

## АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ (-)-U-50,488 В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ СЕРДЦА СВЯЗАН С АКТИВАЦИЕЙ $\kappa_1$ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Л. Н. Маслов<sup>1,2</sup>, А. Ю. Лишманов<sup>1</sup>, Н. В. Соленкова<sup>1</sup>, Е. В. Буданкова<sup>1</sup>, Д. Кроуфорд<sup>3</sup>, Т. М. Вонг<sup>4</sup>, У. К. Чанг<sup>5</sup>, Л. Кс. Брей<sup>6</sup>

Установлено, что предварительное введение агониста  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов (ОР) (-)-U-50,488 (1 мг/кг внутривенно) предупреждает аритмии, вызванные коронароокклюзией (10 мин) и реперфузией (10 мин) у крыс, наркотизированных кетаминем. Предварительное введение менее активного энантиомера (+)-U-50,488 не оказывало эффекта на частоту окклюзионных и реперфузионных аритмий. Предварительное внутривенное введение селективного антагониста  $\kappa_1$ -ОР норбиналторфимина (9 мг/кг) полностью устраняло антиаритмический эффект (-)-U-50,488. Однако  $\kappa_2$ -антагонист квадазоцин (3 мг/кг) не влиял на защитный эффект (-)-U-50,488. Инъекция одного норбиналторфимина или квадазоцина не влияла на частоту аритмий, вызванных ишемией и реперфузией. Полагают, что стимуляция  $\kappa_1$ -ОР способствует увеличению резистентности сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, аритмии, каппа-опиоидные рецепторы

### ВВЕДЕНИЕ

Терапия и профилактика нарушений сердечного ритма с помощью антиаритмических препаратов I–IV классов не всегда дает положительный эффект. Более того, применение антиаритмиков нередко ведет к появлению тяжелых аритмий и может стать причиной внезапной сердечной смерти [13]. Очевидна необходимость создания новых антиаритмических средств, принципиально отличных по механизму действия от тех препаратов, которые в настоящее время используются в клинической практике. В связи с этим заслуживают внимания агонисты  $\kappa$ -опиоидных рецепторов (ОР). Эти препараты обладают антиаритмической активностью [1, 10, 11] и, в отличие от агонистов опиоидных  $\mu$ -рецепторов, не вызывают формирования наркотической зависимости при хроническом применении [5]. Вместе с тем литературные данные о роли  $\kappa$ -ОР в аритмогенезе носят противоречивый характер. Так ряд авторов сообщают, что антиаритмический эффект  $\kappa$ -агонистов не связан с активацией опиоидных рецепторов, а является следствием неспецифической блокады  $\text{Na}^+$ -каналов [10, 11]. Более того,  $\kappa$ -агонисты могут оказывать аритмогенный эффект в случае добавления этих опиоидов в раствор, которым перфузируют изолированное сердце крысы [2]. Подобный противоречивый характер литературных данных, касающихся антиаритмической активности лигандов

$\kappa$ -опиоидных рецепторов, может быть следствием двух причин: а) полиморфизм  $\kappa$ -ОР; б) низкая селективность использованных ранее лигандов  $\kappa$ -рецепторов [10, 11]. Ранее нами было показано, что  $\kappa$ -агонист U-50,488 может повысить устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина, коронароокклюзии и реперфузии [1]. Однако рецепторная природа этого эффекта U-50,488 не известна.

Целью настоящей работы явилось выяснение рецепторной природы антиаритмического эффекта U-50,488 в условиях острой коронароокклюзии и реперфузии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты по моделированию нарушений сердечного ритма проведены на крысах линии Вистар массой 200–250 г, наркотизированных кетаминем (50 мг/кг внутрибрюшинно). Острую 10-минутную ишемию моделировали с помощью перевязки левой коронарной артерии, как изложено ранее [1]. Во время выполнения этой процедуры животные находились на искусственной вентиляции комнатным воздухом, которую осуществляли с помощью модернизированного аппарата искусственной вентиляции РО-2 (С.-Петербург). В течение 10 мин ишемии и 10 мин реперфузии регистрировали ЭКГ в первом грудном отведении с помощью усилителя биопотенциалов (УБФ4–03, Россия) и компьютера Pentium с использованием оригинального пакета прикладных программ. При анализе ЭКГ принимали во внимание частоту возникновения множественных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков. Кроме того, в отдельной серии наблюдений, выполненных на интактных наркотизированных крысах,

<sup>1</sup> Лаборатория экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634050, ул. Киевская, 111А.

