

ОБЗОРЫ

Л.Н.Маслов*, Ю.Б.Лишманов*, Г.Дж.Гросс**, Дж.Э.Дж.Шульц***, Дж.Стефано⁺

АКТИВАЦИЯ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИЗМЕНЯЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЦА К ИШЕМИЧЕСКИМ И РЕПЕРФУЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЯМ

*НИИ кардиологии ТНЦ Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия; **Медицинский колледжа Висконсина, Милуоки, США; ***Медицинский колледж, Университет Цинциннати, Цинциннати, США; ⁺Нейрологический Институт, Олд Уэстбери, Нью-Йорк, США

Рассматривается состояние опиоидной системы в условиях стресса и острой ишемии миокарда и ее роль в формировании феномена адаптации к ишемии, а также механизмы кардиопротекторного действия опиоидов.

Ключевые слова: опиатная система, опиоиды, ишемия миокарда, реперфузия, феномен адаптации к ишемии, кардиопротекция

The state of opioid system under conditions of stress and acute myocardial ischemia and its role in development of the phenomenon of ischemic preconditioning, as well as the mechanisms of the opioid cardioprotective activity are considered.

Key words: opioid system, opioids, myocardial ischemia, reperfusion, ischemic preconditioning, cardioprotection.

Введение

В 1986 г. С.Е.Мургу и соавт. обнаружили кардиопротекторный феномен, названный «ischemic preconditioning» [1, 2]. В Российской литературе этот феномен получил названия «феномен адаптации к ишемии» [3, 4], «феномен прерывистой ишемии» [5, 6] или «феномен ишемической предпосылки» [7]. Суть его заключается в том, что после серии сеансов кратковременной ишемии сердце приобретает повышенную устойчивость к повреждающему действию длительного нарушения коронарного кровотока [1 - 7]. Это проявляется замедлением истощения запасов АТФ [2] в зоне ишемии и уменьшением объема зоны некроза [1, 2, 8-10]. Этот феномен наблюдается у многих животных, включая свиней [11], кроликов [12], собак [13], крыс [8 -10]. Предполагают, что «ischemic preconditioning» может иметь место у человека [3, 4, 14]. Различают две фазы адаптации к ишемии: первая, классическая или острая, которая продолжается 30 мин – 2 ч и поздняя фаза, которая появляется через 12 - 24 ч после кратковременных ишемических воздействий и может сохраняться несколько дней [15].

В последние годы исследователи уделяют огромное внимание изучению механизмов адаптации к ишемии и поиску эндогенных медиаторов, обеспечивающих формирование толерантности сердца к ишемии. Такой интерес к проблеме связан с тем, что применение подобных медиаторов или их синтетических аналогов в клинической практике может существенно увеличить эффективность терапии острого инфаркта миокарда, а также позволит избежать многих осложнений, возникающих при кардиохирургических вмешательствах, связанных с тотальной ишемией сердца. В 1991 г. G.S.Liu и соавт. было показано, что защитный эффект прерывистой ишемии у кроликов связан с активацией аденозиновых A_1 рецепторов [12]. Годом позже удалось продемонстрировать участие АТФ-зависимых K^+ каналов (K_{ATP} -каналов) в механизме повышения резистентности сердца к ишемическим воздействиям у адаптированных животных [13]. Позднее было обнаружено, что NO [16], протеинкиназа С и тирозинкиназа [17, 18], G-белки [19, 20], митохондриаль-

ные K_{ATP} -каналы [21] и опиоиды [8, 10, 22, 23] так же участвуют в формировании феномена прерывистой ишемии. Недавно было установлено, опиоидная система играет важную роль в ischemic preconditioning у человека [14]. В рамках данного обзора мы попытались проанализировать литературные данные и результаты собственных наблюдений, касающиеся роли опиоидной системы в обеспечения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Опиоидная система и сердце.

Опиоидная система включает опиатные рецепторы, опиоидные пептиды, а также ферменты, осуществляющие синтез и расщепление опиоидных пептидов. К последним относятся энкефалины [24, 25], динорфины [24, 25], β -эндорфин [24, 25], эндоморфины [26]. Недавно в миокарде человека удалось идентифицировать эндогенный морфин [27]. В настоящее время идентифицированы несколько типов опиатных рецепторов: μ (μ), δ (δ), κ (κ) [24], установили, что δ -рецепторы подразделяются на два субтипа: δ_1 и δ_2 [28, 29]. Различают и несколько субтипов κ -рецепторов [24]. Недавно, μ -, δ - и κ -рецепторы были клонированы, что позволило объединить их в группу G-белок-сопряженных рецепторов [30-32].

Опиатные рецепторы, участвующие в регуляции сердечно-сосудистой системы, локализованы в кардиоваскулярных центрах гипоталамуса [33, 34] и ствола мозга [35- 34]. Кроме того, эти рецепторы широко представлены на периферии. Они найдены в миокарде [36-41]. В ткани желудочков и предсердий обнаружены δ - и κ -рецепторы, но не найдены μ -рецепторы [36]. Установлено, что эти рецепторы локализованы на сарколемме кардиомиоцитов [37]. В исследованиях R.Zimlichman и соавт. было показано, что в миокарде новорожденных крыс присутствуют μ - и κ -рецепторы, а в сердце взрослых особей δ - и κ -рецепторы [40]. Однако недавно μ -рецепторы удалось обнаружить в эндотелиоцитах коронарных сосудов [42-44]. В экспериментах, выполненных на изолированных кардиомиоцитах желудочков, было найдено, что δ - и κ -лиганды способны модулировать сократимость клеток сердца, в то время как μ -агонисты подобного эф-

фекта не оказывают [45]. Результаты этих исследований подтверждаются данными группы G. Wittert [41]. Этим исследователям не удалось зафиксировать экспрессию гена μ -рецептора в кардиомиоцитах [41]. Согласно их результатам, в клетках миокарда наиболее интенсивно протекает синтез мРНК, кодирующей δ -рецептор [41]. Вместе с тем, существуют данные о том, что селективные μ -агонисты способны модулировать сократимость изолированных кардиомиоцитов и уровень в них Ca^{2+} [46], поэтому вопрос о наличии или отсутствии μ -рецепторов в миокарде остается открытым.

Опиоидные пептиды и морфин также были найдены в сердце [27, 47-52]. Более того, в ткани предсердий [53-55] и желудочков сердца [52, 53, 56-58] были верифицированы высокомолекулярные предшественники опиоидных пептидов: препроэнкефалин, продинорфин и проопиомеланокортин. Эти факты позволяют утверждать, что опиоиды синтезируются в миокарде *in situ*, а не поступают в сердечную ткань с током крови. Некоторые авторы даже склонны утверждать, что сам миокард может секретировать энкефалины и являться источником циркулирующих в крови опиоидов [56]. R.D. Howells и соавт. продемонстрировали, что уровень мРНК, кодирующей проэнкефалин, в миокарде превосходит аналогичный показатель для других тканей крысы, включая мозг [59]. Более того, K.G. Low и соавт. установили, что предшественник энкефалинов - проэнкефалин - синтезируется в полирибосомах кардиомиоцитов [60].

Таким образом, факт существования собственной опиоидной системы сердца, которая может содействовать появлению функциональных изменений в нормальном и «больном» миокарде в настоящее время уже не вызывает сомнений. «Список» физиологических и патологических реакций в ответ на стимуляцию опиатных рецепторов включает в себя: ослабление адренергического влияния на сердце [61, 62], уменьшение вагусной брадикардии [63], супрессию барорецепторного рефлекса [64], инотропные, хронотропные и гемодинамические эффекты [65-68]. Согласно мнению некоторых исследователей, активация опиатных рецепторов может способствовать появлению аритмий [69, 70], в то время как наши данные говорят о том, что стимуляция этих рецепторов, напротив, повышает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям [71-73]. Некоторые авторы полагают, что опиоиды влияют на функцию сердца, модулируя состояние вегетативной нервной системы, осуществляющей иннервацию этого органа [63-66]. Вместе с тем, ряд исследователей считает, что многие кардиоваскулярные эффекты опиоидов могут быть результатом «оккупации» сарколеммальных опиатных рецепторов и активации сигнальных систем клеток сердца [20, 39, 74-79].

