

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Л. Н. Маслов^{1,2}, Ю. Б. Лишманов¹

Систематизированы данные об антиаритмических свойствах агонистов опиоидных рецепторов (ОР). Выполнен анализ публикаций о том, что опиоиды увеличивают устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям как *in vivo*, так *in vitro*. Например, оккупация центральных μ - и δ -ОР, а также ORL1 рецепторов увеличивает толерантность сердца к аритмогенному действию адреналина и аконитина. Активация центральных κ -ОР, напротив, усугубляет аритмогенный эффект адреналина. Стимуляция периферических δ_2 - и κ_1 -ОР уменьшает частоту аритмий, вызванных окклюзией коронарной артерии и реперфузией *in vivo*. Оккупация периферических μ -, κ_2 -, δ_1 -ОР, а также ORL1 рецепторов не оказывает эффекта на устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии, но увеличивает электрическую стабильность сердца у крыс с постинфарктным кардиосклерозом. Авторы полагают, что опиоиды, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер, могут быть использованы для терапии аритмий.

Опиоидергическая система представлена опиоидными рецепторами (ОР), сопряженными с G-белками и расположенными на клеточной мембране. Эндогенными агонистами ОР являются опиоидные пептиды. Составным элементом системы являются ферменты, которые обеспечивают образование опиоидных пептидов из высокомолекулярных предшественников, а также энзимы, которые осуществляют гидролиз опиоидных пептидов. Существуют четыре типа ОР (μ , δ , κ и ORL1), молекулярная структура которых идентифицирована. Нейроны подкорковых структур головного мозга отличаются высокой плотностью ОР. Особенно велика плотность названных рецепторов в ядрах головного мозга, участвующих в восприятии ноцицептивной информации и регуляции вегетативных функций. По этой причине в литературе основное внимание уделяется обезболивающему действию опиоидов или исследованию роли ОР в регуляции пищевого, эмоционального поведения. Значительное внимание уделяется изучению роли ОР в формировании зависимости к опиоидам и только сравнительно небольшое количество публикаций посвящено кардиоваскулярным эффектам опиоидов.

Между тем, плотность опиоидных рецепторов на сарколемме кардиомиоцитов сопоставима с плотностью ОР на мембранах нейронов. На цитолемме клеток сердца присутствуют δ -, κ - и ORL1-рецепторы, но нет μ -ОР, последние идентифицированы только в эндотелиоцитах коронарных сосудов. Кроме того, δ - и κ -ОР обнаружены на симпатических и парасимпатиче-

ских нервных терминалях, иннервирующих сердце. Активация этих рецепторов приводит к уменьшению выброса норадреналина из адренергических терминалей и блокаде освобождения ацетилхолина из окончаний вагуса в миокарде, что позволяет опиоидам модулировать функциональный ответ сердца на активацию симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Опиоидные пептиды синтезируются в кардиомиоцитах и действуют на клетки сердца аутокринно и паракринно, то есть являются типичными аутокоидами. Активация ОР и сопряженных с ними $G_{i/o}$ -белков ведет к ингибированию аденилатциклазы и, соответственно, к снижению в клетке уровня цАМФ. Одновременно активируются фосфолипазы C и D и как результат — в клетке увеличивается содержание диацилглицерола, который активирует протеинкиназу C, а также инозитолтрифосфата, который вызывает мобилизацию кальция из саркоплазматического ретикулума. Детальное обсуждение опиоидной системы выходит за рамки данной статьи, более подробную информацию можно найти в монографии [9] и обзорах [15, 27, 29, 30, 32, 51]. Акцентируем внимание читателя лишь на фактах, имеющих прямое отношение к изложенным ниже сведениям.

Во-первых, активация ОР в ядрах *n. vagus* приводит к увеличению тонической активности этого нерва [67], что обеспечивает повышение электрической стабильности сердца [40]. Во-вторых, активация ОР на адренергических нервных окончаниях в миокарде вызывает уменьшение симпатического влияния на миокард [15], что способствует повышению резистентности сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии [49]. В-третьих, оккупация ОР на сарколемме кардиомиоцитов вызывает снижение синтеза цАМФ, который, по мнению ряда авторов [49, 78], является эн-

¹ ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634050, ул. Киевская, 111.

² Томский государственный пед. университет, Томск, 34041, пр. Комсомольский, 75. E-mail: maslov@cardio.tsu.ru.

догенным аритмогенным фактором. Стимуляция этих же рецепторов увеличивает синтез инозитолтрифосфата, последний играет важную роль в патогенезе аритмий, вызванных ишемией сердца [66]. Сопоставление эти фактов позволяет предполагать, что опиоидная система может играть важную роль в аритмогенезе. Однако достаточно сложно а priori сказать, как именно повлияет стимуляция или ингибирование ОР на устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям.

Публикации, посвященные антиаритмическим свойствам лигандов ОР, делятся на две группы. Одни работы говорят о том, что антагонисты ОР оказывают антиаритмический эффект [47, 54, 64, 82, 84, 101], другие исследования свидетельствуют о том, что не менее выраженный антиаритмический эффект оказывают агонисты ОР [2, 19, 20, 22, 24, 36 – 38, 55, 57, 61, 62, 79, 80, 95]. В данном обзоре мы попытались обобщить и проанализировать только те публикации, которые посвящены антиаритмическим свойствам агонистов опиоидных рецепторов.

Первой публикацией об антиаритмической активности опиоидов можно назвать работу P. Molinaroli и соавт., которые сообщили об антиаритмической активности фентанила [81]. За ней последовала статья E. Frey и соавт. [56] об антиаритмической активности фентанила при экспериментальном инфаркте у собак. К сожалению, обе работы были выполнены на небольшой группе подопытных животных и данные носили недостоверный характер. Первая работа, которая убедительно продемонстрировала антиаритмическую активность опиоидов, была выполнена в 1981 г. E. Frey и соавт. [57]. Они показали, что морфин (1,5 мг/кг внутривенно) способен предотвратить появление аритмий у крыс после инъекции токсической дозы адреналина. В 1983 г. O. Fagbemi и соавт. [55] опубликовали данные об антиаритмическом эффекте парциального агониста ОР мептазинола при коронароокклюзии у крыс, а в 1989 г. V. Saini и соавт. [95] установили, что агонист μ -ОР фентанил (60 мкг/кг внутривенно) повышает порог фибрилляции желудочков (ПФЖ) при 10-минутной коронароокклюзии у собак. Аналогичный эффект оказывал частичный агонист μ - и антагонист κ -ОР бупренорфин (0,3 мг/кг внутривенно) на той же модели [95]. Антифибрилляторная активность μ -агонистов фентанила, суфентанила, карфентанила была продемонстрирована при коронароокклюзии у собак [62]. Результаты исследований D. D. Hansen и P. R. Hickey [61] свидетельствуют, что фентанил (60 мкг/кг внутривенно) может предупредить появление интраоперационной фибрилляции желудочков при кардиохирургических вмешательствах у детей. Эпидуральное введение морфина у пациентов с ИБС снижает вероятность появления “ишемических атак” и пароксизмов желудочковой тахикардии в послеоперационном периоде [45]. Морфин (1,5 мг/кг) способен не только предотвращать появление аритмий, но и устра-

нять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность, о чем свидетельствует повышение ПФЖ у крыс с постинфарктным кардиосклерозом через 15 мин после инъекции этого алкалоида [75]. Однако, согласно данным K. Addicks и соавт. [43], морфин (10 мг/кг внутривенно) не влиял на частоту и характер ишемических аритмий у крыс при 60-минутной коронароокклюзии. Эти авторы, в отличие от других исследователей, использовали весьма высокую дозу морфина (10 мг/кг) [43]. Инъекция столь высокой дозы алкалоида в условиях экспериментального инфаркта миокарда увеличивала в плазме крови концентрацию норадреналина [43]. Последний, как известно, обладает аритмогенной активностью [49], что, по всей видимости, не позволяет выявить собственное антиаритмическое действие морфина.

