.И., Сторожаков Г.И., Глущенко Н.В. Об участии различных опиатных рецепторов в развитии ишемических аритмий сердца. В: Патофизиология органов и систем. Второй Росс. Конгресс по Патофизиол. М: 2000; 76-77.
16. Михайлова С.Д., Васильева Т.В., Семушкина Т.М., Сторожаков Г.И. Роль симпатической нервной системы в протективном эффекте селективного агониста κ -опиатных рецепторов динофина A(1-13) на частоту развития сердечных аритмий при ишемии миокарда. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2000; 129(1): 34-36.
17. Dhawan B., Cesselin F., Raghuram R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48(4): 567-592.

18. Meunier J.-C. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 340: 1-15.
19. Stefano G.B., Salzet M., Magazine H.I., Bilfinger T.V. Antagonism of LPS and IFN-g induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylate cyclase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 813-820.
20. Stefano G.B., Salzet M., Bilfinger T.V. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 862-868.
21. Clo C., Muscari C., Tantini B. et al. Reduced mechanical activity of perfused rat heart following morphine or enkephalin peptides administration. *Life Sci.* 1985; 37(14): 1327-1333.
22. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.* 1993; 40(2): 89-94.
23. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994; 352.
24. 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 G_{io} proteins and K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H909-H914.
25. Бурн Г.Р., Робертс Дж.М. Лекарственные рецепторы и фармакодинамика. В: Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Б.Г.Катзунга. Перевод с англ. Под ред. Э.Э.Звартау. М, С.-Пб: Бином, Невский Диалект 1998; Т. 1: 22-52.
26. Zadina J.E., Hackler L., Ge L.-J., Kastin A.J. A potent and selective endogenous agonist for the μ -opioid receptor. *Nature* 1997; 386: 499-502.
27. Jaffe J.H., Martin W.R. Opioid analgesics and antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds: A.G.Gilman, T.W.Rall, A.S.Nies, New York: Pergamon Press, 1990: 485-521.
28. Schulz R., Wuster M., Herz A. Pharmacological characterization of the ϵ opiate receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 216: 604-606.
29. Ventura C., Bastagli L., Bernardi P. et al. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol. *Biochem. Biophys. Acta* 1989; 987: 69-74.
30. Ventura C., Capogrossi M.C., Spurgeon H.A., Lakatta E.D. κ -Opioid receptor stimulation increases cytosolic pH and myofilament responsiveness to Ca²⁺ in cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H1671-H1674.
31. Ventura C., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. et al. κ and δ opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca²⁺ release from an intracellular pool in myocytes and neurons. *Circ. Res.* 1992; 70: 66-81.
32. Tai K.K., Jin W.-Q., Chan T.K.Y., Wong T.M. Characterization of [³H]U69593 binding sites in the rat heart by receptor binding assays. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1991; 23: 1297-1302.
33. Zhang W.-M., Wu S., Yu X.-C. et al. Effects of U50488 and bremazocine on [Ca²⁺]_i and cAMP in naive and tolerant rat ventricular myocytes: evidence of κ opioid receptor multiplicity in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 355-362.
34. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218: 877-881.
35. Bolling S.F., Tramontini N.L., Kilgore K.S. et al. Use of "natural" hibernation induction triggers for myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 623-627.
36. Zimlichman R., Gefel D., Eliahou H. et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1996; 93(5): 1020-1025.
37. Stefano G.B., Hartman A., Bilfinger T.V. et al. Presence of the m3 opiate receptor in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(51): 30290-30293.
38. Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C. et al. Human vascular and cardiac endothelia express μ opiate receptor transcripts. *Endothelium* 2000; 7: 185-191.
39. Burnie J. Naloxone in shock. *The Lancet* 1981; N 8226: 942.
40. Dumont M., Lemaire S. Alterations of heart dynorphin-A in the development of spontaneously hypertensive rats. *Neuropeptides* 1990; 15: 43-50.
41. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Уровень энкефалинов и циклических нуклеотидов в сердечной мышце при фибрилляции желудочков, вызванной экспериментальным инфарктом миокарда. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 1988; №10: 408-410.
42. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. К механизму антиаритмического действия даларгина при экспериментальной ишемии миокарда. *Экспер. и клин. фармакол.* 1992; 55(2): 25-28.
43. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischaemia complicated by ventricular fibrillation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22: 812-816.
44. Boluyt M.O., Younes A., Caffrey J.L. et al. Age-associated increase in rat cardiac opioid production. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: H212-H218.
45. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I. et al. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(7): 5384-5386.
46. Low K.G., Allen R.G., Melner M.H. Association of proenkephalin transcripts with polyribosomes in the heart. *Mol. Endocrinol.* 1990; 4: 1408-1415.
47. Molinaroli P., Ruggerini R., Romagna R. Antiarrhythmic action of fentanyl and droperidol. *Miner. Anesthesiol.* 1967; 33: 403-407.
48. Frey E. Effect of high doses fentanyl on myocardial infarction and cardiogenic shock in the dog. *Resuscitation* 1974; 3: 105-113.
49. DeSilva R.A., Verrier R.L., Lown R. The effects of physiological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog. *Am. Heart J.* 1978; 95(2): 197-203.
50. Saini V., Carr D.B., Hagestad E.L. et al. Antifibrillatory action of the narcotic agonist fentanyl. *Am. Heart J.* 1988; 115: 598-605.
51. Saini V., Carr D.B., Verrier R.L. Comparative ef-

- fects of the opioids fentanyl and buprenorphine on ventricular vulnerability during acute coronary artery occlusion. *Cardiovasc. Res.* 1989; 23: 1001-1006.
52. Hess L., Vrana M., Vranova Z., Fejfar Z. The anti-fibrillatory effect of fentanyl, sufentanil and carfentanil in acute phase of local myocardial ischemia in the dog. *Acta Cardiol.* 1989; 44: 303-311.
53. Frey E., Avril G., Hartung E. Les effets anti-arythmiques des opiaces. Comparaison avec un beta-bloqueur chez le chien. *Cahiers d'Anesthesiologie* 1981; 29(5): 591-598.
54. Hansen D.D., Hickey P.R. Anesthesia for hypoplastic left heart syndrome: use of high dose fentanyl in 30 neonatans. *Anesth. Analg.* 1986; 65: 127-132.
55. Fagbemi J., Kane K.A., Lepran J. et al. Anti-arrhythmic actions of meptazinol, a partial agonist at opiate receptors, in acute myocardial ischemia. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 78: 455-460.
56. Addicks K., Hirche H., McDonald F.M., Plwin W. Effects of morphine on catecholamine release and arrhythmias evoked by myocardial ischemia in rats. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 90: 247-254.
57. May C.N., Dashwood M.R., Whitehead C.J., Mathias C.J. Differential cardiovascular and respiratory responses to central administration of selective opioid agonists in conscious rabbits: correlation with receptor distribution. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 98(3): 903-913.
58. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий. *Кардиология* 1994; №5: 47-53.
59. Caffrey J.L., Mateo Z., Napier L.D. et al. Intrinsic cardiac enkephalins inhibit vagal bradycardia in the dog. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: H848-855.
60. Чередник И.Л., Осадчий О.Е. Противоаритмическая эффективность мет-энкефалина в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2000; №19: 64-67.
61. Ela C., Barg J., Vogel Z. et al. Distinct components of morphine effects on cardiac myocytes are mediated by the kappa and delta opioid receptors. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 711-720.
62. Roques B.P., Gacel G., Dauge V. et al. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophys. Clin.* 1990; 20: 369-387.
63. Emmerson P.J., Liu M.-R., Woods J.H., Medzihradsky F. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 271(3): 1630-1637.
64. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (d)-opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 2187-2195.
65. Lee P.H., McNutt R.W., Chang K.-J. A nonpeptidic delta opioid receptor agonist, BW373U86, attenuates the development and expression of morphine abstinence precipitated by naloxone in rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267(2): 883-887.
66. Розенштраух Л.В., Данило П., Стайнберг Д. и др. Механизмы вагусной модуляции летальных аритмий, вызванных окклюзией коронарной артерии у кошек. *Кардиология* 1994; № 10: 28-33.
