

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ИЗМЕНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА К ДЕЙСТВИЮ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ КАРДИАЛЬНЫХ $\delta_1$ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Т. В. Ласукова<sup>1</sup>, Л. Н. Маслов<sup>1</sup>, А. А. Платонов<sup>1</sup>, Ю. Б. Лишманов<sup>1</sup>, П. Олтджен<sup>2</sup>

Предварительная стимуляция кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов с помощью добавления DPDPE в перфузионный раствор в концентрации 0,1 мг/л способствовала снижению частоты возникновения реперфузионных аритмий и ослаблению реперфузионной деструкции клеток сердца. В то же время активация кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов вызвала снижение сократимости миокарда как в период, предшествующий ишемии, так и при возобновлении коронарного протока. Предварительное применение  $\delta$ -антагониста налтриндола или специфического ингибитора захвата  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикуломом циклопиазоновой кислоты полностью устраняло антиаритмический, кардиопротекторный, инотропный эффекты DPDPE. Полагают, что антиаритмический, кардиопротекторный и отрицательный инотропный эффекты DPDPE связаны с активацией кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов и изменением транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  на уровне саркоплазматического ретикулула.

**Ключевые слова:** опиоидные  $\delta_1$ -рецепторы, изолированное сердце, ишемия-реперфузия, саркоплазматический ретикулум

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что опиоидные рецепторы обнаружены на мембранах кардиомиоцитов уже относительно давно [15], их роль в регуляции контрактильной функции сердечной мышцы до сих пор окончательно не выяснена. Сведения литературы по этому вопросу противоречивы. Существуют данные как о снижении силы сокращений изолированных сердец крыс после перфузии их лей- и мет-энкефалином [4], так и об ее увеличении после активации опиоидных рецепторов [10]. Мы полагаем, что существующие противоречия можно объяснить наличием в организме нескольких типов этих рецепторов. Зарубежными исследователями в основном изучались инотропные эффекты неселективных лигандов  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов, поэтому роль того или иного типа рецепторов в регуляции сократимости сердца остается не вполне ясной. Известно, что в миокарде отсутствуют  $\mu$ -рецепторы, но высока плотность  $\delta$ -опиоидных рецепторов [13], поэтому мы решили исследовать роль последних в регуляции сократимости миокарда. Установлено, что эти рецепторы разделяют на две субпопуляции:  $\delta_1$  и  $\delta_2$  [5]. О роли каждого из этих подтипов в регуляции функционального состояния сердечной мышцы на сегодняшний день известно мало. Известно, что эти рецепторы

принимают участие в регуляции как насосной функции сердца, так и его устойчивости к патогенному действию ишемии-реперфузии. Так, есть данные о кардиопротекторном действии  $\delta_1$ -агониста TAN-67, проявляющемся в снижении размеров зоны некроза миокарда при 30-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии *in vivo* [12]. Имеются сведения об антиаритмическом эффекте, сопровождающем стимуляцию  $\delta_1$ -рецепторов [2]. Это дает основания полагать, что активация этих рецепторов может способствовать повышению устойчивости сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии.

Кроме того, остается неизвестным, через какие внутриклеточные механизмы осуществляются кардиотропные эффекты опиоидов. Имеются данные о способности пептидных агонистов опиоидных  $\delta$ -рецепторов модулировать транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в изолированных кардиомиоцитах на уровне саркоплазматического ретикулула (СПР) [14]. На основании этого мы предположили, что антиаритмические, инотропные и кардиопротекторные эффекты  $\delta_1$ -агонистов также могут быть связаны с участием последних в регуляции транспорта ионов кальция на уровне СПР.

Целью работы явилось изучение роли кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов в регуляции устойчивости сердечной мышцы к патогенному действию ишемии-реперфузии *in vitro*.

<sup>1</sup> Лаборатория экспериментальной кардиологии (зав. — Л. Н. Маслов) НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634050, ул. Киевская, 111.