Таким образом, результаты этих работ свидетельствуют о том, что опиоиды способны увеличивать толерантность миокарда к различным аритмогенным воздействиям. Однако многие вопросы оставались без ответа. Как указывалось выше, существуют несколько типов ОР. Принято считать, что морфин и фентанил являются селективными агонистами μ -ОР [67]. Однако недавно показано, что кардиопротекторный эффект морфина (0,3 мг/кг внутривенно) [99] и фентанила [69] связан с “оккупацией” δ -рецепторов. Следует отметить, что морфин оказывал антиаритмическое действие в дозе 1,5 мг/кг [57, 76], поэтому есть основание полагать, что повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям после инъекции морфина и фентанила может быть результатом стимуляции δ -ОР. Кроме того, оба опиоидных анальгетика легко проникают через ГЭБ, поэтому неясно, связан ли их антиаритмический эффект с активацией центральных ОР или же он (эффект) является следствием оккупации периферических рецепторов. В настоящее время принято считать, что рецепторная природа любого эффекта является доказанной, если он исчезает после селективной блокады рецептора. Однако ни в одной из названных публикаций [61, 62, 95] подобный подход не применялся, поэтому рецепторная природа антифибрилляторного действия фентанила и морфина остается неясной.

Для того, чтобы выяснить, участвуют ли периферические опиоидные рецепторы в аритмогенезе, мы решили воспользоваться пептидными агонистами ОР, большинство из которых неспособно проникать через ГЭБ. Подробную информацию о проницаемости ГЭБ для опиоидов можно найти в нашем обзоре [14]. Уже первые эксперименты показали, что D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин (даларгин) (0,1 мг/кг внутривенно) способен предупреждать появление желудочковой фибрилляции при коронароокклюзии и реперфузии у крыс [17, 18, 34, 79]. Аналогичный результат был отмечен в экспериментах на кошках, которым даларгин вводили в дозе 0,01 мг/кг [35]. Согласно данным [2],

такой же эффект оказывал даларгин (0,1 мг/кг) при внутривенном введении собакам за 5 мин до перевязки коронарной артерии. Оказалось, что даларгин способен предупреждать не только ишемические, но и реперфузионные аритмии [2, 34]. Однако этот пептид был неэффективен, если его вводили после перевязки коронарной артерии [2]. Даларгин не только предупреждал аритмии, но и устранял уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца [76]. Внутривенное введение опиоида вызывало увеличение ПФЖ у крыс с постинфарктным кардиосклерозом [76]. Антиаритмический эффект данного опиоида объясняют прямым действием на миокард, поскольку добавление даларгина в перфузионный раствор изолированного сердца повышает резистентность миокарда к аритмогенному воздействию гипонатриевой перфузии [2]. Следовательно, есть основания полагать, что антиаритмический эффект даларгина связан с активацией кардиальных ОР. В пользу подобной точки зрения говорят литературные данные о низкой проницаемости ГЭБ для даларгина [1, 5].

Вместе с тем оставалось неизвестным: с активацией какого типа опиоидных рецепторов связано антиаритмическое действие даларгина, поскольку этот пептид, по одним данным, проявляет сродство к μ - и δ -рецепторам [5, 85], по другим — активирует κ -ОР [33]. Ответить на этот вопрос можно было, используя селективные лиганды ОР.

Повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям при стимуляции μ -опиоидных рецепторов. Идеальными “фармакологическими инструментами” для изучения центральных и периферических μ -ОР являются пептидные агонисты μ -рецепторов DAMGO, DALDA и PL 017. Они, подобно даларгину, практически не проникают через гематоэнцефалический барьер [14]. Кроме того, по селективности к μ -ОР они существенно превосходят фентанил [53, 98]. Нами установлено, что интрацеребровентрикулярная инфузия DAMGO приводит к увеличению устойчивости крыс к аритмогенному действию адреналина [9]. Аналогичный эффект DAMGO и μ -агониста морфицептина был обнаружен S. W. Rabkin [91].

Нами установлено, что внутривенная инъекция PL 017 или DALDA в дозе 0,1 мг/кг предупреждает появление аритмий, вызванных инъекцией токсических доз адреналина и CaCl_2 [11, 25]. Этот антиаритмический эффект не фиксировался в условиях селективной блокады периферических μ -рецепторов с помощью СТАР [11, 25], что можно рассматривать как доказательство участия μ -ОР в регуляции резистентности сердца к аритмогенному действию адреналина. Кроме того, антиаритмический эффект DALDA носит дозозависимый характер с ED_{50} , равной 45 мкг/кг [25]. Следовательно, по антиаритмической активности этот пептид превосходит препараты, применяемые в кли-

нике [3, 63]. Однако столь выраженное антиаритмическое действие пептидные μ -агонисты проявляют только в случае аритмий, индуцированных адреналином [11, 25]. Инъекция DALDA перед 10-минутной коронароокклюзией и реперфузией у крыс, наркотизированных кетаминем, не оказывала эффекта на частоту и характер аритмий [33]. Противоположные результаты были получены группой С. Д. Михайловой. В экспериментах на наркотизированных этаминал-натрием кошкам им удалось обнаружить антиаритмический эффект у селективного μ -агониста DAMGO (20 мкг/кг внутривенно) при коронароокклюзии [36–38]. Причина различий между данными С. Д. Михайловой и нашими результатами неясна. Однако можно предложить три возможных объяснения для этого противоречия. Во-первых, могут существовать межвидовые различия в реакции сердца на активацию μ -ОР. В этой связи следует отметить, что мы выполняли эксперименты на крысах, а московские коллеги — на кошках. Во-вторых, немаловажную роль могли сыграть средства для наркоза. Коллектив С. Д. Михайловой использовал для анестезии этаминал-натрий, мы — кетамин. По мнению G. E. Sander и соавт. [96], барбитураты могут изменять реакцию сердечно-сосудистой системы на инъекцию опиоидных пептидов на противоположную. В-третьих, возможно, что DALDA и DAMGO действуют на различные подтипы μ -ОР.

В экспериментах на модели постинфарктного кардиосклероза нами получены данные о том, что неселективные μ -агонисты даларгин, морфин, а также селективный агонист μ -ОР DALDA вызывают повышение ПФЖ [26, 28, 76]. Антифибрилляторный эффект DALDA (1 мг/кг) не выявлялся в условиях блокады опиоидных рецепторов налоксона метиодидом (2 мг/кг) [28]. Этот фармакологический агент используется для избирательной блокады периферических ОР [14], поэтому есть основания полагать, что антиаритмический эффект DALDA связан с оккупацией периферических μ -ОР. Селективная блокада μ -рецепторов с помощью СТАР (0,5 мг/кг) также устраняла антифибрилляторный эффект DALDA [28]. Поскольку СТАР в использованной нами дозе не проникает через ГЭБ [14], можно утверждать, что DALDA индуцирует увеличение электрической стабильности сердца за счет активации периферических μ -ОР.

Таким образом, анализ литературных источников и результатов собственных исследований позволяет утверждать, что активация центральных и периферических μ -опиоидных рецепторов повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина. Оккупация периферических μ -ОР обеспечивает повышение электрической стабильности сердца у животных с постинфарктным кардиосклерозом. Открытым остается вопрос о роли μ -ОР в патогенезе нарушений сердечного ритма при коронароокклюзии и реперфузии. Кроме того, остается не известной локализация

периферических μ -ОР, обеспечивающих электрическую стабильность сердца, поскольку в кардиомиоцитах, как мы уже говорили, μ -рецепторы до сих пор не обнаружены.