<sup>2</sup> Томский гос. пед. университет, Томск.

<sup>3</sup> Компания Tocris Cookson, Бристоль, Великобритания.

<sup>4</sup> Отдел физиологии, Университет Гонконга, Гонконг, Китай.

<sup>5</sup> Компания Sanofi-Synthelabo Research, Малверн, США.

<sup>6</sup> Компания GlaxoSmithKline, Хёртс, Великобритания.

оценивали эффект некоторых агонистов  $\kappa$ -рецепторов на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и параметры ЭКГ (продолжительность интервалов PQ, QRS, QT). Интервал QT, нормализованный на ЧСС (QTc) и отражающий скорость реполяризации кардиомиоцитов желудочков, рассчитывали по методу, предложенному A. Van de Water и соавт. [14].

В работе были использованы следующие лиганды  $\kappa$ -опиоидных рецепторов: агонист  $\kappa_1$ -ОР (-)-trans-(1S,2S)-3,4-Dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-benzeneacetamide hydrochloride ((-)-U-50,488), его “неактивный” энантиомер (+)-trans-(1R,2R)-3,4-Dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-benzeneacetamide hydrochloride ((+)-U-50,488), обладающий низким сродством к  $\kappa_1$ -рецепторам [6], агонист  $\kappa_2$ -ОР 4-[(3,4-dichlorophenyl)acetyl]-3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1-piperazinecarboxylic acid methyl ester fumarate (GR-89696) [4], антагонист  $\kappa_1$ -ОР норбинаторфимин, антагонист  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa_2$ -ОР квадазоцин [7]. Агонисты вводили внутривенно за 15 мин до моделирования ишемии, квадазоцин — за 25 мин до коронароокклюзии, а норбинаторфимин за 1,5 ч до перевязки коронарной артерии. Агонист  $\kappa_1$ -рецепторов (-)-U-50,488 использовали в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг, (+)-U-50,488 — в дозе 1 мг/кг, GR-89696 — в дозе 25 мкг/кг, норбинаторфимин — в дозе 9 мг/кг, квадазоцин — в дозе 3 мг/кг. При выборе доз и схемы введения лигандов  $\kappa$ -опиоидных рецепторов мы руководствовались собственными данными об антиаритмической активности U-50,488 [1], а также литературными сведениями об антиноцицептивной активности этих препаратов [4, 9].

Все препараты растворяли в 0,9 % растворе NaCl за исключением квадазоцина, который растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с последующим разведением в 45 % водном растворе 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Кетамин был приобретен в ФГУП “Московский эндокринный завод” (Россия), (-)-U-50,488,

(+)-U-50,488 и 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin — в Toris Cookson (Bristol, Великобритания). Норбинаторфимин был синтезирован в Research Triangle Institute (Research Triangle Park, США) и предоставлен Kevin J. Gormley (NIDA, Bethesda, США). Квадазоцин был синтезирован в Sanofi-Synthelabo Research (Malvern, США), а GR-89696 — в GlaxoSmithKline (Herts, Великобритания).

Контролем служили крысы, у которых моделировали коронароокклюзию и реперфузию без введения препаратов. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из табл. 1, коронароокклюзия и реперфузия приводила к появлению желудочковых аритмий у всех контрольных животных. Преобладающей формой нарушений сердечного ритма была желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), которая регистрировалась у 93 % крыс. Сравнительно редко возникала желудочковая фибрилляция (ЖФ). Она была зафиксирована у одной крысы из 16 при коронароокклюзии и у 46 % подопытных животных при реперфузии.