<sup>2</sup> Университет Кентукки, Кентукки, США.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 250 – 300 г. После тораотомии сердца быстро извлекали и переносили в ванночку с охлажденным (4 °С) раствором Кребса-Хензеляйта до прекращения спонтанных сокращений. В восходящую часть дуги аорты вводили канюлю и проводили ретроградную перфузию сердца по методу Лангендорфа. Сократительную функцию сердца регистрировали при перфузии под постоянным давлением 52 мм рт.ст. стандартным раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (37 °С, рН 7,4). Регистрацию параметров сократимости сердца проводили в изоволюмическом режиме с помощью электроманометра, сопряженного с латексным баллончиком, который вставляли в полость левого желудочка.

Тотальную нормотермическую ишемию миокарда моделировали посредством полного прекращения подачи перфузионного раствора на 45-й минуте. После этого возобновляли перфузию и продолжали наблюдение в течение 30 мин. В первые 10 мин реперфузионного периода непрерывно регистрировали ЭКГ с помощью электродов, расположенных на правом предсердии и левом желудочке. При анализе ЭКГ учитывали появление единичных и множественных (более 16 за 10 мин) желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии и фибрилляции.

Активацию кардиальных  $\delta_1$ -рецепторов проводили путем добавления DPDPE (H-Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen-OH) [5], синтезированного в компании “Multiple Peptide Systems” (США) в перфузионный раствор в концентрации 0,1 мг/л (154 нМ). Для этого по окончании 30-минутной адаптации к условиям нормоксической перфузии в раствор Кребса-Хензеляйта добавляли DPDPE в указанной концентрации, через 10 мин сердце “отмывали” от лиганда в течение еще 5 мин, после чего моделировали тотальную ишемию (45 мин) и реперфузию (30 мин). В качестве блокатора опиоидных рецепторов использовали налтриндол (компания “Tocris”, Бристоль, Великобритания) в концентрации 1 нМ. После 20-минутного стабилизационного периода этим препаратом перфузировали изолированные сердца крыс в течение 10 мин, затем — 10 мин раствором, содержащим DPDPE, после чего перед моделированием ишемии следовала 5-минутная перфузия сердца буферным раствором без лигандов опиоидных рецепторов. При выборе доз налтриндола и DPDPE мы исходили из ранее опубликованных данных о кардиоваскулярных эффектах этих препаратов [1, 2]. Отдельные серии экспериментов были проведены с ингибитором  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулама циклопиазоновой кислотой ( $10^{-7}$  М), которую добавляли в раствор Кребса-Хензеляйта (после 20-минутного стабилизационного периода) и перфузировали сердца в течение 10 мин, затем следовала 10-минутная перфузия миокарда раствором, содержащим

DPDPE, и 5-минутная “отмывка” сердечной мышцы от препаратов перед тотальной ишемией [6]. Циклопиазоновую кислоту сначала растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), затем добавляли в перфузионный раствор до конечной концентрации  $10^{-7}$  М, причем концентрация DMSO в растворе составляла не более 0,01 % [6]. В указанной концентрации DMSO, согласно литературным данным [6] и результатам наших пилотных исследований, не влияет на сократимость миокарда и его устойчивость к ишемическим повреждениям. Растворы используемых лигандов опиоидов (налтриндол, DPDPE) готовили непосредственно перед экспериментом, разводя их в физиологическом растворе. Контролем служили изолированные сердца интактных животных, которые подвергали 45-минутной ишемии и последующей реперфузии.

В ходе эксперимента определяли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (уд. в минуту), давление, развиваемое левым желудочком (мм рт.ст.), конечное диастолическое давление (% от исходных значений), максимальную скорость сокращения (мм рт.ст./с), максимальную скорость расслабления (мм рт.ст./с). Давление, развиваемое левым желудочком, вычисляли как разницу между систолическим и диастолическим давлением. Степень повреждения кардиомиоцитов оценивали по уровню креатинфосфокиназы в оттекающем от сердца перфузате. Активность ее определяли с помощью энзиматического набора NAC-activated CK47-20 kit (“Sigma”, США) и пересчитывали на 1 г ткани сердца за 30 мин реперфузии.