Активация δ -опиоидных рецепторов повышает толерантность сердца к аритмогенным воздействиям. Нами были использованы селективные агонисты δ -рецепторов: BW373U86, DTLET, DSLET (агонист δ_2 -ОР), дельторфин II (агонист δ_2 -ОР), DPDPE (агонист δ_1 -ОР) [11, 22, 23]. Из этих фармакологических агентов все, кроме BW373U86, были пептидами, не способными проникать через ГЭБ, а BW373U86 был непептидным лигандом δ -ОР, легко преодолевающим это препятствие [14]. Оказалось, что интрацеребровентрикулярная инфузия пептидных δ -агонистов (DTLET, DSLET, DPDPE) повышала толерантность крыс к аритмогенному действию адреналина [22, 23]. Антиаритмический эффект δ -агонистов не проявлялся в условиях селективной блокады δ -ОР с помощью препарата ICI 174,864 [23]. Следовательно, можно утверждать, что стимуляция центральных δ -ОР приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина. В случае внутривенного введения δ -агонистов антиаритмический эффект оказывал только BW373U86, который проникает через ГЭБ [23]. Налоксон в дозе 0,1 мг/кг внутривенно не влиял на антиаритмическое действие BW373U86, но устранял антиаритмический эффект BW373U86 в дозе 2 мг/кг [23]. Как известно, налоксон является преимущественным антагонистом μ -ОР и обладает сродством к δ - и κ -ОР [53], поэтому мы полагаем, что в дозе 0,1 мг/кг налоксон блокирует только μ -ОР, а в дозе 2 мг/кг — все опиоидные рецепторы. В дозе 0,1 мг/кг он не влиял на антиаритмический эффект BW373U86, а в дозе 2 мг/кг устранял защитный эффект BW373U86. Следовательно, есть основания утверждать, что защитный эффект BW373U86 связан с активацией δ -ОР. При внутривенном введении только BW373U86, проникающий через ГЭБ, проявлял антиаритмические свойства. Значит, есть основания полагать, что только активация центральных δ -ОР приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина. Может ли активация центральных или периферических δ -рецепторов как-то повлиять на устойчивость сердца к аритмогенному влиянию коронароокклюзии и реперфузии? Ответ на этот вопрос оказался не столь очевидным и простым, как мы полагали первоначально.

Выполняя эксперименты с селективными δ_1 -агонистами TAN-67 (0,08 мг/кг), DPDPE (0,1, 0,2 и 0,5 мг/кг), а также δ_2 -агонистом DSLET (0,11 мг/кг) [33], мы обнаружили, что эти лиганды при внутривенном введении не влияют на частоту появления аритмий при 10-минутной коронароокклюзии и реперфузии у крыс. Вместе с тем в той же работе мы установи-

ли, что селективная активация δ_2 -ОР с помощью внутривенного введения дельторфина II (0,12 мг/кг) приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии [33]. Эти данные отчасти совпадают с результатами исследований московских коллег, которые показали, что стимуляция δ_2 -ОР с помощью внутривенной инъекции DSLET (0,02 мг/кг) способна предупреждать появление нарушений ритма сердца у наркотизированных этиаминал-натрием кошек при 15-минутной коронароокклюзии [37, 38]. По нашим данным, из двух δ_2 -агонистов (DSLET и дельторфин II) только дельторфин II повышал электрическую стабильность сердца в условиях коронароокклюзии и реперфузии. Мы полагаем, что выраженный антиаритмический эффект дельторфина II и отсутствие такового у DSLET является следствием различного сродства этих лигандов к δ -ОР. Так, по данным литературы, дельторфин II по аффинности к δ -ОР и биологической активности *in vitro*, по меньшей мере, в 2 раза превосходит DSLET [51], поэтому не удивительно, что при использовании нами обоих пептидов в эквимолярных дозах только дельторфин II проявлял антиаритмические свойства. Удивление вызывает тот факт, что С. Д. Михайлова и соавт. [37, 38] обнаружили антиаритмический эффект у DSLET в дозе, которая была в 5 раз меньше той дозировки пептида, которую применяли мы. Возможно, что разгадка этого противоречия кроется в видовой специфичности реакции сердца на опиоиды, поскольку наши эксперименты выполнялись на крысах, а опыты московских коллег — на кошках. Обсуждая антиаритмическим свойствам δ -агонистов, нельзя не сказать о работе, выполненной R. M. Fryer и соавт. [59]. Эти исследователи, как и мы, использовали модель коронароокклюзии и реперфузии у крыс и применяли селективный δ_1 -агонист TAN-67, который проникает через ГЭБ, но, в отличие от нас, они применяли TAN-67 в дозе 10 мг/кг, что в 125 раз больше использованной нами дозы (0,08 мг/кг). Очевидно, этим и объясняется тот факт, что они обнаружили антиаритмический эффект TAN-67, а мы — нет. Антиаритмический эффект TAN-67 не проявляется в условиях селективной блокады δ -опиоидных рецепторов [59]. Анализ представленных данных позволяет предполагать, что активация периферических δ_2 -ОР повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии. По всей видимости такой же эффект оказывает оккупация агонистами центральных δ -ОР. Вместе с тем рецепторная природа антиаритмического действия дельторфина II нуждается в дальнейшем изучении.

Исследования, выполненные нами на модели постинфарктного кардиосклероза, свидетельствуют, что внутривенное введение агониста δ_1 -ОР DPDPE (0,1 мг/кг) обеспечивает увеличение ПФЖ на 36% [80]. Антифибрилляторный эффект DPDPE не прояв-

ляется в условиях блокады периферических ОР налоксона метионидом [80]. Этот эффект не проявляется и в условиях селективной блокады δ -рецепторов с помощью ICI 174,864 [80]. Агонист δ_2 -ОР DSLET (0,5 мг/кг) не оказывал антифибрилляторного эффекта [80]. В данной работе мы не применяли селективных ингибиторов δ_1 - и δ_2 -ОР, тем не менее, мы полагаем, что антиаритмический эффект DPDPE связан с активацией периферических δ_1 -ОР. Подобную уверенность вселяют следующие факты: (а) DPDPE в дозе 0,1 мг/кг не проникает через ГЭБ; (б) антифибрилляторное действие DPDPE не проявляется в условиях ингибирования периферических ОР; (в) антиаритмический эффект DPDPE не проявляется в условиях блокады δ -рецепторов; (г) активация δ_2 -ОР не приводит к увеличению электрической стабильности сердца [51].

Таким образом, можно сделать предварительные выводы: (1) активация центральных δ -ОР приводит к увеличению резистентности сердца к аритмогенным воздействиям; (2) стимуляция периферических δ_1 - и δ_2 -рецепторов повышает электрическую стабильность сердца. Однако эти выводы мы склонны рассматривать только как предварительные, поскольку в вышеуказанных работах не использовались селективные антагонисты ОР.

Стимуляция к-опиоидных рецепторов изменяет резистентность сердца к аритмогенным воздействиям. В 1992 г S. W. Rabkin [92] показал, что интрацеребровентрикулярное введение к-агониста динорфина A(1–13) (12 нМ) повышает устойчивость крыс к аритмогенному действию адреналина. Этот эффект не фиксируется в случае предварительной блокады к-рецепторов с помощью препарата MR2266 [92]. Мы ожидали, что получим результат, аналогичный тому, который получил S. W. Rabkin. Однако оказалось, что интрацеребровентрикулярная инфузия к-агонистов [D-Ala²]-динорфина A(1–13) (20 нМ), U-50,488 (110 нМ), (-)-бремасоцина (30 нМ) усиливает аритмогенный эффект адреналина у крыс [74, 75]. Предварительное интрацеребровентрикулярное введение селективного к-антагониста норбинаторфимина устраняет аритмогенный эффект опиоидов [74, 75]. Причина противоречия между нашими данными и результатами исследований S. W. Rabkin, по всей видимости, кроется в разных лигандах, использованных нами и канадским аритмологом. Бремасоцин, U-50,488 и [D-Ala²]-динорфина A(1–13) являются к-агонистами, устойчивыми к энзиматическому гидролизу. Динорфин A(1–13), который применял S. W. Rabkin, — природный опиоидный пептид, время полужизни которого в крови и тканях составляет около одной минуты. Представляется сомнительной возможность того, что динорфин A(1–13), попав в боковой желудочек мозга, успевает за одну минуту диффундировать в ткань мозга и активировать к-ОР. По всей видимости,

действует не динорфин, а продукты его энзиматического гидролиза, например, лей-энкефалин или Дез-Тир-динорфин. Последний проявляет высокое сродство к так называемым “неопиоидным рецепторам” динорфина [52]. Следовательно, антиаритмический эффект динорфина мог быть результатом активации δ -ОР лей-энкефалином или следствием оккупации неопиоидных рецепторов Дез-Тир-динорфином. Используемый S. W. Rabkin к-антагонист MR2266 в настоящее время не применяется по причине его низкой селективности по отношению к к-ОР, в то время как использованный нами норбинаторфимин считается стандартным антагонистом к-ОР. Следовательно, есть основания полагать, что активация центральных к-ОР снижает устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям.