Взаимодействие опиатных рецепторов с ионными каналами, NO-синтазой и внутриклеточными мессенджерами.

Показано, что в нейрональной ткани μ - и δ -рецепторы через G-белки связаны с K^+ -каналами [80-83], в то время как κ -рецепторы взаимодействуют с Ca^{2+} -каналами [84-87]. Существуют данные о том, что μ - и δ -рецепторы сопряжены с G_i - и G_o -белками в клетках нейробластомы [88]. Недавно было показано, что совместная эксп-

рессия δ -рецепторов и G-белок-зависимых K^+ -каналов, выделенных из клеток предсердия, создает условия для появления K^+ -тока задержанного выпрямления, который активируется δ -агонистами и регулируется протеинкиназами C и A [89]. Получены доказательства того, что δ - и κ -рецепторы присутствуют на сарколемме кардиомиоцитов и ингибируют аденилатциклазу через активацию G_i -белков [90]. Однако, те же авторы отмечают, что κ -рецепторы могут отсутствовать на сарколемме, поскольку селективный агонист κ_1 -рецепторов U-50,488H не ингибирует аденилатциклазу и не влияет на активность G-белков, которую авторы оценивали по ГТФ-азной активности [91]. В экспериментах, выполненных группой, исследователей, возглавляемых проф. D. Yellon и L.H. Orie было показано, что агонист κ_2 -рецепторов бремасозин не влияет на уровень цАМФ в миокарде [78].

На наш взгляд, эти результаты могут служить доказательством того, что кардиальные κ -рецепторы не сопряжены с G-белками и аденилатциклазой. Существуют публикации о том, что активация всех трех основных типов опиатных рецепторов ведет к снижению активности аденилатциклазы и уменьшению уровня цАМФ в клетке [71, 91-93]. Вместе с тем, как мы уже отмечали выше, существуют работы о том, что κ -рецепторы в кардиомиоцитах не сопряжены с аденилатциклазой. Есть данные о том, что κ - и δ -агонисты могут модулировать обмен внутриклеточного мессенджера - инозитолтрифосфата [45, 94, 95]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах крысы показано, что стимуляция κ - и δ -рецепторов, оказывает отрицательное инотропное действие механизм, которого связан с изменением фосфоинозитидного обмена и истощением запасов внутриклеточного Ca^{2+} [45]. Теми же авторами установлено, что μ -агонисты не влияют на сократимость клеток сердца [45]. Недавно J.Z. Sheng и соавт. [95], работая с изолированными кардиомиоцитами крысы, продемонстрировали, что активация δ -рецепторов вызывает инозитол-1,4,5-трифосфат-опосредованную мобилизацию Ca^{2+} . Установлено, что опиоиды могут индуцировать подъем содержания цГМФ в миокарде [65, 71, 92]. Общеизвестно, что цАМФ, цГМФ и инозитолтрифосфат являются внутриклеточными регуляторами транспорта кальция. Следовательно, есть основания полагать, что инотропные и хронотропные эффекты на миокард опиоиды оказывают путем изменения синтеза этих мессенджеров в кардиомиоцитах. Однако некоторые исследования свидетельствуют о том, что опиатные рецепторы могут регулировать ионные каналы, взаимодействуя с G-белками без участия вторичных посредников [80, 96]. Так, есть данные о способности μ - и δ -агонистов усиливать K^+ -ток [80], а κ -агонистов модулировать Ca^{2+} -каналы [96].

Как мы отмечали выше, опиатные рецепторы через G-белки связаны с K^+ -каналами [97, 98]. Известно, что нейрональные K_{ATP} -каналы опосредуют анальгезию, индуцированную стимуляцией μ - и δ -опиатных рецепторов [97, 98]. В исследованиях K.D. Wild и соавт. [98] было показано, что селективный ингибитор K_{ATP} -каналов глибенкламид полностью устраняет антиноцицептивный эффект δ_2 -агониста DPDPE. Однако обезболивающее действие δ_2 -агониста дельторфина II не блокируется глибенкламидом, но полностью устраняется тетраэтиламмонием, ко-

торый ингибирует потенциал-зависимые K^+ -каналы [98]. Следовательно, δ_1 -рецепторы связаны с K_{ATP} -каналами, в то время как δ_2 -опиатные рецепторы тесно взаимодействуют с потенциал-зависимыми K^+ -каналами. Существует несколько типов K_{ATP} -каналов, которые взаимодействуют с различными рецепторами и существенно различаются по молекулярной структуре [99, 100]. В сердечной мышце идентифицированы три типа K_{ATP} -каналов, локализованных в гладкой мускулатуре артерий, на сарколемме и в митохондриях кардиомиоцитов [99, 100]. Получены экспериментальные доказательства того, что δ_1 -агонисты могут активировать в клетках сердца митохондриальные K_{ATP} -каналы [79, 100]. Вместе с тем, пока не известно, могут ли агонисты других типов опиатных рецепторов модулировать состояние этих ионных каналов в клетках миокарда, как нет данных и о том, как сказывается «оккупация» опиатных рецепторов на активности сарколеммальных K_{ATP} -каналов и потенциал-зависимых K^+ -каналов кардиомиоцитов.

Недавно V.Shanker и W.M.Armstead установили [101], что сосудорасширяющее влияние μ -агониста DAMGO и δ_1 -агониста DPDPE связано с активацией K_{ATP} -каналов. Нами установлено, что антиаритмическое действие μ - и δ_1 -агонистов в условиях коронароокклюзии и реперфузии сердца так же связано с активацией K_{ATP} -каналов [102, 103]. Вместе с тем, есть данные о том, что расширение периферических артерий после инъекции μ -агонистов эндоморфинов является результатом увеличения активности NO-синтазы [104]. Установлено, что сосудорасширяющее влияние морфина сопровождается увеличением синтеза NO [105]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы, в условиях моделирования окислительного стресса обнаружено кардиопротекторное действие δ -агонистов DSLET и DTLET, связанное с активацией NO-синтазы [106, 107]. Возможно, что антиаритмический эффект смешанного μ - и δ -агониста даларгина также является следствием стимуляции синтеза NO в миокарде, поскольку указанный опиоид вызывает в миокарде увеличение содержания цГМФ [71, 92] - основного вторичного мессенджера, опосредующего действие NO на клетку [108].

Поскольку δ -рецепторы расположены на сарколемме, а митохондриальные K_{ATP} -каналы на внутренней мембране митохондрий, до последнего времени оставалось загадкой то, как δ_1 -агонисты могут активировать K^+ -ток в этих органеллах. Однако недавно группой проф. E.Marban были получены доказательства того, что на роль внутриклеточного посредника в этом процессе может претендовать оксид азота [109]. Оказалось, что NO способен активировать митохондриальные K_{ATP} -каналы, не изменяя при этом K^+ -ток на сарколемме кардиомиоцитов [109]. Вместе с тем, строгих доказательств того, что именно оксид азота обеспечивает передачу сигнала от кардиальных опиатных рецепторов к митохондриальным K_{ATP} -каналам пока нет.

Таким образом, механизм действия опиоидов на клетку представляет довольно пеструю картину, которая включает снижение уровня цАМФ, увеличение продукции NO, усиление синтеза цГМФ, подъем уровня инозитолтрифосфата, активацию K^+ -каналов и угнетение Ca^{2+} -тока.

Состояние опиоидной системы в условиях стресса и острой ишемии миокарда.

Уровень циркулирующих в крови энкефалинов и β -эндорфина значительно увеличивается во время стресса [92, 48, 68, 110, 111] и в процессе адаптации к стрессовым воздействиям [92, 110]. Содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при спонтанной гипертензии у крыс [112] или кардиомиопатия у экспериментальных животных [113]. Уровень эндорфина в сердечной ткани увеличивается в ответ на иммобилизационный стресс, геморрагический шок и при гипертрофии миокарда [114]. Острая ишемия миокарда, обусловленная коронарным тромбозом, кардиохирургическим вмешательством или перевязкой коронарной артерии, также ведет к увеличению концентрации β -эндорфина, мет-энкефалина, лей-энкефалина в плазме крови [92, 115, 116, 117]. У пациентов с острым инфарктом миокарда уровень β -эндорфина в плазме крови в 10 раз превосходит норму, а у людей, находящихся в состоянии кардиогенного шока концентрация β -эндорфина в 20 раз превосходит аналогичный показатель у здоровых субъектов [116].