Результаты экспериментов обработаны статистически с применением *t*-критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

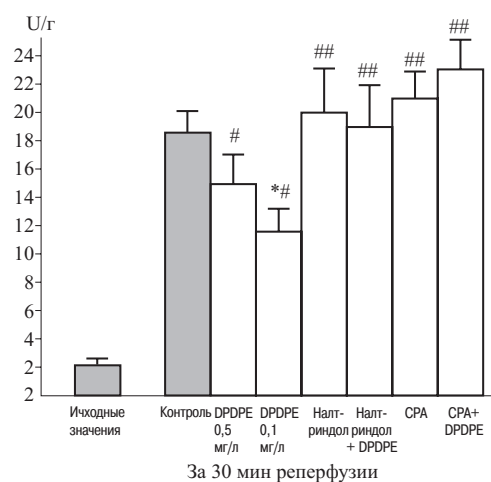
В контрольной группе возобновление аэробной перфузии после 45-минутной ишемии изолированного сердца сопровождалось нарушениями ритма, повреждением мембран кардиомиоцитов, выраженной депрессией контрактильного процесса (рис. 1, 2, таблица).

Наличие аритмий в первые 10 мин после восстановления коронарной перфузии имело место в 75 % наблюдений (таблица). В 25 % случаев наблюдалась желудочковая экстрасистолия, а 56 и 31 % приходились, соответственно, на желудочковую тахикардию и желудочковую фибрилляцию. У всех препаратов сердце эпизоды тахикардии и фибрилляции желудочков носили обратимый характер и заканчивались восстановлением нормального синусового ритма или переходом в менее тяжелую форму аритмий — желудочковую экстрасистолию.

Возобновление перфузии ишемизированного миокарда сопровождалось также “вымыванием” в перфузионный раствор креатинфосфокиназы. По мнению многих исследователей [7, 8], появление этого фермента в перфузате свидетельствует о необратимых

ишемических и реперфузионных повреждениях сарколеммы кардиомиоцитов. В наших экспериментах наблюдалось 5-кратное повышение активности указанного энзима в оттекающем от сердца растворе по отношению к его исходному уровню в перфузате, собранном до ишемии (рис. 1). Кроме того, при возобновлении коронарной перфузии происходило значительное угнетение сократительной способности изолированного сердца. Так, во время реперфузии отмечалось снижение частоты, силы и скорости сокращения и расслабления сердечной мышцы по отношению к исходным величинам до ишемии. Частота сокращений изолированного сердца снизилась до  $150 \pm 11$  уд. в минуту, в то время как до ишемии этот показатель составлял  $280 \pm 16$  уд. в минуту ( $p < 0,05$ ). Как показано на рис. 2, а, сила сокращений реперфузируемого миокарда достигла 50 % (рис. 2, а), скорости сокращения и расслабления (– только 30 % от “доишемических” значений (рис. 2, в, г). Наблюдалось 3-кратное увеличение конечного диастолического давления в период реоксигенации (рис. 2, б), что служит косвенным признаком увеличения концентрации ионизированного кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) в миоплазме [9]. Таким образом, имели место типичные проявления реперфузионного “оглушения” миокарда.

Стимуляция кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов посредством 10-минутной перфузии изолированных сердечно-мышечных препаратов раствором, содержащим DPDPE в концентрации 154 нМ, оказала существенное влияние на динамику исследуемых нами показателей. Как видно из таблицы, предварительная перфузия препаратов изолированного сердца раствором, содержащим этот агонист, способствовала снижению вероятности возникновения реперфузионных нарушений ритма. После применения DPDPE нарушения ритма в виде желудочковой тахикардии отмечались в 2 раза реже, а эпизодов желудочковой фибрилляции вовсе не отмечалось (таблица). В экспериментах, проведенных нами ранее [1], также было обнаружено антиаритмическое действие DPDPE при системном введении на модели коронароокклюзии и реперфузии. Данные настоящего исследования



**Рис. 1.** Активность креатинфосфокиназы в перфузионном растворе, собранном за период 30-минутной реперфузии после предварительной активации  $\delta_1$ -опиоидных рецепторов DPDPE (0,1 и 0,5 мг/л), на фоне блокады налтриндолом и после обработки циклопиазоновой кислотой (CPA).

Здесь и на рис. 2: \* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контролем. # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$  по отношению к исходным значениям.