Антиаритмический эффект к-агонистов при периферическом введении ни у кого не вызывает сомнения [19, 20, 37, 39, 49, 75, 86 – 89, 108]. Однако авторы расходятся в вопросе о рецепторной природе антиаритмического действия этих опиоидов. Одни полагают, что антиаритмический эффект к-агонистов связан с активацией ОР [19, 20, 37, 39, 75, 108], другие — что данный эффект является результатом блокады Na⁺-каналов [86, 87, 88, 89, 90]. В 1992 г канадские исследователи обнаружили, что к-агонист U-50488 (7,5 мг/кг внутривенно) повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию 30-минутной коронароокклюзии [86]. Предварительное введение налоксона (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 к-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. Однако подобная точка зрения у нас вызывает сомнения, поскольку M. K. Pugsley и соавт. [86] для блокады ОР применяли налоксон в дозе 2,5 мг/кг, а U-50488 — в дозе 7,5 мг/кг, хотя для ингибирования к-ОР налоксон применяют обычно в дозах, превышающих дозировку к-агониста, поскольку налоксон проявляет низкое сродство к к-ОР [53]. Наши опыты говорят о том, что U-50488 при внутривенном введении оказывает выраженный антиаритмический эффект в дозе 1 мг/кг [42]. Мы полагаем, что использованная M. K. Pugsley и соавт. [86] доза U-50488 в 7,5 мг/кг достаточно велика и, как следствие, высока вероятность неспецифического (нерецепторного) действия. К тому же, выбранная канадскими исследователями доза U-50488 оказалась слишком большой, а доза налоксона — слишком маленькой для того, чтобы этот антагонист мог эффек-

тивно конкурировать с U-50488 за κ -ОР. Исходя из сказанного, выбранный М. К. Pugsley и соавт. [86] подход к изучению рецепторной природы антиаритмического действия U-50488 нельзя признать корректным. 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 ОР. Оказалось, что оба энантиомера повышают резистентность миокарда к аритмогенному действию 30-минутной коронароокклюзии [88]. Поскольку налоксон в дозе 2,5 мг/кг не устранял этот эффект, авторы пришли к выводу, что антиаритмическое действие обоих стереоизомеров не связано с активацией ОР [88]. Кроме того, оба препарата увеличивали продолжительность комплекса QRS, а в опытах на изолированных кардиомиоцитах ингибировали Na^+ -ток. Это дало основание предположить, что антиаритмические свойства использованных опиоидов связаны с неспецифической блокадой Na^+ -каналов [88]. Выполняя эксперименты на изолированных кардиомиоцитах, те же исследователи обнаружили, что U-50488 и PD 129290 ингибируют Na^+ -ток, причем этот эффект не зависел от присутствия в среде инкубации антагонистов ОР налоксона или MR2266 [88, 89]. В 2001 г. они продолжили свои исследования на клонированных в ооцитах *Xenopus laevis* Na^+ -каналах кардиомиоцитов крыс [90]. Оказалось, что U-50488 способен ингибировать Na^+ -каналы, причем в 4 раза превосходил в этом отношении антиаритмик Ib класса лидокаин [90]. Анализируя полученные данные, авторы пришли к выводу о том, что антиаритмические свойства κ -агонистов не связаны с активацией опиоидных рецепторов, а являются результатом неспецифической блокады Na^+ -каналов [88 – 90].

Казалось бы, вопрос о роли κ -рецепторов в аритмогенезе можно считать закрытым. Однако, выполняя эксперименты с κ_1 -агонистом спирадолином (8 мг/кг) и κ_2 -агонистом (-)-бремазоцином (0,7 мг/кг внутривенно), мы обнаружили, что оба опиоида предупреждают появление адреналин-индуцированных аритмий [20, 75]. Селективный блокатор κ -рецепторов норбиналторфимин (10 мг/кг) устранял антиаритмический эффект спирадолина и бремезоцина [20, 75]. Используя (+)-бремазоцин (0,7 мг/кг), который обладает низким сродством к опиоидным рецепторам, мы нашли, что этот препарат, в отличие от (-)-бремазоцина, не проявляет антиаритмической активности [75]. Мы продолжили исследования с энантиомерами U-50488, которые различаются по сродству к κ_1 -ОР [50]. Оказалось, что (-)-trans-(1S,2S)-U-50488, обладающий высокой аффинностью к κ_1 -ОР [50] и (+)-trans-(1R,2R)-U-50488, проявляющий низкий аффинитет по отношению к κ -ОР [50], способны увеличивать устойчивость миокарда к аритмогенному действию адреналина [42]. Данный факт, казалось бы, полностью согласуется с утверждением М. К. Pugsley и соавт. [89] о том, анти-

аритмический эффект κ -агонистов не связан с активацией ОР. Однако мы выяснили, что антиаритмический эффект обоих энантиомеров U-50488 устраняется κ -антагонистом норбиналторфимином [32, 89]. Следовательно, оба препарата увеличивают толерантность сердца к действию адреналина за счет активации κ_1 -ОР. В условиях моделирования коронароокклюзии и реперфузии (-)-trans-(1S,2S)-U-50488 (1 мг/кг внутривенно) проявлял выраженный антиаритмический эффект, в то время как его R,R(+)-изомер с низким сродством к κ_1 -ОР не оказывал подобного эффекта [32, 89]. Кроме того, недавно было обнаружено, что пептидный κ -агонист динорфин A(1 – 13) (40 мкг/кг внутривенно) также оказывает антиаритмический эффект у кошек при коронароокклюзии [37, 39].

Сопоставление этих фактов убедило нас в том, что активация κ_1 -ОР повышает толерантность сердца к аритмогенному действию кратковременной ишемии и реперфузии. Основанием для подобного утверждения служат наши данные о том, что селективный агонист κ_2 -рецепторов GR 89696 не проявляет антиаритмической активности при ишемии-реперфузии, а блокатор κ_2 -ОР квадазоцин не устраняет антиаритмический эффект U-50488 [32]. Как же в таком случае объяснить данные М. К. Pugsley и соавт. [86, 88 – 90] о том, что антиаритмический эффект U-50488 связан с блокадой Na^+ -каналов? Мы полагаем, что в дозе (7,5 мг/кг), использованной канадскими исследователями *in vivo* [86], этот препарат действительно способен ингибировать Na^+ -ток в кардиомиоцитах. Что же касается экспериментов *in vitro* с клонированными Na^+ -каналами [90], то в них использовали U-50488 в концентрации 300 мкМ, что в 40000 раз больше K_i , характерной для этого опиоида [70]. Следовательно, в малых дозах антиаритмическое действие U-50488 могло быть результатом оккупации κ -ОР, а в больших дозах и концентрациях опиоид мог оказывать свой антиаритмический эффект за счет блокады Na^+ -каналов.