67. Randich A., Thurston C.L., Ludwig P.S. et al. Antinociception and cardiovascular responses produced by intravenous morphine: the role of vagal afferents. *Brain Res.* 1991; 543: 256-270.
68. Willette R.N., Sapru H.N. Pulmonary opiate receptor activation evokes a cardiorespiratory reflex. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; 78(1): 61-70.
69. Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев И.Г. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс. *Бюлл. exper. биол. мед.* 1987; 4: 433-434.
70. Baamonde A., Dauge V., Gacel G., Roques B.P. Systemic administration of (Tyr-D-Ser (O-Tert-Butyl)-Gly-Phe-Leu-Thr(O-Tert-Butyl), a highly selective delta opioid antagonist, induces mu receptor-mediated analgesia in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 257(2): 767-773.
71. Delay-Goyet P., Ruiz-Gayo M., Baamonde A. et al. Brain passage of BUBU, a highly selective and potent agonist for delta opioid receptors: in vivo binding and mu versus delta receptors occupancy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 38(1): 155-162.
72. Samii A., Bickel U., Stroth U., Pardridge W.M. Blood-brain barrier transport of neuropeptides: analysis with a metabolically stable dermorphin analogue. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: E124-E131.
73. Schiller P.W., Nguyen T.M.-D., Chung N.N. et al. Peripheral antinociceptive effect of an extremely mu selective polar dermorphin analog (DALDA). In: *The Inter Narcotic Res Conference (INRC)'89*. Alan R. Liss, Inc. 1990; 53-56.
74. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Маслова Л.В., Кривоногов Н.Г. Опиоидные пептиды в динамике физиологического и "патологического" стресса. *Пат. физиол. и exper. терапия*. 1990; N4: 7-9.
75. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Об участии центральных и периферических мю- и дельта-опиатных рецепторов в механизмах антиаритмического действия энкефалинов. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1991; N8: 124-126.
76. Михайлова С.Д., Семушкина Т.М., Бебянова Н.А. О влиянии даларгина на течение ишемии миокарда. *Кардиология* 1991; №1: 13-15.
77. Грекова Т.И., Резников К.М., Винокурова О.В. и др. Влияние даларгина на течение экспериментальных аритмий сердца. *Exper. и клин. фармакол.* 1994; 57(2): 24-26.
78. Аляутдин Р.Н., Петров В.Е., Иванов А.А. и др. Транспорт гексапептида даларгина через гематоэнцефалический барьер в мозг с помощью полимерных наночастиц. *Exper. и клин. фармакол.* 1996; 59(3): 57-60.
79. Коробов Н.В. Даларгин – опиоподобный пептид периферического действия. *Фармакол. и токсикол.* 1988; № 4: 35-38.
80. Hochman I., Cabili S., Oppenheimer E., Sarne Y. A modified rapid screening test for antiarrhythmic drugs of class I and its use in assessing the antiarrhythmic ac-

- tivity of naloxone. *Pharmacol. Commun.* 1995; 6: 353-360.
81. Russel J., Bass P., Goldberg L.I. et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; 78: 255-261.
82. Abbruscato T.J., Thomas S.A., Hruby V.J., Davis T.P. Blood-brain barrier permeability and bioavailability of a highly potent and mu-selective opioid receptor antagonist, CTAP: comparison with morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280(1): 402-409.
83. Соленкова Н.В., Крылатов А.В., Серебров В.Ю. и др. Роль КАТР-каналов в реализации антиаритмического действия агониста δ_1 -рецепторов DPDPE при коронароокклюзии, реперфузии и постинфарктном кардиосклерозе. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2001; Приложение 1: 23-25.
84. Goldberg S., Greenspon A.J., Urban P.L. et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1983; 105: 26-32.
85. Aitchinson 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; 95(1): 1-10.
86. Pugsley M.K., Penz W.P., Walker M.J., Wong T.M. Antiarrhythmic effects of U-50,488H in rats subject to coronary artery occlusion. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 212(1): 15-19.
87. Pugsley M.K., Penz W.P., Walker M.J., Wong T.M. Cardiovascular actions of the kappa-agonist, U-50488H, in the absence and presence of opioid receptor blockade. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105(3): 521-526.