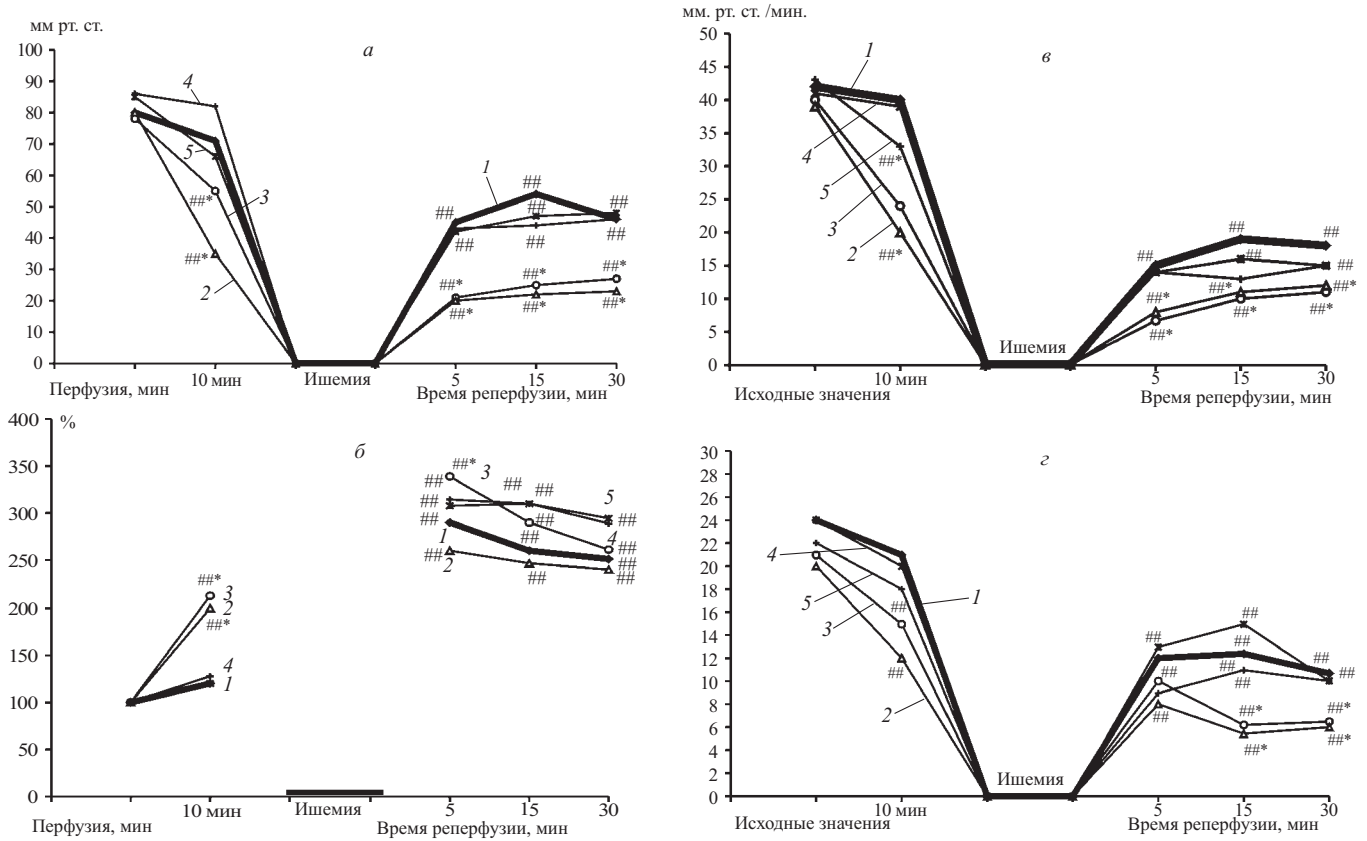
позволяют предполагать, что антиаритмический эффект DPDPE как *in vivo*, так и *in vitro* связан с активацией рецепторов, расположенных в миокарде.