Где в организме локализованы эти κ -рецепторы? В своей работе мы использовали κ -агонисты, которые проникают через ГЭБ, тем не менее мы склонны полагать, что антиаритмический эффект этих соединений связан с активацией именно периферических κ_1 -рецепторов. В пользу подобного утверждения говорят приведенные данные о том, что активация центральных κ -ОР способствует возникновению аритмий [74, 75]. Логично предположить, что антиаритмическое действие этих же опиоидов при внутривенном введении связано с активацией рецепторов, локализованных на периферии, в противном случае они оказывали бы не антиаритмический, а проаритмический эффект. Дополнительным аргументом в пользу нашего предположения являются данные о том, что избирательная блокада периферических κ_1 -ОР с помощью налоксона метиодида устраняет антиаритмический эф-

фekt U-50488 [32]. Об этом же говорят данные о том, что пептидный к-агонист динорфин (40 мкг/кг, внутривенно) оказывает антиаритмический эффект [37, 39]. Хорошо известно, что ГЭБ практически не проницаем для опиоидных пептидов, применяемых в дозах менее 0,5 мг/кг [14]. Следовательно, антиаритмический эффект динорфина мог быть следствием активации только периферических рецепторов. Данные Х.-С. Yu и соавт. [108] также говорят в пользу участия периферических к-ОР в регуляции электрической стабильности сердца. В экспериментах на изолированном сердце они смогли показать, что добавление к₁-агониста U-50488 (1 мкМ) в раствор, которым перфузируют изолированное сердце, устраняет аритмогенный эффект норадреналина [108]. Антиаритмическое влияние U-50488 не фиксировалось в условиях блокады к-ОР норбиналторфимином [108].

Агонист к₁-ОР спирадолин не только предупреждал аритмии, но и устранял уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе, о чем свидетельствовало увеличение ПФЖ [75]. Такой же эффект оказывал U-50488 у интактных крыс [87].

Следовательно, есть веские основания утверждать, что активация периферических к₁-опиоидных рецепторов повышает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям, в то время как стимуляция центральных к-рецепторов, напротив, способствует появлению электрической нестабильности сердца.

Устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям в условиях стимуляции ORL1 рецепторов. Молекулярная структура к-ОР весьма похожа на строение так называемого ORL1-рецептора (“opioid receptor like”). Эндогенным агонистом ORL1-рецептора является полипептид ноцицептин. Подробную информацию об этом рецепторе можно найти в обзорах [29, 30]. Основываясь на сходстве к- и ORL1-рецепторов, мы предположили, что активация последних может увеличивать устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям. Оказалось, что ноцицептин (0,4 мг/кг внутривенно) способен оказывать выраженный антиаритмический эффект на модели аконитиновых аритмий, но не изменяет устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина и CaCl₂ [13, 16, 24, 31]. Принято считать, что аритмогенный эффект аконитина связан с нарушением инактивации быстрых Na⁺-каналов [104], поэтому наиболее выраженный антиаритмический эффект при моделировании аконитиновых аритмий оказывают блокаторы Na⁺-каналов [63]. Кроме того, распространенной является точка зрения о том, что антиаритмическое действие этих препаратов при 10-минутной ишемии связано с угнетением Na⁺-тока в кардиомиоцитах [46, 68]. Основываясь на этих фактах, мы предположили, что ноцицептин также будет увеличивать толерантность сердца к аритмогенному действию 10-минутной коронароокклюзии. Од-

нако нам не удалось обнаружить антиаритмический эффект этого пептида при коронароокклюзии и реперфузии [31]. Следовательно, ORL1-рецепторы не играют существенной роли в патогенезе ишемических и реперфузионных аритмий.

Проаритмическое и аритмогенное действие опиоидов. Собственная аритмогенная и проаритмическая активность является неотъемлемым свойством всех антиаритмических препаратов, применяемых в клинике [94]. Мы попытались выяснить, в какой мере это негативное свойство присуще опиоидам. При анализе литературных данных нам не удалось найти ни одной публикации об аритмогенной и проаритмической активности опиоидов *in vivo*. В своих экспериментах с подобным фактом мы столкнулись только однажды, когда изучали антифибрилляторную активность δ-агонистов на крысах с постинфарктным кардиосклерозом [80]. Оказалось, что δ₂-агонист DSLET вызывает снижение порога желудочковой фибрилляции в 2 раза по сравнению с ПФЖ у контрольной группы животных с кардиосклерозом [80]. Данный факт, на наш взгляд, нуждается в дальнейшем изучении.

Анализируя литературные источники, мы обнаружили несколько публикаций об аритмогенной активности опиоидов в экспериментах на изолированном сердце [71, 72, 106]. Авторам этих работ удалось установить, что болюсное введение опиоидных пептидов и неопиоидных агонистов ОР в перфузионный раствор провоцирует появление желудочковых экстрасистол [71, 72, 106], а предварительная инъекция налоксона предупреждает аритмогенный эффект опиоидов [71, 72, 106]. Согласно данным этих авторов, наибольшей аритмогенной активностью обладали эндогенный к-агонист динорфин A(1–13) и синтетический к-агонист U-50,488 [71, 72, 106]. Так, болюсное введение динорфина A в перфузат изолированного сердца провоцировало появление не только желудочковой экстрасистолы, но даже тахикардии и фибрилляции желудочков [72]. Циркулирующий в крови опиоид β-эндорфин мог индуцировать только фибрилляцию предсердий и атриовентрикулярную блокаду [71]. Сравнительный анализ аритмогенной активности опиоидов показал, что наиболее велика она была у к-агониста U-50488, он индуцировал транзиторную желудочковую тахикардию [106]. Пептидные δ-агонисты (DPDPE и DADLE) не оказывали аритмогенного эффекта [106], поэтому авторы полагают, что именно активация к-рецепторов на сарколемме кардиомиоцитов приводит к появлению аритмий. К сожалению, во всех экспериментах *in vitro* использовалось болюсное введение опиоидов в перфузат [71, 72], а не перфузия изолированного сердца раствором, содержащим лиганды ОР в определенной концентрации, поэтому велика вероятность активации всех подтипов ОР или неспецифического действия опиоидов на кардиомиоциты. В

качестве блокатора ОР эти исследователи применяли неселективный антагонист налоксон [71, 72], поэтому сказать что-то определенное о рецепторной природе аритмогенного эффекта опиоидов не представляется возможным.

Таким образом, опиоиды провоцируют появление аритмий почти исключительно в опытах *in vitro*, что выгодно отличает их от антиаритмиков, применяемых в клинике.

Механизм антиаритмического действия опиоидов. Общепринятой концепции о механизме антиаритмического действия опиоидов в настоящее время не существует, поэтому излагаемая ниже точка зрения может рассматриваться только как рабочая гипотеза, нуждающаяся в экспериментальной проверке.

Принято считать, что в основе аритмий может лежать нарушение двух процессов: (а) генерации импульсов; (б) проведения возбуждения [46, 68]. Полагают, что желудочковые экстрасистолы могут возникать в результате триггерного и эктопического автоматизма; причиной появления желудочковой тахикардии (ЖТ) может быть триггерный автоматизм или *re-entry*, а в основе желудочковой фибрилляции (ЖФ) лежит *re-entry* [46, 68]. Наши эксперименты на модели адреналиновых аритмий свидетельствуют, что опиоиды снижают частоту возникновения желудочковых экстрасистол и уменьшают частоту появления ЖТ [10, 19, 21, 75]. Следовательно, агонисты ОР подавляют триггерный или эктопический автоматизм. Однако на модели ишемии-реперфузии они препятствуют возникновению ЖТ и ЖФ, а при постинфарктном кардиосклерозе снижают вероятность появления фибрилляции желудочков [33, 76, 80]. Эти факты говорят о том, что при указанных видах патологии в основе антиаритмического действия опиоидов лежит подавление *re-entry*. На наш взгляд, супрессия рециркуляции возбуждения и, соответственно, антифибрилляторная активность, являются характерной особенностью всех опиоидов, поскольку все они повышают ПФЖ. Отсутствие антифибрилляторного эффекта у агонистов μ - и δ_1 -ОР на модели коронароокклюзии-реперфузии, по всей видимости, связано с низкой частой ЖФ на нашей модели (~ 25 %), что затрудняет регистрацию антифибрилляторного эффекта. Возможно, на модели с высокой частотой возникновения ЖФ, предложенной Н. В. Кавериной (изопротеренол + коронароокклюзия) [4], нам удастся зафиксировать защитный эффект μ - и δ_1 -агонистов. Косвенным подтверждением тому могут служить наши эксперименты с даларгином, который оказывал только антифибрилляторный эффект при коронароокклюзии и не влиял на ЖТ или частоту желудочковой экстрасистолы [79]. Снижение частоты ЖФ может быть не только следствием прямого действия препарата на сердце, но и результатом повышения тонической активности *n. vagus* [40, 46, 68].