Предварительное введение селективного агониста  $\kappa_1$ -ОР (-)-U-50,488 в дозе 1 мг/кг сопровождалось снижением частоты возникновения ЖЭ и ЖТ во время острой ишемии в 2 раза с одновременным увеличением количества животных в группе без нарушений ритма в 3,6 раза (табл. 1). После применения (-)-U-50,488 (1 мг/кг) 37 % крыс приобретали устойчивость к аритмогенному действию реперфузии, частота появления ЖЭ в этой серии уменьшалась в 2 раза, а ЖФ вообще не возникала. Антиаритмический эффект (-)-U-50,488 носил дозозависимый характер. Так, после инъекции указанного опиоида в дозе 0,5 мг/кг количество крыс, устойчивых к аритмогенному действию коронароокклюзии составило 43 %, после введения препарата в

Таблица 1. Влияние агонистов  $\kappa_1$ - и  $\kappa_2$ -опиоидных рецепторов на устойчивость сердца к аритмогенному действию острой ишемии и постишемической реперфузии

Показатель	n	Ишемия 10 мин, n (%)				Реперфузия 10 мин, n (%)			
		БЖА	ЖЭ	ЖТ	ЖФ	БЖА	ЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль	16	—	15 (93)	12 (75)	1 (6)	—	15 (93)	11 (69)	6 (46)
(+)-U-50,488, 1 мг/кг	15	2 (13)	13 (87)	8 (57)	1 (7)	—	9 (60)	6 (40)	2 (13)
							$p < 0,025$		
(-)-U-50,488, 1 мг/кг	19	9 (47)	10 (59)	7 (37)	—	7 (37)	10 (53)	8 (42)	—
		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,025$		$p < 0,01$	$p < 0,01$		$p < 0,01$
- U-50,488, 2 мг/кг	15	9 (60)	6 (40)	4 (27)	2 (13)	7 (47)	6 (40)	6 (40)	—
		$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,01$		$p < 0,01$	$p < 0,01$		$p < 0,01$
- U-50,488, 0,5 мг/кг	14	6 (43)	7 (50)	5 (36)	1 (7)	6 (43)	7 (50)	5 (36)	—
		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$		$p < 0,01$	$p < 0,01$		$p < 0,01$
GR-89, 25 мкг/кг	14	3 (21)	10 (71)	9 (64)	—	4 (29)	11 (78)	6 (43)	4 (28)

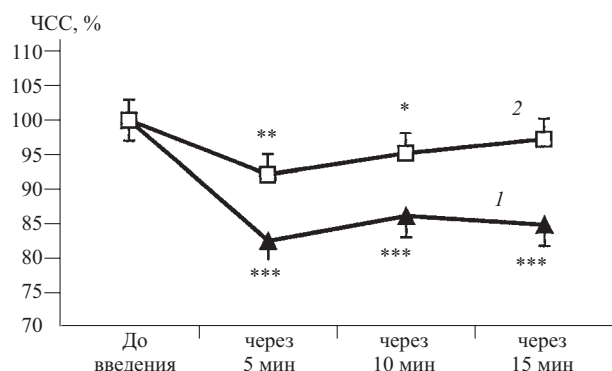
**Примечание.** Здесь и в табл. 2: БЖА — без желудочковых аритмий, ЕЖЭ — единичные желудочковые экстрасистолы, ЖЭ — множественные желудочковые экстрасистолы, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖФ — желудочковая фибрилляция, n — количество животных.

дозе 1 мг/кг — 47 %, после применения (-)-U-50,488 в дозе 2 мг/кг — 60 % (табл. 1).

В свою очередь инъекция “неактивного” энантиомера (+)-U-50,488 (1 мг/кг) не влияла на частоту и характер окклюзионных и реперфузионных аритмий по сравнению с группой контроля (табл. 1). Внутривенное введение селективного агониста  $\kappa_2$ -ОР GR-89696 также не сопровождалось изменениями устойчивости сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии (табл. 1).