В этой же серии экспериментов обнаружилось уменьшение реперфузионного выброса креатинфосфокиназы из кардиомиоцитов на 40 % по сравнению с соответствующими величинами контрольного диапазона (рис. 1). Надо сказать, что ранее в экспериментах, выполненных на изолированном сердце, кардиопротекторный эффект был обнаружен у неселективного  $\delta$ -агониста DADLE при моделировании локальной ишемии и реперфузии [3]. Исследования J. E. Schultz и соавт. показали, что активация опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов с помощью агониста этих рецепторов TAN-67 также оказывает кардиопротекторное действие, проявляющееся в снижении размеров зоны некроза миокарда при 30-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии *in vivo* [12]. Следовательно, на основании литературных данных и результатов наших экспери-

#### Влияние активации $\delta_1$ -опиоидных рецепторов на частоту возникновения аритмий в экспериментах на изолированном сердце

Серия	Количество животных	Без нарушений ритма, %	Множественные экстрасистолы, %	Желудочковая тахикардия, %	Фибрилляция желудочков, %
Контроль	16	25(4)	25(4)	56(9)	31(5)
DPDPE(0,1 мг/л)	14	50(7)	31(4)	14(2)*	0(0)*
Налтриндол (1 нМ)	14	35(5)*	63(9)	28(4)	14(2)
Налтриндол (1 нМ) + DPDPE (0,1 мг/л)	14	50(7)*	50(7)	28(4)	21(3)
Циклопиазоновая кислота ( $10^{-7}$ М)	14	21(3)	50(7)	21(3)	21(3)
Циклопиазоновая кислота ( $10^{-7}$ М) + DPDPE (0,1 мг/л)	14	21(3)	36(5)	0(0)	36(5)

**Примечание.** Отличия от контроля достоверны при \* —  $p < 0,05$  ( $\chi^2$ -критерий). В скобках — количество животных



**Рис. 2.** Влияние DPDPE, совместного применения циклопиазеновой кислоты (CPA,  $10^{-7}$  М) и DPDPE (0,1 мг/л), налтриндола (1 нМ) и DPDPE на давление развиваемое левым желудочком (а), конечное диастолическое давление (б) и максимальную скорость сокращения (в) и максимальную скорость расслабления (г).

1 — контроль, 2 — DPDPE 0,1 мг/л, 3 — DPDPE 0,5 мг/л, 4 — налтриндол + DPDPE, 5 — CPA + DPDPE. Остальные обозначения те же, что на рис. 1

ментов можно констатировать, что с помощью агонистов опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов можно эффективно защитить миокард от необратимых повреждений, вызванных ишемией-реперфузией.

Изучение роли кардиальных  $\delta_1$ -рецепторов в регуляции инотропной функции миокарда показало, что на фоне их активации в период, предшествующий ишемии, наблюдается значительное снижение силы и частоты сердечных сокращений (на 42 %), замедление скоростей сокращения-расслабления, увеличение конечного диастолического давления почти вдвое по сравнению с аналогичными показателями в контроле (рис. 2). Аналогичные данные получали и другие исследователи, применявшие неселективные агонисты  $\delta$ -рецепторов [4, 14]. Кроме того, после предварительной стимуляции этих рецепторов усугублялась реперфузионная сократительная дисфункция миокарда. Так, среднестатистические величины силы сокращения и скоростей сокращения-расслабления во время реперфузии были примерно в 2 раза ниже соответствующих значений контрольного диапазона (рис. 2). Частота сердечных сокращений также была достоверно более низкой, чем в контроле, и составляла  $80 \pm 9$  уд. в минуту. В контроле этот показатель равнялся  $150 \pm 11$  уд.

в минуту ( $p < 0,05$ ). Однако при этом степень постишемической контрактуры не отличалась от той, которая была зафиксирована в контроле (рис. 2, б). Следовательно, есть основания предполагать, что стимуляция кардиальных опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов усугубляет реперфузионную сократительную дисфункцию изолированного сердца.

Чтобы ответить на вопрос о рецепторной специфичности полученных эффектов DPDPE, мы провели эксперименты с использованием налтриндола. Предварительная блокада кардиальных  $\delta_1$ -рецепторов не повлияла на характер реперфузионных аритмий (таблица), динамику показателей инотропной функции изолированного миокарда и степень повреждения сердца (данные не представлены на рисунках). В то же время налтриндол полностью устранял антиаритмический, отрицательный инотропный и кардиопротекторный эффекты DPDPE (таблица, рис. 1, 2). Так, после 10-минутной перфузии сердца раствором, содержащим налтриндол, последующая активация  $\delta_1$ -рецепторов не вызвала снижения частоты и силы сердечных сокращений (рис. 2, а) и увеличения контрактуры (рис. 2, б). Из таблицы видно, что ингибирование этих рецепторов устраняет антиаритмический эффект

DPDPE. Кроме того, применение данного пептида после обработки сердец налтриндолом не оказало кардиопротекторного действия, поскольку повышение активности креатинкиназы в перфузате, вызванное ишемией-реперфузией, оставалось таким же высоким, как и в контроле (рис. 1).