Коронароокклюзия приводит к двукратному увеличению содержания мет-энкефалина в зоне миокарда с нормальным кровотоком и четырехкратному подъему уровня этого пептида в зоне ишемии уже через 15 мин от момента перевязки коронарной артерии [47, 48, 118]. Подобное увеличение концентрации мет-энкефалина в ткани сердца в условиях лигирования венечной артерии не является следствием поступления этого пептида в миокард из кровотока, а, по всей видимости, вызвано усилением синтеза опиоида из высокомолекулярных предшественников *in situ*. В пользу подобной точки зрения говорят наши эксперименты *in vitro*, когда уже 1,5-минутная тотальная ишемия изолированного сердца обеспечивала увеличение содержания мет-энкефалина в ткани миокарда желудочков [49]. По данным P.Paradis и соавт. [119], экспериментальный инфаркт приводит к усилению в миокарде крыс синтеза мРНК, кодирующей предшественник энкефалинов проэнкефалин. Видимо, в условиях локальной ишемии подъем содержания мет-энкефалина в миокарде может быть следствием увеличения синтеза проэнкефалина и результатом его ускоренного расщепления до энкефалинов. Интересно отметить, что содержание лей-энкефалина в миокарде не увеличивалось в ответ на 15-минутную коронароокклюзию, а у крыс с желудочковой фибрилляцией было отмечено достоверное снижение уровня этого опиоида как в зоне ишемии, так и вне ее [48, 118]. Тотальная ишемия изолированного сердца, напротив, приводила к увеличению в содержании лей-энкефалина в миокарде [49].

Однако этот подъем был зафиксирован только на 15-минуте ишемии, то есть намного позднее, чем в случае мет-энкефалина [49]. Обнаруженное нами некоторое несоответствие в динамике лей-энкефалина *in vivo* и *in vitro*, по-видимому, связано с более глубокой гипоксией тканей *in vitro*, чем *in vivo*. Сопоставление представленных выше данных позволяет нам предполагать, что опиоидные пептиды могут играть важную роль в патогенезе острого инфаркта миокарда, поскольку они, как уже отмечалось выше, могут оказывать выраженные эффекты на сердце и сосуды, а их содержание увеличивается в

плазме крови и ткани сердца в ответ на ишемию миокарда. Каково физиологическое значение активации опиоидной системы в условиях стресса и коронароокклюзии? По всей видимости, подобное увеличение синтеза и секреции опиоидных пептидов является компенсаторно-приспособительной реакцией организма на чрезмерный по силе раздражитель, позволяющей ограничить избыточную стресс-реакцию организма и, тем самым, предотвратить переход общего адаптационного синдрома в патологический процесс, названный Г.Селье «дистрессом» [120]. Действительно, литературные данные свидетельствуют о том, что введение крысам опиоидов предотвращает формирование триады Селье [92]. Подобный эффект опиоидов связан с ограничением реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на действия экстремальных факторов [92, 121]. Так, например, нами было установлено, что введение крысам перед коронароокклюзией смешанного агониста μ - и δ -рецепторов D-Ala²,Lue⁵,Arg⁶-энкефалина (даларгин) препятствует стресс-индуцированному снижению секреции инсулина и увеличению концентрации АКТГ, вазопрессина, кортизола, альдостерона в крови [92]. Аналогичное действие даларгин оказывает на гормональный спектр крови у пациентов с острым инфарктом миокарда [92, 121]. Кроме того, D-Ala²,Lue⁵,Arg⁶-энкефалин способствует снижению экскреции катехоламинов с мочой у крыс с коронароокклюзией, что мы склонны рассматривать как показатель ограничения реакции симпатoadренальной системы на стресс [122, 123]. Опиоиды могут не только ограничивать выброс норадреналина из симпатических терминалей в миокарде [124], но и способны конкурировать с катехоламинами за аденилатциклазу.

Так, в экспериментах, выполненных на изолированных кардиомиоцитах, было установлено, что энкефалины ингибируют увеличение синтеза цАМФ в ответ на стимуляцию β -адренорецепторов [62]. Кроме того, нами было установлено, предварительное введение подопытным животным даларгина препятствует формированию изадринового некроза сердца и ослабляет изопротереноловый подъем уровня цАМФ в миокарде [92]. Между тем, хорошо известен тот факт, что избыточная активация кардиальных адренорецепторов в условиях острой ишемии миокарда может провоцировать появление желудочковых аритмий и способствовать увеличению потребности миокарда в кислороде, обеспечивая, тем самым, расширение зоны некроза [125]. Логично, предположить, что опиатергическое ограничение реакции симпатoadренальной системы на стресс, вызванный коронароокклюзией, должно способствовать ослаблению аритмогенного эффекта ишемии и обеспечивать замедление формирования зоны некроза миокарда. Кроме того, уровень мет-энкефалина увеличивается уже через 1,5 мин ишемии [49]. Сопоставление этих фактов дало нам основания предполагать, что опиоиды могут участвовать в реализации феномена адаптации сердца к ишемии.

Опиатные рецепторы принимают участие в формировании феномена адаптации к ишемии

Одному из авторов данной статьи в 1996 г впервые удалось обнаружить, что опиатные рецепторы и K_{ATP} -каналы принимают участие в формировании ранней фазы феномена ischemic preconditioning [23]. В этой се-

рии экспериментов, как и во всех последующих опытах, феномен прерывистой ишемии моделировали по следующей схеме: 5 мин коронароокклюзии, последующее 5-мин реперфузии, затем 30 мин локальной ишемии, за которой следовал 2-часовой период восстановления коронарного кровотока. Оказалось, что блокада опиатных рецепторов налоксоном или ингибирование K_{ATP} -каналов глибенкламидом полностью устраняли кардиопротекторное влияние ischemic preconditioning у крыс [23]. Следовательно, в формировании феномена прерывистой ишемии важную роль играют опиатные рецепторы и K_{ATP} -каналы. К аналогичному заключению пришли G.L.Chien и D.M.Van Winkle (1996), которым в экспериментах, выполненных на кроликах, удалось предупредить ischemic preconditioning с помощью введения подопытным животным налоксона в дозе 3 мг/кг [125].

Сходный результат был получен и группой исследователей, возглавляемой J.M.Downey [74]. Известно, что налоксон в дозе выше 2 мг/кг способен проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать все типы опиатных рецепторов [25]. Оставалось неясным, с активацией какого из трех основных типов рецепторов (μ , δ , κ) связан феномен адаптации к ишемии и, где в организме локализованы эти рецепторы. Кроме того, необходимо было учесть и тот факт, что на сарколемме кардиомиоцитов удалось пока обнаружить только δ - и κ -рецепторы [37, 40]. Следовательно, были основания предполагать, что один из этих двух типов опиатных рецепторов принимает участие в формировании повышенной устойчивости сердца к ишемии. Для того, чтобы прояснить ситуацию, мы решили использовать δ -антагонист, налтриндол, который вводили крысам за 10 мин до ischemic preconditioning [8]. Оказалось, что налтриндол полностью устранял кардиопротекторное действие адаптации сердца к ишемии [8]. Инъекция одного налтриндола не оказывала эффекта на характер и динамику повреждения миокарда в условиях коронароокклюзии и восстановления коронарного кровообращения. Следовательно, именно δ -рецепторы играют ключевую роль в реализации механизма ischemic preconditioning.

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что существует два субтипа δ -рецепторов: δ_1 и δ_2 [24], поэтому оставалось выяснить с активацией какого из них связан феномен прерывистой ишемии. Для ответа на этот вопрос было решено воспользоваться введением δ_1 -агониста benzylidenenaltrexone (BNTX) и δ_2 -агониста налтрибена перед моделированием ischemic preconditioning [10]. Оказалось, что только BNTX устраняет кардиопротекторный эффект адаптации к ишемии, следовательно, именно δ_1 -рецепторы принимают участие в формировании этого феномена. В этой же работе был использован селективный μ -антагонист β -funaltrexamine, а также ингибитор κ -рецепторов норбиналторфимин [10]. Оказалось, что ни тот, ни другой не повлияли на защитное действие ischemic preconditioning [10]. Следовательно, ни μ -, ни κ -рецепторы не участвуют в адаптации сердца к ишемии.