С целью выяснения рецепторной природы антиаритмического эффекта (-)-U-50,488 были проведены серии экспериментов с инъекцией указанного лиганда на фоне предварительной блокады  $\kappa_1$ -ОР норбиналторфимином или  $\kappa_2$ -ОР квадазоцином. Предварительное введение норбиналторфимина полностью устраняло антиаритмический эффект (-)-U-50,488 (табл. 2), тогда как на фоне блокады  $\kappa_2$ -ОР квадазоцином данный агонист сохранял свое антиаритмическое действие (табл. 2). Квадазоцин и норбиналторфимин как таковые не влияли на частоту и характер нарушений сердечного ритма в условиях коронароокклюзии и последующего возобновления коронарного кровотока (данные в таблице не представлены).

В отдельной серии экспериментов, выполненных на интактных животных, мы проанализировали влияние  $\kappa_1$ -агониста (-)-U-50,488 и его “неактивного” стереоизомера (+)-U-50,488 на параметры ЭКГ интактных животных. Обнаружено, что инъекция (-)-U-50,488 сопровождалась уменьшением ЧСС на 14 – 18 % по сравнению с исходной величиной, причем этот эффект возникал уже через 5 мин после введения препарата и сохранялся на протяжении, по меньшей мере, 15 мин наблюдения. В то же время после инъекции (-)-U-50,488 у интактных животных в течение 15 мин не отмечалось изменений длительности интервалов QRS, QT, QTc по сравнению с исходными значениями. Интервал PQ удлинялся по сравнению с исходными значениями, но не отличался от контроля (инъекция 0,9 % NaCl наркотизированным крысам) (на рисунке данные не представлены). Через 5 мин после введения “неактивного” стереоизомера (+)-U-50,488 мы также наблюдали брадикардию, но она была менее выражена (снижение ЧСС на 5 – 8 % по сравнению с исходным уровнем) и кратковременна, о чем свидетельствует возвращение ЧСС к исходному уровню уже через



Влияние агонистов к-опиоидных рецепторов на частоту сердечных сокращений.

Различия достоверны по отношению к исходным значениям ЧСС при: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . 1 — (-)-U50,488, 2 — (+)-U50,488.

15 мин после инъекции (рисунок). Кроме того, как и в случае использования (-)-U-50,488, зарегистрировано (+)-U-50,488-индуцированное удлинение интервала PQ на 19 %, идентичное тому, которое наблюдали у наркотизированных диэтиловым эфиром контрольных животных. Продолжительность других интервалов ЭКГ после введения (+)-U-50,488 не изменялась по сравнению с исходными значениями.

Результаты исследований свидетельствуют, что после инъекции селективного агониста  $\kappa_1$ -ОР (-)-U-50,488 наблюдается снижение частоты возникновения нарушений ритма как во время коронароокклюзии, так и в период возобновления коронарного кровотока.

Антиаритмический эффект (-)-U-50,488 связан с активацией  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов. Это положение представляется наиболее важным, поскольку до недавнего времени было принято считать, что антиаритмический эффект U-50,488 и других к-агонистов связан не с активацией опиоидных рецепторов, а с неспецифической блокадой быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов кардиомиоцитов [10, 11]. В пользу утверждения о важной роли  $\kappa_1$ -ОР в аритмогенезе говорят следующие факты: а) антиаритмическими свойствами не обладал энантиомер (+)-U-50,488, проявляющий низкое сродство к  $\kappa_1$ -рецепторам (6); б) селективный агонист  $\kappa_2$ -ОР GR-89696 также не влиял на устойчивость сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии; в) антиаритмический эффект (-)-U-50,488 исче-

Таблица 2. Влияние антагонистов  $\kappa_1$ - и  $\kappa_2$ -опиоидных рецепторов на антиаритмический эффект (-)-U50,488 (в дозе 1 мг/кг)