В этой связи следует отметить, что опиоиды могут легко проникать через ГЭБ и активировать ядра блуж-

дающего нерва, что ведет к ваготонии [67]. В то же время повышение тонической активности вагуса способствует ослаблению аритмогенного эффекта коронароокклюзии [40], поэтому многие исследователи связывают антиаритмическое действие опиоидов с активацией ОР, локализованных в ядрах вагуса, и, соответственно, с ваготонией [57, 95]. В случае внутривенного введения фентанила или интрацеребровентрикулярного введения опиоидов данное утверждение, очевидно, справедливо, поскольку блокада м-холинорецепторов атропином приводит к устранению антиаритмического эффекта фентанила [95], DAMGO [8, 91] и DTLET [22, 23].

Результаты наших исследований и данные С. Д. Михайловой и соавт. свидетельствуют, что ОР, регулирующие электрическую стабильность сердца, локализованы на периферии [19, 20, 25, 28, 36 – 38, 74 – 76, 80]. Попытаемся кратко изложить наши представления о механизме антиаритмического действия опиоидов. Согласно данным ряда авторов [35 – 39, 57, 95], антиаритмическое действие агонистов ОР исчезает или ослабевает после блокады м-холинорецепторов атропином, ваготонии или пересечения симпатических нервов, иннервирующих сердце. Результаты наших исследований говорят о том, что антиаритмический эффект опиоидов сохраняется в условиях блокады вегетативных ганглиев гексаметонием и/или после блокады м-холинорецепторов атропином [19 – 21, 23, 25, 75]. Кроме того, антиаритмическое действие опиоидов проявляется и в экспериментах на изолированном сердце [6, 12, 22], что позволяет усомниться в определяющей роли вегетативной нервной системы в реализации опиоидного повышения устойчивости сердца к аритмогенным факторам. Однако, на наш взгляд, пока нельзя исключить возможность того, что антиаритмический эффект опиоидов связан с активацией пресинаптических ОР на адренергических нервных терминалях, иннервирующих миокард [15]. Активация пресинаптических ОР обеспечивает снижение выброса норадреналина из этих окончаний, а мобилизация эндогенных катехоламинов, как известно, играет важную роль в возникновении реперфузионных аритмий, в том числе и в опытах на изолированном сердце [66]. Поэтому вопрос о роли вегетативной нервной системы в механизме антиаритмического действия опиоидов требует дальнейшего изучения.

Антиаритмическое действие опиоидов может быть связано с активацией ОР на сарколемме кардиомиоцитов. Оккупация агонистами кардиальных δ -рецепторов ведет к ингибированию аденилатциклазы, особенно заметному в условиях стимуляции β -адренорецепторов катехоламинами [107]. Подобный эффект, видимо, лежит в основе обнаруженного нами даларгин-индуцированного снижения уровня цАМФ в миокарде в условиях коронароокклюзии [9, 79]. Известно, что цАМФ является эндогенным аритмогенным фактором [49, 78], поэтому снижение синтеза цАМФ мо-

жет лежать в основе антиаритмического эффекта опиоидов. Вместе с тем мы должны предостеречь читателя от поспешного вывода о том, что антиаритмическое действие опиоидов связано исключительно с ингибированием аденилатциклазы. Выполняя эксперименты на изолированном сердце, мы обнаружили, что добавление в перфузионный раствор агонистов δ_1 -ОР TAN-67 и DPDPE вызывает снижение частоты возникновения реперфузионных аритмий, но только TAN-67 индуцирует снижение уровня цАМФ в миокарде [6, 7]. В то же время в условиях стимуляции β -адренорецепторов изопротеренолом оба препарата уменьшают уровень цАМФ. Поэтому опиоид-индуцированное снижение продукции цАМФ, по-видимому, относится к антиаритмическому действию опиоидов на модели адреналин-индуцированных аритмий, когда появление аритмий связано с избытком цАМФ в клетке [78].

Циклический АМФ не является единственным внутриклеточным мессенджером, который принимает участие в аритмогенезе. Показано, что усиление продукции NO обеспечивает повышение толерантности миокарда к аритмогенному действию реперфузии [83]. Известно, что NO активирует гуанилатциклазу, увеличивает синтеза цГМФ [77]. Кроме того, установлено, что морфин способен усиливать образование NO в изолированных эндотелиоцитах и препаратах сердца человека [102, 103]. Сопоставив эти факты, мы предположили, что антиаритмическое действие опиоидов может быть результатом усиления синтеза NO и цГМФ в миокарде. Действительно, нами показано, что внутривенное введение даларгина за 15 мин до коронароокклюзии способствует увеличению уровня цГМФ как в зоне ишемии, так и в интактном миокарде *in vivo* [9, 79]. Аналогичный эффект оказывают опиоидные пептиды *in vitro* при добавлении в раствор, которым перфузируют изолированное сердце в условиях нормальной оксигенации [48]. Однако в экспериментах на изолированном сердце нам не удалось обнаружить изменение уровня цГМФ в миокарде в ответ на стимуляцию δ_1 -ОР [7], поэтому вопрос о роли цГМФ в механизме антиаритмического действия опиоидов нуждается в дальнейшем изучении.

Важную роль в механизме антиаритмического действия опиоидов могут играть митохондриальные АТФ-зависимые K^+ -каналы (мит $K_{АТР}$ -каналы). Так, установлено, что активация δ -рецепторов в кардиомиоцитах приводит к стимуляции мит $K_{АТР}$ -каналов при участии протеинкиназы С и тирозинкиназы, которые выступают в роли посредников между δ -ОР на сарколемме и мит $K_{АТР}$ -каналами на внутренней мембране митохондрий [65, 100]. С активацией этих каналов исследователи связывают усиление резистентности кардиомиоцитов к патогенному влиянию ишемии и реоксигенации [44, 58, 60, 73]. Нами установлено, что предварительная блокада $K_{АТР}$ -каналов глибенклами-

дом или избирательное ингибирование мит $K_{АТР}$ -каналов 5-гидроксидеканоатом устраняет антиаритмический эффект δ - и κ -агонистов в условиях ишемии-реперфузии миокарда или при моделировании постинфарктного кардиосклероза [33, 59, 80]. Вместе с тем неясно, каким образом активация мит $K_{АТР}$ -каналов способствует повышению электрической стабильности сердца.

Таким образом, анализ литературных источников и результатов собственных исследований позволяет предполагать, по меньшей мере, три механизма антиаритмического действия опиоидов: (а) активация ОР в ядрах вагуса и повышение тонической активности блуждающего нерва (эффект присущ только опиоидам, проникающим через гематоэнцефалический барьер); (б) стимуляция пресинаптических ОР на адренергических терминалях в миокарде и, соответственно, ограничение симпатического влияния на сердце; (в) оккупация опиоидных рецепторов на сарколемме кардиомиоцитов и активация внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих электрическую стабильность сердца. Опиоиды, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, можно рассматривать как потенциальную группу новых антиаритмических препаратов, поскольку по антиаритмической активности они превосходят препараты, применяемые в клинике, и не вызывают лекарственной зависимости.

Обзор подготовлен при поддержке гранта РФФИ и гранта Министерства образования РФ. Авторы выражают признательность Е. И. Барзах и Н. А. Данильченко за техническую помощь при оформлении обзора.