Вместе с тем, известно, что практически все неопиатные опиоиды проникают через гематоэнцефалический барьер [25, 126], поэтому оставалось неясным с активацией каких (центральных или периферических) δ -ре-

цепторов связан кардиопротекторный эффект ischemic preconditioning. Оказалось, что инъекция блокатора опиатных рецепторов метилналлоксона, не способного проходить через гематоэнцефалический барьер, полностью устраняет протекторное влияние ischemic preconditioning [9]. Следует отметить, что сам по себе метилналлоксон не влияет на размер зоны некроза [9]. Сходный результат был получен в работе J.L.Chien и соавт. [127], которые для блокады периферических опиатных рецепторов также использовали метилналлоксон. Отсюда следует, что феномен прерывистой ишемии связан с активацией периферических опиатных рецепторов. Оставалось выяснить, можно ли имитировать ischemic preconditioning, используя агонисты опиатных рецепторов.

Активация опиатных рецепторов и формирование зоны некроза в условиях кратковременной ишемии и реперфузии сердца

В 1996 г. было обнаружено, что внутривенное введение морфина перед коронароокклюзией может имитировать феномен адаптации к ишемии и уменьшать размер зоны некроза миокарда у наркотизированных крыс после 30-минутной перевязки коронарной артерии с последующей двухчасовой реперфузией [23]. В этой работе морфин инфузирова­ли дробно, три раза дозами по 0,1 мг/кг в течение 5 минут (общая доза 0,3 мг/кг), чередуя инъекцию алкалоида с пятиминутной инфузией физиологического раствора [23]. Введение опиата прекращали за 5 мин до коронароокклюзии. При этом были получены убедительные доказательства того, что активация опиатных рецепторов замедляет формирование зоны некроза. Сходный результат был получен группой исследователей, возглавляемой J.M.Downey [74], в экспериментах на кролика. Этим авторам удалось обнаружить, что морфин способен замедлять формирование зоны некроза при внутривенном введении в дозе 3 мг/кг; более низкие дозы алкалоида оказались неэффективны [74].

В литературе широко распространено мнение, что морфин является селективным агонистом μ -рецепторов [24, 25, 128]. Эта точка зрения является настолько распространенной, что вошла в учебные и справочные руководства [129, 130]. Между тем, существуют данные о том, что этот алкалоид может взаимодействовать и с другими типами опиатных рецепторов [75, 131, 132]. Кроме того, как мы уже говорили, существование кардиальных μ -рецепторов является дискуссионным, в то время, как наличие δ -рецепторов на сарколемме кардиомиоцитов является доказанным фактом [37]. Исходя из изложенного выше, мы решили проверить гипотезу о том, что кардиопротекторный эффект морфина может быть опосредован через активацию δ -рецепторов [8]. С этой целью, использовали δ -антагонист, налтриндол, который вводили крысам до инфузии морфина [8]. Оказалось, что налтриндол полностью устраняет кардиопротекторное влияние данного алкалоида [8]. Следовательно, были веские основания полагать, что активация именно δ -рецепторов обеспечивает замедленное формирование зоны некроза при кратковременной ишемии и реперфузии *in vivo*. Для того, чтобы подтвердить эту рабочую гипотезу, мы решили воспользоваться селективным неопиоидным δ -агонистом TAN-67 [133], который вводили за 15 мин до 30-минутной коронароокклюзии и последующей

двухчасовой реперфузии [20]. Оказалось, что этот опиоид способен эффективно уменьшать размер зоны некроза [20]. Более того, было установлено, что его кардиопротекторное действие связано с активацией именно δ_1 -рецепторов, поскольку δ_1 -антагонист BNTX полностью устранял защитное действие TAN-67 [20].

Обсуждая полученные результаты следует еще раз подчеркнуть, что неопиоидные опиоиды проникают через гематоэнцефалический барьер [25, 126], поэтому вопрос о том с активацией каких (центральных или периферических) δ -рецепторов связан кардиопротекторный эффект TAN-67 и морфина остается открытым. Мы предположили, что защитное действие морфина является результатом активации опиатных рецепторов, локализованных в миокарде. Подтвердить или опровергнуть эту рабочую гипотезу могли только результаты экспериментов на изолированном сердце и кардиомиоцитах. Т. Miki и соавт. показали, что перфузия изолированного сердца морфином (0,3 мМ) способствует ограничению размеров зоны некроза [74]. Следовательно, есть веские основания утверждать, что протекторное влияние морфина связано с активацией кардиальных опиатных рецепторов.

Вместе с тем, в указанной концентрации морфин может взаимодействовать не только с μ -, но и с δ -рецепторами [131], поэтому предстояло выяснить с активацией какого типа рецепторов связан кардиопротекторный эффект данного алкалоида. Перфузия изолированного сердца агонистами μ - (DAMGO) и δ_1 -рецепторов (DPDPE) перед моделированием тотальной ишемии (45 мин) и реперфузии показала, что только стимуляция δ_1 -рецепторов повышает устойчивость кардиомиоцитов к патогенному действию гипоксии и реоксигенации [102, 103]. Поскольку защитное действие опиоидов проявлялось не только в условиях коронароокклюзии [74], но и при моделировании тотальной ишемии и реперфузии [102, 103], есть основание полагать, что замедление темпов формирования зоны некроза после стимуляции опиатных рецепторов не связано с улучшением коллатерального кровообращения, а, по всей видимости, является результатом прямого цитопротекторного действия δ_1 -агонистов. В этом случае, защитный эффект опиоидов должен проявляться и на уровне кардиомиоцитов.

Действительно, в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах удалось показать, что преинкубация клеток сердца с морфином (1 мМ) в значительной мере повышает их толерантность к действию 90-минутной аноксии и последующей реоксигенации [76]. Эффект морфина зависел от его концентрации в инкубационной среде и устранялся налоксоном [76]. Более того, оказалось, что δ_1 -антагонист BNTX полностью устраняет цитопротекторное действие морфина [76]. Такое же повышение толерантности изолированных кардиомиоцитов к действию аноксии и реоксигенации вызывал селективный δ_1 -агонист [76]. Следовательно, кардиопротекторное влияние опиоидов в связано с активацией сарколеммальных δ_1 -рецепторов. Казалось бы, на этом утверждении можно закончить обсуждение рецепторной природы защитного действия опиоидов в условиях ишемии и реперфузии миокарда. Однако результаты исследований, выполненных в последние годы свидетельствуют о том, что стимуляция μ - и κ -рецепторов также может способство-

вать повышению толерантности миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям [49, 77, 134, 135].

Нами было установлено, что внутривенное введение крысам селективного пептидного μ -агониста DAMGO за 15 мин до изоляции сердца и моделирования тотальной ишемии (45 мин) с последующим возобновлением коронарной перфузии, в значительной мере, ослабляет реперфузионное повреждение миокарда, что проявляется снижением уровня креатинкиназы в перфузионном растворе, оттекающем от сердца [49]. Как мы уже отмечали, добавление этого пептида непосредственно в раствор, которым перфузировали миокард перед ишемией, не оказывало никакого защитного влияния [103]. Таким образом, стимуляция μ -рецепторов *in vivo* повышает толерантность миокарда к воздействию последующей ишемии и реперфузии *in vitro*. На наш взгляд, этот парадокс можно объяснить тем, что кардиопротекторный эффект DAMGO связан с активацией μ -рецепторов, расположенных вне миокарда, и оказывает его не сам пептид, а по всей видимости, не идентифицированный гуморальный фактор, концентрация, которого в крови возрастает в ответ на стимуляцию опиатных рецепторов. Сказать, что-то определенное о природе этого кардиопротекторного фактора пока не представляется возможным, поскольку опиоидные пептиды модулируют секрецию очень многих гормонов и биологически активных веществ [92]. Разумеется, все вышеизложенное следует рассматривать, как нашу рабочую гипотезу, которая требует проверки.