Показатель	n	Ишемия 10 мин, n(%)				Реперфузия 10 мин, n(%)			
		БЖА	ЖЭ	ЖТ	ЖФ	БЖА	ЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль	15	2 (13)	13 (87)	10 (67)	4 (26)	1 (7)	12 (80)	12 (80)	4 (28)
Норбиналторфимин (9 мг/кг) + (-)-U50,488	14	2 (14)	12 (86)	8 (57)	1 (7)	—	14 (100)	10 (71)	3 (21)
Квадазоцин (3 мг/кг) + (-)-U50,488	24	10 (42)	13 (54) $p < 0,05$	10 (42)	0 $p < 0,01$	6 (25)	16 (66)	12 (50)	0 $p < 0,01$

зал после предварительной блокады  $\kappa_1$ -рецепторов норбиналторфимином; г) блокатор  $\kappa_2$ -ОР квадазоцин не устранял (-)-U-50,488-индуцированную резистентность сердца к аритмогенному влиянию острой ишемии и реперфузии.

Остановимся на некоторых из перечисленных фактов более подробно, поскольку их трактовка может вызвать возражения. Изомер (+)-U-50,488 не оказывал антиаритмического эффекта в дозе 1 мг/кг, хотя (-)-U-50,488 в этой же дозе повышал толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Данный факт не должен вызвать удивления, поскольку (+)-U-50,488 по сродству к  $\kappa_1$ -рецепторам в 300 раз уступает (-)-U-50,488 [6], поэтому для эффективной стимуляции  $\kappa_1$ -рецепторов с помощью (-)-U-50,488 потребовалось бы использовать дозы, как минимум, в 10 – 30 мг/кг. Однако при столь значительном увеличении дозы препарата возрастает вероятность его неспецифического взаимодействия с неопиоидными рецепторами или ионными каналами и, как следствие, появление антиаритмического эффекта, не связанного с ОР. Вероятно, подобная ситуация имела место в работе М. К. Pugsley и соавт. [11], которые использовали рацемат U-50,488 в дозе 13 мг/кг и обнаружили у него антиаритмический эффект, не связанный с активацией ОР.

Селективный агонист  $\kappa_2$ -ОР GR-89696 мы использовали в дозе 25 мкг/кг, что в 40 раз меньше дозы (-)-U-50,488. Столь радикальное различие между дозами препаратов связано с тем, что (-)-U-50,488 обладает низким сродством к  $\kappa$ -ОР, а GR-89696 проявляет высокий аффинитет к этим рецепторам и, соответственно, высокую биологическую активность [3, 4, 6]. Так, например, GR-89696 проявлял обезболивающие свойства, начиная с дозы 1 мкг/кг; его антиноцицептивное действие достигало максимума в дозе 30 мкг/кг [3]. При анализе литературных данных мы не обнаружили ни одной публикации, в которой (-)-U-50,488 при системном введении повышал порог болевой чувствительности в дозах менее 1 мг/кг. Следовательно, есть основания утверждать, что активация  $\kappa_2$ -ОР с помощью инъекции GR-89696 (25 мкг/кг) не приводит к изменению толерантности сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии. Блокатор  $\kappa_2$ -ОР квадазоцин не устранял антиаритмический эффект (-)-U-50,488, но частично его ослаблял. Подобное действие квадазоцина, по всей видимости, связано с его недостаточно высокой селективностью по отношению к-ОР. Этот препарат вообще проявляет низкую к-селективность. Так, например, он может блокировать  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидные рецепторы [9]. В настоящее время фармакологи не располагают высокоселективным ингибитором  $\kappa_2$ -ОР, поэтому в работе был использован квадазоцин.