Использованные сокращения

ОР — опиоидный рецептор, **цАМФ** — циклический аденозинмонофосфат, **дельторфин-II** — Н-Тур-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂, **ГЭБ** — гематоэнцефалический барьер, **ПФЖ** — порог фибрилляции желудочков, **даларгин** — Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH, **цГМФ** — циклический гуаноиномонофосфат, **ЖТ** — желудочковая тахикардия, **ЖФ** — желудочковая фибрилляция, **мит $K_{АТР}$ -каналы** — митохондриальные АТФ-зависимые K^+ -каналы, **Des-Tyr-даларгин** — D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH, **DAMGO** — Н-Тур-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol, **ORL1** — рецептор ноцицептина (opioid receptor like), **G-белок** — ГТФ-связывающий белок, сопряженный с рецепторами, расположенными на клеточной мембране, **DADLE** — Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu-OH, **PLO17** — Н-Тур-Pro-N-Me-Phe-D-Pro-NH₂, **СТАР** — NH₂-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-L-Pen-Thr-NH₂, **DPDPE** — Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen-OH, **BW373U86** — (\pm)-4((α -R*)- α -(2S*,5R*)-4-allil-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N,N-diethylbenzamide, **DSLET** — Н-Тур-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr-OH, **DTLET** — Н-Тур-D-Thr-Gly-Phe-Leu-Thr-OH, **DALDA** — NH₂-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂, **ICI 174,864** — N,N-Diallyl-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu-OH, **TAN-67** — 2-Methyl-4aa-

(3-hydroxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5,12, 12 α -octahydroquinolino[2,3,3-g]isoquinoline, **MR2266** — (-)-5,9 α -dihydro-2-(3-furylmethyl)-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan, (\pm)**U-50,488H** — trans-(\pm)-3,4-Dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzacetamide HCl, **PD 129290** — [5R-(5 α ,7 α ,8 β)]-N-methyl-N[7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro [4,5]dec-8-yl]-4-benzofuranacetamide, **GR-89696** — 4-([3, 4-dichlorophenyl]acetyl)-3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1-piper- azinecarboxylic acid methyl ester.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Н. Аляутдин, В. Е. Петров, А. А. Иванов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(3), 57 – 60 (1996).
2. Т. И. Грекова, К. М. Резников, О. В. Винокурова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(2), 24 – 26 (1994).
3. Н. В. Каверина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(6), 12 – 15 (1994).
4. Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(5), 17 – 18 (2004).
5. Н. В. Коробов, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 35 – 38 (1988).
6. Т. В. Ласукова, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов и др., *Пат. физиол. и exper. тер.*, **3**, 12 – 15 (2004).
7. Т. В. Ласукова, Л. Н. Маслов, А. А. Платонов, *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение, 3 (4), 274 (2004).
8. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова, *Вестн. аритмол.*, **3**, 48 – 50 (1994).
9. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца*, Изд-во Том. ун-та, Томск (1994), 352.
10. Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов, *Рос. физиол. ж.*, **83**(7), 80 – 87 (1997).
11. Ю. Б. Лишманов, Д. С. Угдыжекова, Л. Н. Маслов, *Бюл. exper. биол.*, **123**(9), 286 – 288 (1997).
12. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, А. В. Наумова, С. А. Богомаз, *Рос. физиол. ж.*, **84**(11), 1223 – 1230 (1998).
13. Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов, *Бюл. exper. биол.*, **126**(11), 655 – 657 (1998).
14. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, К. Райс, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(4), 71 – 77 (2002).
15. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Пат. физиол. и exper. терапия*, **1**, 2 – 10 (2003).
16. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов и др., *Бюл. exper. биол.*, **135**(1), 66 – 70 (2003).
17. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, *Бюл. exper. биол.*, **8**, 124 – 126 (1991).
18. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(2), 25 – 28 (1992).
19. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, *Бюл. exper. биол.*, **7**, 25 – 27 (1996).
20. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Д. С. Угдыжекова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(6), 20 – 22 (1996).
21. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Д. С. Угдыжекова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(1), 35 – 37 (1997).
22. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, *Кардиология*, **12**, 25 – 30 (1998).
23. Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, *Рос. физиол. ж.*, **84**(12), 1394 – 1401 (1998).
24. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, Э. Альбрехт, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 21 – 24 (1999).
25. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(3), 28 – 31 (1999).
26. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Н. В. Нарыжная и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(1), 38 – 41 (2001).
27. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Г. Н. Смагин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(2), 70 – 75 (2002).
28. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Н. В. Нарыжная и др., *Рос. физиол. ж.*, **88**(7), 842 – 850 (2002).
29. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Дж. Кало, Л. Ма, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(5), 59 – 68 (2003).
30. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Дж. Кало и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(6), 64 – 73 (2003).
31. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов и др., *Рос. физиол. ж.*, **89**(4), 397 – 408 (2003).
32. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, М. Терашвили, Н. В. Малкова, *Пат. физиол.*, **3**, 15 – 23 (2004).
33. Л. Н. Маслов, Е. В. Буданкова, А. Ю. Лишманов и др., *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение, **3**(4), 313 (2004).
34. Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, Л. М. Белкина и др., *Хим.-фарм. ж.*, **23**(9), 1034 – 1038 (1989).
35. С. Д. Михайлова, Т. М. Семушкина, Н. А. Бебянова, *Кардиология*, **1**, 13 – 15 (1991).
36. С. Д. Михайлова, Г. И. Сторожаков, Н. А. Бебякова, Т. М. Семушкина, *Бюл. exper. биол.*, **124**(10), 377 – 379 (1997).
37. С. Д. Михайлова, Н. В. Глущенко, Т. М. Семушкина, Г. И. Сторожаков, *Бюл. exper. биол.*, **129**(5), 504 – 506 (2000).
38. С. Д. Михайлова, Г. И. Сторожаков, Г. И. Сторожаков, Н. В. Глущенко, *Патофизиология органов и систем. Второй Росс. Конгресс по патофизиол.*, Тезисы докладов, Москва (2000), 76 – 77.
39. С. Д. Михайлова, Т. В. Васильева, Т. М. Семушкина, Г. И. Сторожаков, *Бюл. exper. биол.*, **129**(1), 34 – 36 (2000).
40. Л. В. Розенштраух, П. Данило, С. Ф. Стайнберг и др., *Кардиология*, **10**, 28 – 33 (1994).
41. Н. В. Соленкова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(1), 30 – 33 (2002).
42. Д. С. Угдыжекова, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 17 – 20 (2001).
43. K. Addicks, H. Hirsche, F. M. McDonald, and W. Plwin, *Br. J. Pharmacol.*, **90**, 247 – 254 (1987).
44. C. P. Baines, M. V. Cohen, and J. M. Downey, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **10**(5), 741 – 754 (1999).
45. W. M. Beattie, D. N. Buckley, and J. V. Forrest, *Can. J. Anaesth.*, **40**(6), 532 – 541 (1993).
46. J. H. Botting, M. J. Curtis, and M. J. A. Walker, in: *Molecular Aspects Medicine*, **8**(4), 307 – 422 (1985).
47. R. W. Caldwell, R. Nagarajan, A. Chrysanthos, and R. R. Tuttle, *Pharmacology*, **41**, 161 – 166 (1990).
48. C. Clo, C. Muscari, B. Tanti, et al., *Life Sci.*, **37**(4), 1327 – 1333 (1985).
49. M. J. Curtis, M. K. Pugsley, and M. J. A. Walker, *Cardiovasc. Res.*, **27**(5), 703 – 719 (1993).
50. B. R. De Costa, W. D. Bowen, S. B. Hellewell, et al., *J. Med. Chem.*, **32**(8), 1996 – 2002 (1989).
51. B. N. Dhawan, F. Cesselin, R. Raghavir, et al., *International Union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol. Rev.*, **48**(4), 567 – 592 (1996).
52. M. Dumont and S. Lemaire, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **25**, 983 – 991 (1993).
53. P. J. Emmerson, M.-R. Liu, J. H. Woods, and F. Medzihradsky, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**(3), 1630 – 1637 (1994).
54. O. Fagbemi, I. Lepran, and J. R. Parratt, *Br. J. Pharmacol.*, **76**, 504 – 506 (1982).
55. O. Fagbemi, K. A. Kane, J. Lepran, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **78**, 455 – 460 (1983).
56. E. Frey, *Resuscitation*, **3**, 105 – 113 (1974).
57. E. Frey, G. Avril, and E. Hartung, *Cahiers d'Anesthesiologic*, **29**(5), 591 – 598 (1981).
58. R. M. Fryer, J. T. Eells, A. K. Hsu, et al., *Am. J. Physiol.*, **278**, H305 – 312 (2000).