В экспериментах S.Wu и соавт. было показано [77], что преинкубация изолированных кардиомиоцитов в присутствии κ_1 -агониста U-50,488, в значительной мере, повышает толерантность клеток к цитотоксическому действию цианида. Общеизвестно, что цианиды подобно аноксии ингибируют процессы окислительного фосфорилирования, поэтому обнаруженный авторами цитопротекторное действие U-50,488 можно рассматривать, как косвенное доказательство участия κ_1 -рецепторов в регуляции резистентности клеток сердца к недостатку кислорода. В одной из наших последних работ, нам удалось подтвердить участие κ_1 -рецепторов в модуляции устойчивости миокарда к действию ишемии и реперфузии [49]. Оказалось, что внутривенное введение крысам κ_1 -агониста спирадолина за 15 мин до изоляции, повышает устойчивость сердца к тотальной ишемии (45 мин) и последующей реперфузии, о чем свидетельствует снижение уровня креатинкиназы в перфузионном растворе, оттекающем от сердца, по сравнению с группой контроля (ишемия-реперфузия) [49].

После знакомства с представленными выше данными может сложиться впечатление, что активация всех типов опиатных рецепторов в любых ситуациях повышает толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям. К сожалению, в некоторых случаях опиоиды могут и усугублять патогенное действие на миокард ишемии и реперфузии. Так, в 1979 г. I.Kisin и соавт. [136], моделируя острый инфаркт миокарда у кошек, обнаружили, что морфин (1 мг/кг) способствует, по отношению к контрольной группе животных с коронароокклюзией, усилению подъема сегмента ST в период острой ишемии миокарда. Этот эффект морфина не зави-

сел от частоты сердечных сокращений, а также величины преднагрузки и постнагрузки на миокард, поэтому авторы пришли к заключению, что морфин способен усугублять ишемию сердца в условиях перевязки коронарной артерии [136]. Позднее, выполняя эксперименты на крысах с инфарктом миокарда, те же авторы обнаружили, что предварительная внутривенная инъекция морфина (3 мг/кг) способствует достоверному увеличению размеров зоны некроза, которую они определяли через 48 часов после коронароокклюзии [137]. В указанной дозе морфин вызывал брадикардию и гипотензию, которые исчезали уже через час после инъекции, что дало авторам основание предположить отсутствие связи опиатиндуцированного усиления ишемического повреждения сердца с изменением состояния гемодинамики [137]. Обнаруженный феномен, по мнению исследователей, может быть результатом усиления активности симпатoadrenalовой системы и, соответственно, увеличения потребности миокарда в O_2 [137]. Способность морфина (2 мг/кг) усиливать активность симпатoadrenalовой системы была показана S.F.Vatner и соавт. [138], в экспериментах на ненаркотизированных собаках. Опиаты могут усиливать ишемию не только у подопытных животных, но и у человека. Так, например, J.R.Kistner и соавт. [139], обнаружили, что морфин (2 мг/кг) провоцирует у человека появление депрессии сегмента ST. Выполняя аортокоронарное шунтирование, у пациентов с ИБС D.Kettler и соавт. [140], обнаружили снижение коронарного кровотока, уменьшение потребления кислорода миокардом и, что особенно важно увеличение концентрации лактата в крови коронарного синуса после инъекции фентанила (0,1 мг/кг). Общеизвестно, что в норме миокард экстрагирует лактат из крови, поэтому снижение артериовенозной разницы по лактату и увеличение концентрации лактата в крови из коронарного синуса принято рассматривать, как показатель гипоксии миокарда [140, 141].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что опиаты могут усиливать гипоксию миокарда, а в некоторых случаях даже провоцировать «кислородное голодание» миокарда [139], усугубляя, тем самым, ишемические повреждения сердца. В настоящее время остается открытым вопрос о том, связан подобный эффект алкалоидов с активацией каких-либо (центральных или кардиальных) опиатных рецепторов и каково значение симпатoadrenalовой системы в реализацию этого негативного действия опиатов. Не известно с активацией какого типа опиатных рецепторов связано опиатергическое усиление ишемических повреждений сердца. Следует отметить, что во всех работах, в которых удалось обнаружить патогенное действие опиатов, использовались очень большие дозы морфина (1-3 мг/кг) [136, 137, 139] или фентанила (100 мкг/кг) [140]. В реальной клинической ситуации обычно используются более низкие дозировки алкалоидных агонистов опиатных рецепторов. Фентанил в кардиохирургической практике используют в дозах от 7 до 60 мкг/кг [142]. Для лечения острого инфаркта миокарда рекомендуют использовать морфин в дозе, не превышающей 0,14 - 0,25 мг/кг внутривенно [125, 141]. Между тем, установлено, что в дозе 0,25 мг/кг морфин у пациентов с ИБС вызывает снижение потребления кислорода миокардом,

уменьшение постнагрузки на сердца и падение сопротивления коронарных артерий при неизменном потреблении миокардом лактата [141]. Подобные изменения гемодинамики и метаболизма сердца не могут усугублять ишемических повреждений сердца, а напротив, должны увеличивать толерантность миокарда к ишемическим повреждениям. Действительно, выполняя эксперименты на собаках G.J.Vusse и соавт. [143] обнаружили, что инъекция фентанила (25 мкг/кг) способствует ограничению подъема концентрации лактата и фосфата в крови коронарного синуса в ответ на коронароокклюзию. Подобное повышение уровня молочной и фосфорной кислоты в венозной крови, оттекающей от сердца, является типичной реакцией миокарда на гипоксию [141, 143], поэтому ограничение выхода этих продуктов метаболизма в кровь авторы расценивают, как показатель ослабления гипоксии сердечной мышцы [143].

Подводя итог изложенному, следует заключить, что опиаты в малых дозах повышают толерантность миокарда к гипоксии, а высокие дозы этих же препаратов могут усиливать ишемические и реперфузионные повреждения сердца. Мы попытались выяснить, с активацией каких типов опиатных рецепторов связано патогенное влияние опиатов, и ответить на вопрос о том, где в организме могут локализоваться опиатные рецепторы, активация которых способствует снижению толерантности сердца к ишемическим воздействиям. Мы предположили, что эти рецепторы могут находиться в миокарде. Основой для этой рабочей гипотезы, послужила публикация A.Y.S.Lee и T.M.Wong [144], которые, выполняя эксперименты на изолированном перфузируемом сердце крысы, обнаружили, что добавление налоксона в перфузат увеличивает толерантность сердца к ишемическим воздействиям. Авторы этой публикации предположили, что обнаруженный феномен связан с неспецифическим мембранопротекторным эффектом налоксона, который был использован в высокой концентрации [144].

Для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту точку зрения мы решили сопоставить кардиопротекторное влияние неселективного блокатора опиатных L-налоксона и его стереоизомера D-налоксона, неспособного взаимодействовать с опиатными рецепторами [145], на устойчивость изолированного миокарда к действию тотальной ишемии (45 мин) и последующей реперфузии. Оказалось, что внутривенное введение как L-, так и D-энантимеров налоксона (0,5 мг/кг) за 15 мин до изоляции сердца способствовало снижению уровня креатинкиназы в перфузате, оттекающем от сердца во время реперфузии [49]. Однако L-налоксон оказывал достоверно более выраженное кардиопротекторное действие по сравнению с D-налоксоном [49]. Следовательно, есть основания предполагать, что кардиопротекторный эффект L-налоксона складывается из двух компонентов: неспецифического мембранопротекторного действия и специфического связывания с опиатными рецепторами. К сожалению, налоксон является неселективным антагонистом опиатных рецепторов, поэтому предстояло выяснить, с блокадой какого типа последних связано кардиопротекторное влияние этого препарата. Оказалось, что из использованных нами селективных ингибиторов опиатных рецепторов подобное кардиопротекторное влияние оказывает только к-антаго-

нист норбиналторфимин [49]. Однако в миокарде присутствует два субтипа к-рецепторов: κ_1 и κ_2 [39], поэтому предстояло ответить на вопрос о том, с «оккупацией» какого из них, связано защитное действие налоксона и норбиналторфимиона. Агонист κ_1 -рецепторов U-50,488 повышает устойчивость кардиомиоцитов к ишемическим и реперфузионным воздействиям [49], поэтому мы предположили, что «оккупация» κ_2 -рецепторов их антагонистами может увеличить толерантность клеток сердца к гипоксии и реоксигенации. Оказалось, что внутривенное введение крысам агониста κ_2 -рецепторов бремазоцина (0,7 мг/кг) за 15 мин до изоляции миокарда, способствует снижению резистентности сердца к тотальной ишемии и реперфузии *in vitro* [49]. В опубликованной недавно работе K.A.Aitchinson и соавт. [78], наши результаты нашли экспериментальное подтверждение. Эти исследователи обнаружили, что предварительное добавление бремазоцина (30 нмоль/л) в перфузионную систему изолированного сердца способствует увеличению размеров зоны некроза при коронароокклюзии [78]. Блокатор к-рецепторов норбиналторфимин устраняет это патогенное влияние бремазоцина на миокард [78].