Таким образом, сопоставление полученных фактов позволяет говорить о том, что активация  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов обеспечивает повышение резистентности сердца к аритмогенному действию кратковременной локальной ишемии и реперфузии *in vivo*. Вместе с тем многие вопросы остаются пока без ответа. Так, например, неизвестно, где в организме локализованы  $\kappa_1$ -ОР, активация которых обеспечивает высокую электрическую стабильность сердца. Показано, что активация кардиальных  $\kappa_1$ -ОР с помощью добавления (-)-U-50,488 в раствор Кребса-Хензелейта, которым перфузируют изолированное сердца крыс, может приводить к появлению желудочковых аритмий [2]. Следовательно, позитивную роль кардиальных  $\kappa_1$ -ОР в повышении электрической стабильности сердца, видимо, можно исключить. Активация центральных к-опиоидных рецепторов с помощью интрацеребровентрикулярного введения агонистов этих рецепторов усиливает аритмогенный эффект адреналина [8], а внутривенное введение (-)-U-50,488 предупреждает появление адреналин-индуцированных аритмий [1]. Следовательно, маловероятно, чтобы стимуляция центральных  $\kappa_1$ -ОР могла обеспечить толерантность сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии. Однако последнее утверждение не является бесспорным, поскольку патогенез аритмий при ишемии-реперфузии существенно отличается от механизма адреналин-индуцированных аритмий. Так, например, внутривенная инъекция как (-)-U-50,488, так и его “неактивного” энантиомера (+)-U-50,488, в равной мере повышает резистентность сердца к аритмогенному действию адреналина [1].

Таким образом, вопрос о локализации  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов, обеспечивающих устойчивость сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии, нуждается в тщательном анализе.

Наиболее простым объяснением антиаритмического действия (-)-U-50,488 при ишемии и реперфузии может быть  $\kappa_1$ -рецептор-опосредованное изменение функционального состояния вегетативной нервной системы. Так, например, известно, что стимуляция *n. vagus* способствует снижению частоты появления желудочковой фибрилляции при экспериментальной коронароокклюзии [12]. Основными проявлениями повышения активности вагуса являются: брадикардия, удлинение интервала PQ, уменьшение продолжительности QTc [12]. После инъекции (-)-U-50,488 отмечается только брадикардия. Следовательно, повышение тонуса *n. vagus* в ответ на инъекцию (-)-U-50,488 представляется сомнительным.

Известно, что активация симпатического звена вегетативной нервной системы способствует появлению аритмий, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов обеспечивает повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Основными проявлениями блокады  $\beta$ -адренорецепторов является брадикардия [12]. Именно

брадикардию мы наблюдали после инъекции (-)-U-50,488, поэтому есть основания предполагать, что в основе антиаритмической активности этого опиоида может лежать его антиадренергическое действие. Разумеется, мы далеки от мысли, что (-)-U-50,488 ингибирует  $\beta$ -адренорецепторы. Однако указанный препарат может супрессировать аденилатциклазу, сопряженную с  $\beta$ -адренорецепторами, или, активируя пресинаптические  $\kappa$ -опиоидные рецепторы, подавлять выброс эндогенных катехоламинов из нервных окончаний в миокарде [15]. Именно эти эффекты могут лежать в основе антиадренергического действия использованного нами  $\kappa$ -агониста. В пользу антиадренергического влияния  $\kappa$ -агонистов говорят и данные наших исследований. Так, нами обнаружено, что (-)-U-50,488 повышает резистентность сердца к аритмогенному действию адреналина [1]. Этот эффект исчезал после инъекции норбиналторфимина [1], что свидетельствует об участии  $\kappa$ -опиоидных рецепторов в механизме антиаритмического влияния препарата. Вместе с тем реальный вклад антиадренергического действия (-)-U-50,488 в механизм увеличения толерантности сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии нуждается в проверке.

Таким образом, антиаритмический эффект (-)-U-50,488 связан с активацией  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов. Однако механизм антиаритмического действия указанного опиоида нуждается в дальнейшем изучении.

## ВЫВОДЫ

1. Опиоид (-)-U-50,488 оказывает антиаритмический эффект в условиях моделирования кратковременной коронароокклюзии и реперфузии.