59. R. M. Fryer, A. K. Hsu, H. Nagase, and G. J. Gross, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **294**(2): 451 – 457 (2000).
60. K. D. Garlid, P. Paucek, V. Yarov-Yarovoy, et al., *Circ. Res.*, **81**, 1072 – 1082 (1997).
61. D. D. Hansen and P. R. Hickey, *Anesth. Analg.*, **65**, 127 – 132 (1986).
62. L. Hess, M. Vrana, Z. Vranova, and Z. Fejfar, *Acta Cardiol.*, **44**, 303 – 311 (1989).
63. I. Hochman, S. Cabili, E. Oppenheimer, and Y. Sarne, *Pharmacol. Commun.*, **6**, 353 – 360 (1995).
64. X. D. Huang, A. Y. S. Lee, and T. M. Wong, *Br. J. Pharmacol.*, **87**, 475 – 477 (1986).
65. J. Huh, G. J. Gross, H. Nagase, B. T. Liang, *Am. J. Physiol.*, **280**(1), H377 – 383 (2001).
66. A. N. Jacobsen, X.-J. Du, A. M. Dart, and E. A. Woodcock, *Am. J. Physiol.*, **273**, H1119 – 1125 (1997).
67. J. H. Jaffe and W. R. Martin, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eighth edition. Eds: A. G. Gilman. Pergamon Press, New York, 485 – 521 (1990).
68. M. J. Janse and A. L. Wit, *Physiol. Rev.*, **69**(4), 1049 – 1169 (1989).
69. R. Kato and P. Foex, *Br. J. Pharmacol.*, **84**(5), 608 – 614 (2000).
70. R. A. Lahti, M. M. Mickelson, J. M. McCall, and P. F. Von Voigtlander, *Eur. J. Pharmacol.*, **109**, 281 – 284 (1985).
71. A. Y. S. Lee, C. Y. Zhan, and T. M. Wong, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **24**, 525 – 528 (1984).
72. A. Y. S. Lee and T. M. Wong, *Neurosci Lett.*, **80**, 345 – 352 (1987).
73. B. T. Liang and G. J. Gross, *Circ. Res.*, **84**, 1396 – 1400 (1999).
74. Yu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, D. S. Ugdyzhkova, and G. N. Smagin, *Life Sci.*, **61**(3), PL33 – 38 (1997).
75. Yu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, and D. S. Ugdyzhkova, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **26**, 716 – 723 (1999).
76. Yu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, N. V. Naryzhnaya, and S. W. Tam, *Life Sci.*, **65**(1), PL13 – 17 (1999).
77. C. J. Lowenstein and S. H. Snyder, *Cell*, **70**, 705 – 725 (1992).
78. W. F. Lubbe, T. Podzuweit, and L. H. Opie, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**(7), 1622 – 1633 (1992).
79. L. N. Maslov and Yu. B. Lishmanov, *Int. J. Cardiol.*, **40**(2), 89 – 94 (1993).
80. L. N. Maslov, Y. B. Lishmanov, N. V. Solenkova, et al., *Life Sci.*, **73**(7), 947 – 952 (2003).
81. P. Molinaroli, R. Ruggerini, and R. Romagna, *Miner. Anesthesiol.*, **33**, 403 – 407 (1967).
82. D. B. Murphy and M. B. Murphy, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **33**, 122 – 125 (1999).
83. R. Pabla and M. J. Curtis, *Circ. Res.*, **77**, 984 – 992 (1995).
84. J. R. Parratt and R. Sitsapesan, *Br. J. Pharmacol.*, **87**, 621 – 622 (1986).
85. N. Pencheva, J. Pospisek, L. Hauzerova, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **128**(3), 569 – 576 (1999).
86. M. K. Pugsley, W. P. Penz, and M. J. Walker, T. M. Wong, *Eur. J. Pharmacol.*, **212**(1), 15 – 29 (1992).
87. M. K. Pugsley, W. P. Penz, M. J. Walker, and T. M. Wong, *Br. J. Pharmacol.*, **105**(3), 521 – 526 (1992).
88. M. K. Pugsley, D. A. Saint, M. P. Penz, and M. J. Walker, *Br. J. Pharmacol.*, **110**(4), 1579 – 1585 (1993).
89. M. K. Pugsley, D. A. Saint, and M. J. A. Walker, *Eur. J. Pharmacol.*, **261**, 303 – 309 (1994).
90. M. K. Pugsley, E. J. Yu, and A. L. Goldin, *Exp. Clin. Cardiol.*, **6**(2), 61 – 71 (2001).
91. S. W. Rabkin, *Life Sci.*, **45**(12), 1039 – 1047 (1989).
92. S. W. Rabkin, *Regul. Peptides*, **41**, 95 – 107 (1992).
93. S. W. Rabkin, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **20**(2), 95 – 102 (1993).
94. M. R. Rosen, *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions*, eds. G. Breithardt, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York, 393 – 404 (1995).
95. V. Saini, D. B. Carr, and R. L. Verrier, *Cardiovasc. Res.*, **23**, 1001 – 1006 (1989).
96. G. E. Sander, R. F. Lowe, and T. D. Giles, *Peptides*, **7**(2), 259 – 265 (1986).
97. Y. Sarne, A. Flitstein, and E. Oppenheimer, *Br. J. Pharmacol.*, **102**, 696 – 698 (1991).
98. P. W. Schiller, T. M.-D. Nguyen, I. Berezowska, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 895 – 901 (2000).
99. J. E. J. Schultz, A. K. Hsu, and H. Nagase, G. J. Gross, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **29**, 2187 – 2195 (1997).
100. J. E. J. Schultz, A. K. Hsu, H. Nagase, and G. J. Gross, *Am. J. Physiol.*, **274**, H909 – 914 (1998).
101. R. Sitsapesan and J. R. Parratt, *Br. J. Pharmacol.*, **97**(3), 795 – 800 (1989).
102. G. B. Stefano, M. Salzter, H. I. Magazine, and T. V. Bilfinger, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31**, 813 – 820 (1998).
103. G. B. Stefano, M. Salzter, and T. V. Bilfinger, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31**, 862 – 868 (1998).
104. W. Ulbricht, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **133**, 1 – 54 (1998).
105. C. Ventura, H. A. Spurgeon, E. G. Lakatta, et al., *Circ. Res.*, **70**, 66 – 81 (1992).
106. T. M. Wong, A. Y. S. Lee, and K. K. Tai, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **22**, 1167 – 1175 (1990).
107. R.-P. Xiao, S. Pepe, H. A. Spurgeon, et al., *Am. J. Physiol.*, **272**, H797 – 805 (1997).
108. X.-C. Yu, H.-X. Wang, J.-M. Pei, and T. M. Wong, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **31**, 1809 – 1819 (1999).

Поступила 18.03.05

ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF OPIOID RECEPTOR AGONISTS

L. N. Maslov¹ and Yu. B. Lishmanov²

¹ Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences, ul. Kievskaja 111a, Tomsk, 634012 Russia

² Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia

Data on the antiarrhythmic properties of opioid receptor (OR) agonists have been systematized. An analysis of published works which indicate that opioids increase cardiac tolerance to arrhythmogenic influences both *in vivo* and *in vitro* has been performed. For example, occupancy of central μ - and δ -OR and also ORL1 receptors increases cardiac tolerance to arrhythmogenic action epinephrine and aconitine. In contrast, activation of central κ -OR exacerbates arrhythmogenic action epinephrine. Stimulation of peripheral δ_2 - and κ_1 -OR decreases an incidence of arrhythmias induced coronary artery occlusion and reperfusion *in vivo*. Occupancy of peripheral μ -, κ_2 -, δ_1 -OR and also ORL1 receptors has no effect on the cardiac tolerance to arrhythmogenic action of ischemia and reperfusion but increases cardiac electrical stability in rats with post-infarction atherosclerosis. Authors suggest that opioids which unable penetrate to blood barrier may be used for therapy of arrhythmias.