Таким образом, есть основания полагать, что снижение толерантности сердца к ишемическим воздействиям после введения подопытным животным и пациентам больших доз морфина или фентанила [136, 137, 139, 140] может быть результатом активации кардиальных κ_2 -рецепторов. Молекулярная природа этого феномена остается пока не известной. В то же время, существует довольно много публикаций о предполагаемых механизмах кардиопротекторного действия опиоидов.

Внутриклеточный сигнальный путь, обеспечивающий кардиопротекторный эффект опиоидов

Как мы уже говорили, существует много работ, посвященных действию опиоидов на уровне клетки. Подобный анализ этих публикаций может стать предметом отдельной обзорной статьи, поэтому остановимся только на одном наиболее изученном сигнальном пути, который обеспечивает кардиопротекторное действие δ_1 -агонистов. Дельта-рецепторы, расположенные на сарколемме кардиомиоцитов, связаны с фосфолипазой C через $G_{i/o}$ -белки. Ингибирование этих белков с помощью пертуссистоксина полностью устраняет кардиопротекторный эффект δ_1 -агониста TAN-67 [10]. Конечной точкой кардиопротекторного действия опиоидов, по всей видимости, являются K_{ATP} -каналы, локализованные на внутренней мембране митохондрий [79]. Почему активация этих каналов повышает устойчивость кардиомиоцитов к ишемическим повреждениям? Ясного ответа на этот вопрос пока нет, но сам факт участия митохондриальных K_{ATP} -каналов в регуляции устойчивости клеток сердца к патогенному действию аноксии и реоксигенации у многих авторов не вызывает сомнения [21, 99, 100]. Каким образом передается сигнал от опиатного рецептора к этим каналам? Результаты ряда исследований свидетельствуют, что звеньями этой цепочки являются $G_{i/o}$ -белки, фосфолипаза C, протеинкиназа C, тирозинкиназа [20, 74, 100]. Существуют, данные о том, что оксид азота может обеспечивать избирательную активацию митохондриальных K_{ATP} -каналов, не влияя при этом на сарколеммальные K_{ATP} -каналы [109].

Заключение

Представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что активация μ -, δ_1 - и κ_1 -опиатных рецепторов может быть использована в недалеком будущем в качестве нового способа профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Этот подход может найти свое применение в терапии ИБС и в кардиохирургии при выполнении оперативных вмешательств на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения, когда имеет место тотальная ишемия сердца и последующая реперфузия миокарда. Возможно, что найдут свое применение в клинической практике и блокаторы κ_2 -опиатных рецепторов. Од-

нако прежде чем перейти к клинической апробации опиоидов, предстоит еще выполнить много экспериментальных работ, в которых следует изучить действие этих фармакологических агентов на насосную функцию миокарда и электрическую стабильность сердца, оценить их безвредность, установить возможные побочные эффекты и прочее.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований, НИИ (грант HL 08311 for G.J. Gross, DA 09010 for George B. Stefano), The Wellcome Trust, предоставившей travel grant Ю.Б.Лушманову и Л.Н.Маслову для поездки на конференцию EOC'2000.

ЛИТЕРАТУРА

- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124-1136.
- Murry C.E., Richard V.J., Reimer K.A., Jennings R.B. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ. Res.* 1990; 66: 913-931.
- Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторирования ЭКГ. *Кардиология*, 1998; №9: 4-6.
- Каган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеев Г.В. Влияет ли предшествующая инфаркту миокарда стенокардия на его размер, лечение и прогноз? Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии. *Кардиология*, 1998; №9: 60-64.
- Сидоренко Г.И., Гурин А.В., Сополева Ю.В., Иосава И.К. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни. *Кардиология*, 1997; №10: 4-16.
- Гурин А.В., Молош А.И., Сидоренко Г.И. Прерывистая ишемия – уникальный адаптационный феномен. Перспектива новых путей фармакологического воздействия. *Кардиология*, 1997; №6: 45-52.
- Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н., Капелько В.И., Рууге Э.К. Защитный эффект ишемической предпосылки (прекондиционирования): влияние длительности ишемии. *Кардиология*, 1998; №5: 4-8.
- Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 2187-2195.
- Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 1355-1362.
- Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by δ_1 - but not μ or κ -opioid receptors. *Circulation*, 1998; 97: 1282-1289.
- Schott R.J., Rohmann S., Braun E.R., Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ. Res.* 1990; 66: 1133-1142.
- Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M. et al. Protect against infarction afforded by preconditioning is mediated by A_1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation*, 1991; 84: 350-356.
- Gross G.J., Auchampach J.A. Blockade of the ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ. Res.* 1992; 70: 223-233.
- Tomai F., Crea F., Gaspardone A. et al. Effects of naloxone on myocardial ischemic preconditioning in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33(7): 1863-1869.
- Yellon D.M., Baxter G.F. A «second window of protection» or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 1023-1034.
- Yao Z., Gross G.J. Role of nitric oxide, muscarinic receptors, and the ATP-sensitive potassium channel in mediating the effects of acetylcholine to mimic preconditioning in dogs. *Circ. Res.* 1993; 73: 1193-1201.
- Imagawa J., Baxter G.F., Yellon D.M. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, blocks the «second window of protection» 48 h after ischemic preconditioning in the rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 1885-1893.
- Fryer R.M., Wang Y., Hsu A.K., Gross G.J. Essential activation of PKC- δ in opioid-initiated cardioprotection. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: H1346-H1353.
- Thornton J.D., Liu G.S., Downey J.M. Pretreatment with pertussis toxin blocks the protective effects of preconditioning: evidence for G-protein mechanism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1993; 25: 311-320.
- 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 $G_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H909-H914.
- 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.
- Schultz J.E.J., Gross G.J. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol. Ther.* 2001; 89: 123-137.
- Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ. Res.* 1996; 78: 1100-1104.
- Dhawan B.N., Cesselin F., Raghbir R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48(4): 567-592.
- Jaffe J.H., Martin W.R. Opioid analgesics and antagonists. Chapter 21. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eighth edition. Eds. A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, New York; Pergamon Press, 1990; 485-521.
- Zadina J.E., Hackler L., Ge L.-J., Kastin A.J. A potent