88. Pugsley M.K., Saint D.A., Penz M.P., Walker M.J. Electrophysiological and antiarrhythmic actions of the kappa agonist PD 129290, and its R,R (+)-enantiomer, PD 129289. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110(4): 1579-1585.
89. Pugsley M.K., Saint D.A., Walker M.J.A. An electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of the κ -opioid receptor agonist U-50,488H. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 261: 303-309.
90. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М: Оверлей 1995; 224.
91. Rosen M.R. The classification of antiarrhythmic drugs: How do we educate the scientist and the clinician? In: *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions.* Eds. G.Breithardt, Borggreffe M., Camm A.J., Shenasa M. New York, Berlin: Springer-Verlag 1995; 393-404.
92. Romer D., Buscher H., Hill R.C. et al. Bremazocine: a potent, long-acting kappa-agonist. *Life Sci.* 1980; 27(11): 971-978.
93. De Costa B.R., Bowen W.D., Hellewell S.B. et al. Alterations in the stereochemistry of the κ -selective opioid agonist U50,488 results in high-affinity ligands. *J. Med. Chem.* 1989; 32(8): 1996-2002.
94. Угдыжекова Д.С., Маслов Л.Н., Крылатов А.В. и др. К вопросу о специфичности антиаритмического эффекта $\kappa 1$ -агонистов опиатных рецепторов. *Экспер. и клин. фармакол.* 2001; 64(4): 17-20.
95. VonVoigtlander P.F., Lewis R.A., Neff G.L. Kappa opioid analgesia is dependent on serotonergic mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 231(1): 270-274.
96. VonVoigtlander P.F., Lewis R.A. Analgesic and mechanistic evaluation of spiradolone, a potent kappa opioid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 246(1): 259-262.
97. Крылатов А.В., Маслов Л.Н. Антиаритмический эффект антиопиоидного пептида ноцицептина. В: *Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.* Кемерово 1998; 103-104.
98. Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Маслов Л.Н. Противоаритмический эффект антиопиоидного пептида ноцицептина и его воздействие на быстрые Na^+ -каналы кардиомиоцитов. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 1998; 126(11): 655-657.
99. Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Лишманов Ю.Б., Альбрехт Э. Антиаритмические свойства функционального антагониста опиоидов орфанина FQ (ноцицептина). *Экспер. и клин. фармакол.* 1999; 62(5): 21-24.
100. Лаздинский М., Рено Дж.Ф. Действие кардиотоксинов на ионные каналы мембраны. В: *Физиология и патофизиология сердца.* Под ред. Н.Сперелакиса. М: Медицина 1990; 593-617
101. Botting J.H., Curtis M.J., Walker M.J.A. Arrhythmias associated with myocardial ischemia and infarction. In: *Molecular Aspects Medicine*, 1985; 8(4): 307-422.
102. Wit A.L., Rosen M.R. Pathophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.* 1983; 106(4): 798-811.
103. Lee A.Y.S., Wong T.M. Effects of dynorphin 1-13 on cardiac rhythm and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in the isolated perfused rat heart. *Neurosci. Lett.* 1987; 80: 345-352.
104. Lee A.Y.S., Zhan C.Y., Wong T.M. Effects of β -endorphin on the contraction and electrical activity of the isolated perfused rat heart. *Int. J. Peptide Protein Res.* 1984; 24: 525-528.
105. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Использование лигандов мю- и дельта-опиатных рецепторов для предупреждения нарушений ритма и сократимости изолированного сердца в постишемическом периоде. *Кардиология* 1998; № 12: 25-30.
106. Wong T.M., Lee A.Y.S., Tai K.K. Effect of drugs interacting with opioid receptors during normal perfusion or ischemia and reperfusion in the isolated rat heart - an attempt to identify cardiac opioid receptors subtype(s) involved in arrhythmogenesis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1990; 22: 1167-1175.
107. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1505-1510.
108. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В. Антиаритмическое действие агонистов μ -опиатных рецепторов при адrenaловых аритмиях: роль вегетативной нервной системы. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1996; 122(7): 25-27.
109. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Угдыжекова Д.С. Механизм антиаритмического действия агонистов μ -опиатных рецепторов на модели

- CaCl₂-индуцированных аритмий: Роль вегетативной нервной системы. Экспер. и клин. фармакол. 1997; 60(1): 35-37.
110. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Krylatov A.V., Tam S.W. Antiarrhythmic properties of μ and δ -opioid receptor agonists at intravenous administration: role of autonomic nervous system In: 3rd European Opioid Conference, Guilford: 2000, Abstract T21.
111. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Наумова А.В., Богомаз С.А. Активация μ -опиатных рецепторов как фактор повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Росс. физиол. журн. 1998; 84(11): 1223-1230.
112. Fuder H. Opioid receptor mechanisms in the peripheral regulation of noradrenaline release on the heart. In: Regulatory Roles of Opioid Peptides. Ed by P. Illes and C. Farsang. Weinheim, New York: VCH 1988; 205-217.
113. Bucher B., Illes P. β -Endorphin-sensitive sympathoinhibitory receptors in blood vessels and their possible function. In: Regulatory Roles of Opioid Peptides. Ed by P. Illes and C. Farsang. Weinheim, New York: VCH 1988; 218-239.
114. Jacobsen A.N., Du X.-J., Dart A.M., Woodcock E.A. Ins(1,4,5)P₃ and arrhythmogenic responses during myocardial reperfusion: evidence for receptor specificity. Am. J. Physiol. 1997; 273: H1119-H1125
115. Xiao R.-P., Pepe S., Spurgeon H.A. et al. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells. Am. J. Physiol. 1997; 272: H797-H805.
116. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М: Наука 1998; 159.
117. Lowenstein C.J., Snyder S.H. Nitric oxide, a novel biologic messenger. Cell 1992; 70: 705-725.
118. Pabla R., Curtis M.J. Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. Circ. Res. 1995; 77: 984-992.
119. Sasaki N., Sato T., Ohler A. et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. Circulation 2000; 101(4): 439-445.
120. Garlid K.D., Paucek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels: Possible mechanism of cardioprotection. Circ. Res. 1997; 81: 1072-1082.
121. Atwal K.S., Grover G.J. Treatment of myocardial ischemia with ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}) openers. Current Pharmac. Design 1996; 2: 585-595.
122. Fryer R.M., Eells J.T., Hsu A.K. et al. Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial KATP channel in preservation of mitochondrial function. Am. J. Physiol. 2000; 278: H305-H312.
123. Grover G.J., Garlid K.D. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. J. Mol. Cell. Cardiol. 2000; 32: 677-695.
124. Лишманов Ю.Б., Угдыжекова Д.С., Маслов Л.Н. Использование центрального введения агонистов δ_1 - и δ_2 -опиатных рецепторов для предупреждения адреналовых аритмий в эксперименте. Бюлл. exper. биол. и мед. 1997; 123(9): 286-288
125. Rabkin S.W. Effect of D-Ala-2-Me-Phe-4-Gly-ol-5 enkephalin on epinephrine-induced arrhythmias in the rat and the interrelationship to the parasympathetic nervous system. Life Sci., 1989; 45(12): 1039-1047.
126. Lubbe W.F., Thomas Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19(7): 1622-1633.
127. Piper H.M., Balsler C., Ladilov Y.V. et al. The role of Na⁺/H⁺ exchange in ischemia-reperfusion. Basic Res. Cardiol. 1996; 91: 191-202.
128. Xiao R.-P., Spurgeon H.A., Capogrossi M.C., Lakatta E.G. Stimulation of opioid receptors on cardiac ventricular myocytes reduces L type Ca²⁺ channel current. J. Mol. Cell. Cardiol. 1993; 25: 661-666
129. 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. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 23: 1505-1510.
130. Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Лишманов А.Ю., Стимуляция периферических δ_1 -опиатных рецепторов как способ профилактики ишемических и реперфузионных аритмий: роль K_{ATP}-каналов. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 64(6): 27-30.
131. Huh J., Gross G.J., Nagase H., Liang B.T. Protection of cardiac myocytes via δ_1 -opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K_{ATP} channels. Am. J. Physiol. 2001; 280: H377-H383