2. Активация  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенному действию кратковременной ишемии-реперфузии сердца.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и Регионального общественного фонда содействия развитию новых технологий в медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Д. С. Угдыжекова, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 17 – 20 (2001).
2. J.-S. Bian, W.-M. Zhang Q. Xia, and T. M. Wong, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **30**, 2103 – 2110 (1998).
3. P. J. Birch H. Rogers, A. G. Hayes, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **103**, 1819 – 1823 (1991).
4. E. R. Butelman M. C. Ko, J. R. Traynor, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**(3), 1049 – 1059 (2001).
5. A. Cowan, X. Z. Zhu, H. I. Mosberg, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **246**(3), 950 – 955 (1988).
6. B. R. De Costa, W. D. Bowen, S. B. Hellewell, et al., *J. Med. Chem.*, **32**(8), 1996 – 2002 (1989).
7. P. J. Horan, B. R. De Costa K. Rice, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**(2), 926 – 933 (1993).
8. Yu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, D. S. Ugdyzhokova, and G. N. Smagin, *Life Sci.*, **61**(3), PL33 – PL38 (1997).
9. S. S. Negus, T. F. Burke, F. Medzihradsky, and J. H. Woods, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **267**(2): 896 – 903 (1993).
10. M. K. Pugsley D. A. Saint, M. P. Penz, and M. J. Walker, *Br. J. Pharmacol.*, **110**(4), 1579 – 1585 (1993).
11. M. K. Pugsley D. A. Saint, and M. J. Walker, *Eur. J. Pharmacol.*, **261**(3), 303 – 309 (1994).
12. L. Rosenshtraukh, P. Danilo, E. P. Anyukhovskiy, et al., *Circ. Res.*, **75**, 722 – 732 (1994).
13. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N. Engl. J. Med.* (1989); 321, 406 – 412.
14. A. Van de Water, J. Verheyen, R. Xhonneux, and R. S. Reneman, *J. Pharmacol. Methods*, **22**, 207 – 217 (1989).
15. T. M. Wong and S. Wu. *Acta, Physiol. Sin.*, **55**(2), 115 – 120 (2003).

Поступила 09.02.04

## THE ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF (-)-U-50,488 IN RATS WITH ACUTE ISCHEMIA AND REPERFUSION OF HEART IS MEDIATED BY $\kappa_1$ -OPIOID RECEPTOR ACTIVATION

L. N. Maslov<sup>1,2</sup>, A. Yu. Lishmanov<sup>1</sup>, N. V. Solenkova<sup>1</sup>, E. V. Budankova<sup>1</sup>, D. Crawford<sup>3</sup>, T. M. Wong<sup>4</sup>, W. C. Chang<sup>5</sup>, and L. X. Bray<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Experimental Cardiology, Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Kievskaya 111a, Tomsk, 634050 Russia;

<sup>2</sup> Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup> Tocris Cookson Co., Bristol, Great Britain;

<sup>4</sup> Physiology Department, University of Hong Kong, Hong Kong, China;

<sup>5</sup> Sanofi-Synthelabo Research Co., Malvern, USA;

<sup>6</sup> GlaxoSmithKline, Herts, Great Britain

Pretreatment with a selective  $\kappa_1$  opioid receptor (OR) agonist (-)-U-50,488 (1 mg/kg, i.v.) prevented the development of arrhythmias induced by occlusion (10 min) and reperfusion (10 min) in ketamine anesthetized rats, while the treatment with a less active enantiomer (+)-U-50,488 in the same dose produced no such effects. Preliminary intravenous administration of a selective  $\kappa_1$  OR antagonist norbinaltorphimine (9 mg/kg) fully abolished the antiarrhythmic effect of (-)-U-50,488, while the  $\kappa_2$  OR antagonist quadazocine (3 mg/kg) did not eliminate this effect. The injections of norbinaltorphimine or quadazocine alone did not influence the incidence of model arrhythmias caused by the occlusion and reperfusion. It was concluded that  $\kappa_1$  OR stimulation favors an increase in cardiac tolerance to the arrhythmogenic action of occlusion and reperfusion.