- and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature* 1997; 386: 499-502
27. Zhu W., Bilfinger T.V., Baggerman G. et al. Presence of endogenous morphine and morphine 6 glucuronide in human heart tissue. *Int. J. Mol. Med.* 2001; 7: 419-422.
 28. Jiang Q., Takemori A.E., Sultana M. et al. Differential antagonism of opioid delta antinociception by [D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶] enkephalin and naltrindole 5-isothiocyanate: evidence for delta receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 257: 1069-1075.
 29. Mattia A., Vanderah T., Mosberg H.I., Porecca F. Lack of antinociceptive cross-tolerance between [D-Pen²,D-Pen⁵]enkephalin and [D-Ala²]deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 258: 583-587
 30. Kieffer B.L., Befort K., Caveriaux-Ruff C., Hirth C.G. The delta opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 12048-12052.
 31. Chen Y., Mesick A., Liu J. et al. Molecular cloning and functional expression of a mu opioid receptor from rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1993; 44: 8-12
 32. Minami M., Toya T., Katao Y., et al. Cloning and expression of a cDNA for the rat kappa-opioid receptor. *FEBS Lett.* 1993; 329: 291-295.
 33. Hokfelt T., Elde R., Johansson O. et al. The distribution of enkephalin-immunoreactive cell bodies in the rat central nervous system. *Neurosci. Lett.* 1997; 5: 25-31.
 34. Goodman R.R., Snyder S.H., Kuhar M.J., Young W.S. Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980; 77: 6239-6243.
 35. Atweh S.F., Kuhar M.J. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain: spinal cord and lower medulla. *Brain Res.* 1977; 124: 53-67
 36. Krumius S.A., Faden A.I., Feuerstein G. Opiate binding in rat hearts: modulation of binding after hemorrhagic shock. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 127: 120-128.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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 kappa opioid receptor multiplicity in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 355-362.
 40. 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
 41. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218: 877-881.
 42. Stefano G.B., Hartman A., Bilfinger T.V. et al. Presence of the μ_3 opiate receptor in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(51): 30290-30293.
 43. Stefano G.B., Goumon Y., Bilfinger T.V. et al. Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: Human endothelia express a mu opiate receptor. *Progress in Neurobiol.* 2000; 60: 531-544.
 44. Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C. et al. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium*, 2000; 7: 185-191.
 45. Ventura C., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. et al. K and opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca²⁺ release from an intracellular pool in myocytes and neurons. *Circ. Res.* 1992; 70: 66-81.
 46. Huang X.D., Wong T.M. Morphine and (D-Ala²,NMe-Phe⁴,Gly-ol)-enkephalin increase the intracellular free calcium in isolated rat myocytes. Effect of naloxone or pretreatment with morphine. *Life Sci.* 1991; 48(11): 1101-1107
 47. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Изменение уровня опиоидных пептидов в сердце и плазме крови при острой ишемии миокарда, осложненной фибрилляцией желудочков. *Вопр. мед. химии*, 1992; 38(2): 21-23.
 48. 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.
 49. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Там С.В., Богомаз С.А. Опиоидная система и устойчивость сердца к повреждениям при ишемии-реперфузии. *Росс. физиол. журн.* 2000; 86(2): 164-173.
 50. Lang R.E., Herrman K., Dietz R. Evidence for the presence of enkephalins in the heart. *Life Sci.* 1983; 32(4): 399-406.
 51. Barron B.A., Gu H., Gaugl J.F., Caffrey J.L. Screening for opioids in dog heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1992; 24: 67-77.
 52. Caffrey J.L., Boluyt M.O., Younes A. et al. Aging, cardiac proenkephalin mRNA and enkephalin peptides in the Fisher 344 rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 701-711.
 53. 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
 54. McLaughlin P.J., Wu Y., Opioid gene expression in the developing and adult rat heart. *Develop. Dyn.* 1998; 211: 153-163.
 55. Millington W.R., Rosenthal D.W., Unal C.B., Nyquist-Battie C. Localization of propiomelanocortin mRNA transcripts and peptide immunoreactivity in rat heart. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 107-116.
 56. Springhorn J.P., Claycomb W.C. Translation of heart preproenkephalin mRNA and secretion of enkephalin peptides from cultured cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* 1992; 63: H1560-H1566.
 57. McLaughlin P.J., Allar M.A. Preproenkephalin gene expression and [Met⁵]-enkephalin levels in the developing heart. *Mol. Brain Res.* 1998; 60: 160-167.
 58. Weil J., Eschenhagen T., Fleige G. et al. Localization of preproenkephalin mRNA in rat heart: selective gene expression in left ventricular myocardium. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H378-H384.
 59. Howells R.D., Kilpatrick D.L., Bailey L.C., et al. Proenkephalin mRNA in rat heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986; 83: 1960-1963.
 60. Low K.G., Allen R.G., Melner M.H. Association of proenkephalin transcripts with polyribosomes in the heart. *Mol. Endocrinol.* 1990; 4: 1408-1415.
 61. Mantelli L., Corti V., Ledda F. On the presence of opioid

- receptors in guine-pig ventricular tissue. *Gen. Pharmacol.* 1987; 18: 309-311.
62. 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.
63. 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-H855.
64. Giles T.D., Sander G.E., Rice J.C., Quiroz A.C. Systemic methionine-enkephalins evokes cardiostimulatory responses in the human. *Peptides*, 1987; 8: 609-612.
65. 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: 1327-1333.
66. Sander G.E., Giles T.D., Kastin A.J. et al. Cardiopulmonary pharmacology of enkephalins in the conscious dog. *Peptides*, 1981; 2: 403-407.
67. Laurent S., Marsh J.D., Smith T.W. Enkephalins have a direct positive inotropic effect on cultured cardiac myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 5930-5934.
68. Holaday J.W. Cardiovascular effects of endogenous opiate system. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 541-594.
69. 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.
70. 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; 14: 1273-1277.
71. 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.
72. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tam S.W. Ligands for opioid and σ -receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardioclerosis and stress. *Life Sci.* 1999; 65(1): PL13-PL17.
73. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S. Participation of central and peripheral k_1 and k_2 opioid receptors in arrhythmogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26: 716-723
74. Miki T., Cohen M.V., Downey J.M. Opioid receptors contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 186: 3-12
75. 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.
76. Liang B.T., Gross G.J. Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and K_{ATP} channels. *Circ. Res.* 1999; 84: 1396-1400.
77. Wu S., Li H.Y., Wong T.M. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocyte. Involvement of κ -opioid receptor. *Circ. Res.* 1999; 84: 1388-1395.
78. 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.
79. 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.
80. North R.A., Williams J.T., Surprenant A., Christie M.J. μ and δ receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 5487-5491.
81. Ikeda K., Kobayashi T., Ischikawa T. et al. Functional couplings of the μ and the δ opioid receptors with the G-protein-activated K^+ channel. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1995; 208: 302-308.
82. Childers S.R. Opioid receptor-coupled second messenger systems. *Life Sci.* 1991; 48: 1991-2003.
83. Cox B.M. Opioid receptor-G protein interactions: acute and chronic effects of opioids. In: *Handbook of Experimental Pharmacology: Opioids I*. Ed. by A. Herz, New York: Springer-Verlag: 1993; 145-188.
84. Werz M.A., Macdonald R.L. Dynorphin reduces voltage-dependent calcium conductance of mouse dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides*, 1984; 5: 253-256.
85. Werz M.A., Macdonald R.L. Dynorphin and neoendorphin peptides decrease dorsal root ganglion neuron calcium-dependent action potential duration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; 234: 49-56.
86. North R.A. Opioid receptor types and membrane ion channels. *Trends Neurosci.* 1986; 9: 114-117.
87. North R.A. Opioid actions on membrane ion channels. Herz A., Ed. *Handbook of Experimental Pharmacology: Opioids I*. New York: Springer-Verlag: 1993: 774-797.
88. Laugwitz K.-L., Offermanns S., Spicher K., Schultz G. μ and δ opioid receptors differentially couple to G protein subtypes in membranes of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neuron*, 1993; 10: 233-242.
89. Chen Y., Yu L. Differential regulation by cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C of the μ opioid receptor coupling to a G protein-activated K^+ channel. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 7839-7842.
90. Mura R.A., Niroomand F. Delta and kappa selective opioid agonists inhibit adenylyl cyclase activity through activation of G_i proteins in cardiac sarcolemma (Abstract). *Circulation*, 1996 94: I-474
91. Niroomand F., Mura R.A., Piacentini L., Kubler W. Opioid receptor agonists activate pertussis toxin-sensitive G proteins and inhibit adenylyl cyclase in canine cardiac sarcolemma. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; 354: 643-649.
92. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца.-Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994; 352 с.
93. McKenzie F.R., Milligan G. δ opioid-receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase is transduced specifically by the guanine-nucleotide-binding protein G_{i2} . *Biochem. J.* 1990; 267: 391-398.
94. Ventura C., Lokatta E.G., Sisini A. et al. Leucine-enkephalin increases the level of inositol (1,4,5) triphosphate and releases calcium from an intracellular pool in rat ventricular

- cardiac myocytes. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1991; 67(3): 261-266.
95. Sheng J.Z., Wong N.S., Tai K.K., Wong T.M. Lithium attenuates the effects of dynorphin (A1-13) on inositol 1,4,5-triphosphate and intracellular Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. *Life Sci.* 1996; 59: 2181-2186.
96. Gross R.A., Moises H.C., Uhler M.D., Macdonald R.L. Dynorphin A and cAMP-dependent protein kinase independently regulate calcium currents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 7025-7029.
97. Ocana M., Del Ponzo E., Barrios M., Baeyens J.M. Subgroups among μ opioid receptor agonists distinguished by ATP-sensitive K^+ channel-acting drugs. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 114: 1296-1302.
98. Wild K.D., Vanderah T., Mosberg H.I., Porreca F. Opioid δ receptor subtypes are associated with different potassium channels. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193: 135-136
99. Atwal K.S., Grover G.J. Treatment of myocardial ischemia with ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}) openers. *Current Pharmaceutical Design.* 1996; 2: 585-595
100. Gross G.J., Fryer R.M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and myocardial preconditioning. *Circ. Res.* 1999; 84: 973-979
101. Shankar V., Armstead W.M. Opioids contribute to hypoxia-induced pial artery dilation through activation of ATP-sensitive K^+ channels. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H997-H1002
102. 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, 2000, Abstract M28.
103. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Krylatov A.V. et al. Antiarrhythmic effect of μ -opioid receptor agonist DALDA during coronary artery occlusion and reperfusion: role of K_{ATP} channels. In: 3rd European Opioid Conference, Guilford, 2000, Abstract M27.
104. Champion H.C., Kadowitz P.J. D-[Ala²]endomorphin 2 and endomorphin 2 have nitric oxide-dependent vasodilator activity in rats. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H1690-1697.
105. Stefano G.B., Salzet M., Magazine H.I., Bilfinger T.V. Antagonism of LPS and IFN- γ 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.
106. Реброва Т.Ю., Маслов Л.Н., Лишманов А.Ю., Там С.В. Стимуляция μ - и δ -опиатных рецепторов и устойчивость изолированного сердца к окислительному стрессу: роль NO-синтазы. *Биохимия*, 2001; 66(4): 520-528
107. Реброва Т.Ю., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Там С.В. Роль μ и δ -опиатных рецепторов в формировании резистентности миокарда к свободнорадикальному повреждению. *Росс. физиол. журн.* 2001; 87(5): 628-641.
108. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М: Наука, 1998.
109. Sasaki N., Sato T., Ohler A. et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation*, 2000; 101(4): 439-445.
110. Howlett T., Tomlin S., Ngahfoong L. Release of beta-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. *Br. Med. J.* 1984; 28: 1950-1952.
111. Miller P.F., Light K.C., Bragton E.E. et al. Beta-endorphin responses to exercise and mental stress in patients with ischemic heart disease. *J. Physiol. Res.* 1993; 37: 455-465.
112. Dumont M., Lemaire S. Increased content of immunoreactive Leu-enkephalin and alteration of δ opioid receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats. *Neurosci. Lett.* 1988; 94: 114-118.
113. Ouellette M., Brakier-Gingras L. Increase in the relative abundance of proenkephalin: a messenger RNA in the ventricles of cardiomyopathic hamsters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 155: 449-454
114. Forman L.J., Hock C.E., Harwell M., Estilow-Isabell S. The results of exposure to immobilization, hemorrhagic shock, cardiac hypertrophy on beta-endorphin in rat cardiac tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994; 206: 124-129
115. Oldroyd K.G., Harvey K., Gray C.E. et al. Beta-endorphin release in patients after spontaneous and provoked acute myocardial ischemia. *Br. Heart J.* 1992; 67: 230-235.
116. Oldroyd K.G., Gray C.E., Carter R. et al. Activation and inhibition of the endogenous opioid system in human heart failure. *Br. Heart J.* 1995; 73: 41-48.
117. Falcone C., Guasti L., Ochan M et al. Beta-endorphins during coronary angioplasty in patients with silent or symptomatic myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1614-1620
118. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Уровень энкефалинов и циклических нуклеотидов в сердечной мышце при фибрилляции желудочков, вызванной экспериментальным инфарктом миокарда. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1988; №10: 408-410.
119. Paradis P., Dumont M., Belichard P. et al. Increased preproenkephalin A gene expression in the rat heart after induction of a myocardial infarction. *Biochem. Cell. Biol.* 1992; 70: 593-598.
120. Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году. В кн: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев: Наукова думка 1977; С.27-51.
121. Слепушкин В.Д., Лишманов Ю.Б., Федорова Т.В. и др. Исследование содержания гормонов гипоталамо-надпочечниковой системы в крови у больных острым инфарктом миокарда при лечении отечественным гексапептидом даларгином. *Кардиология*, 1987; 27(9): 110-112.
122. Алекминская Л.А., Кондратьев Б.Ю., Слепушкин В.Д. Взаимодействие энкефалинов с симато-адреналовой системой при острой ишемии миокарда в эксперименте. *Пат. физиол. и exper. терапия* 1986; № 1: 16-18
123. Лишманов Ю.Б., Кондратьев Ю.Б. Взаимодействие опиоидной и симпатoadреналовой системы при ишемическом повреждении сердца. *Физиол. журн.* 1995; 81(5): 77-85
124. Ledda F., Mantelli L. Possible presynaptic inhibitory effect of etorphine on synaptic nerve terminals of guinea-pig heart. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; 85: 247-250
125. Сыркин А.С. Инфаркт миокарда. М: ООО Медицинское информационное агенство, 1998.
125. Chien G.L., Van Winkle D.M. Naloxone blockade of myocardial ischemic preconditioning is stereoselective. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 1895-1900

126. Roques B.P., Noble F., Dauge V. et al. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1993; 45(1): 87-146.
127. Chien G.L., Mohtadi K., Wolff R.A., Van Winkle D.M. Naloxone blockade of ischemic preconditioning does not require central nervous system participation. *Basic Res. Cardiol.* 1999; 94: 136-143.
128. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М: Медицина, 1987.
129. Вэй У.Л., Вэй Е.Л., Филдс Г.Л. Опиоидные анальгетики и антагонисты В кн.: Базисная и клиническая фармакология. В 2-х томах. Т.1. под редакцией Б.Г.Катцунга, Перевод с англ. под ред. Э.Э.Звартау. М, СПб: Бином, Невский Диалект 1998; 558-578.
130. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М: Медицина, 1997.
131. Roques B.P., Gacel G., Dauge V., Baamonde A. et al. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophys. Clin.* 1990; 20: 369-387.
132. 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
133. Knapp R.J., Landsman R., Waite S. et al. Properties of TAN-67, a nonpeptidic δ -opioid receptor agonist, at cloned human δ - and μ -opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 291: 129-134
134. 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. жур.* 1998; 84(11): 1223-1230
135. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Использование лигандов μ - и дельта-опиатных рецепторов для предупреждения нарушений ритма и сократимости изолированного сердца в постишемическом периоде. *Кардиология*, 1998; № 12: 25-30
136. Kisin I., Markiewicz W., Birkhahn J. Effect of large doses of morphine on experimental myocardial ischemia in cats. *Isr. J. Med. Sci.* 1979; 15: 588-591.
137. Markiewicz W., Finberg J.P., Lichting C. Morphine increases myocardial infarction size in rats. *Anesth. Analg.* 1982; 61: 843-846.
138. Vatner S.F., Marsh J.D., Swain J.A. Effects of morphine on coronary and left ventricular dynamics in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 207-217.
139. 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; 50: 324-330.
140. Kettler D., Hifiker O., Sonntag H. Narcotics and the coronary circulation. Chapter 34. In: *Opioids in Anesthesia*. Ed. F.G.Estafanous. Butterworth Publishers, Boston, London, 1991, 194-201.
141. Sethna D.H., Moffitt E.A., Gray R.J. et al. Cardiovascular effects of morphine in patients with coronary arterial disease. *Anesth. Analg.* 1982; 61(2): 109-114.
142. Estafanous F.G., Zurick A.M. Opioids and coronary artery surgery. Chapter 36. In: *Opioids in Anesthesia*. Ed. F.G.Estafanous. Butterworth Publishers, Boston, London, 1991, 209-217.
143. van der Vusse G.J., van Belle H., van Gerven W. et al. Acute effect of fentanyl on hemodynamics and myocardial carbohydrate utilization and phosphate release during ischemia. *Br. J. Anaest.* 1979; 51(10): 927-935.
144. Lee A.Y.S., Wong T.M. Naloxone reduces release of creatin kinase in the isolated ischemic rat heart (42089). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985; 179: 219-221
145. Iijima I., Minamikawa J.-I., Jacobs A.E. et al. Studies in the (+)-morphinan series. 5. Synthesis and biological properties of (+)-naloxone. *J. Med. Chem.* 1978; 21(4): 398-340.