Следовательно, можно утверждать, что обнаруженные нами эффекты обусловлены активацией  $\delta_1$ -рецепторов, поскольку, во-первых, DPDPE является селективным агонистом этих рецепторов, во-вторых, на фоне блокады их налтриндолом инотропные, кардиопротекторные и антиаритмические эффекты DPDPE обнаружить не удается.

Согласно литературным данным, возникновение реперфузионных аритмий, деструкция мембран кардиомиоцитов и рост контрактуры во многом обусловлены избыточным поступлением  $\text{Ca}^{2+}$  в миоплазму из внеклеточного пространства по  $\text{Ca}^{2+}$ -каналам L-типа, за счет  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена, а также из внутриклеточного депо — саркоплазматического ретикула [9]. Поскольку в проведенном нами исследовании отмечалось постишемическое увеличение конечного диастолического давления, то кальциевая перегрузка кардиомиоцитов скорее всего, имела место и в наших экспериментах. Существуют данные о том что активация  $\delta$ -рецепторов изолированных кардиомиоцитов увеличивает мобилизацию кальция из саркоплазматического ретикула [14]. Казалось бы, избыток  $\text{Ca}^{2+}$  должен способствовать усилению повреждающего действия ишемии-реперфузии. Мы же, напротив, отмечали выраженный защитный эффект, сопровождающий стимуляцию  $\delta_1$ -рецепторов. Одно из возможных объяснений такого, на первый взгляд, противоречия может заключаться в следующем. Исследованиями последних лет доказано, что после кратковременного увеличения концентрации кальция в миоплазме перед моделированием 40-минутной тотальной ишемии значительно увеличивается устойчивость изолированного сердца к повреждениям, вызванным ишемией-реперфузией [11]. Авторы объясняют это тем, что кратковременный подъем  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  обеспечивает активацию протеинкиназы C, которая катализирует фосфорилирование ряда белков, регулирующих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям [11]. Конечным результатом такой последовательности событий, по мнению M. Ashraf и соавт. [11], является повышение резистентности миокарда к патогенному действию ишемии и реперфузии. Косвенным признаком подобного увеличения  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  является рост контрактуры, обнаруженный нами после стимуляции  $\delta_1$ -рецепторов в период, предшествующий ишемии.

На основании этих результатов и данных литературы о способности  $\delta$ -агонистов увеличивать высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикула [14], мы предположили, что обнаруженные нами эффекты DPDPE могут быть обусловлены опиоидергическим

изменением транспорта кальция и продолжили свои исследования, используя ингибитор  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикула — циклопиазоновую кислоту [6]. Этот фермент, как известно, обеспечивает энергозависимый транспорт кальция в структуры ретикула [6].

Перфузия сердец раствором, содержащим циклопиазоновую кислоту в конечной концентрации  $10^{-7}$  М, приводила к снижению силы и скорости сокращений примерно на 15 % по сравнению с контролем. Так, амплитуда сокращений снизилась до  $60 \pm 5$  мм рт.ст., в то время как в контрольной серии этот показатель составлял  $80 \pm 5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Скорость сердечных сокращений под влиянием циклопиазоновой кислоты уменьшилась до  $23 \pm 2$  мм рт.ст./с, а в контроле этот показатель был равен  $33 \pm 4$  мм рт.ст./с ( $p < 0,05$ ). На фоне применения ингибитора  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы отрицательного инотропного эффекта DPDPE нам выявить не удалось (рис. 2). Кроме того, мы установили, что после применения циклопиазоновой кислоты антиаритмическое действие DPDPE тоже не проявлялось, причем сам блокатор  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы не влиял на частоту и характер реперфузионных нарушений ритма (таблица). В условиях ингибирования  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы нам не удалось обнаружить и кардиопротекторный эффект DPDPE (рис. 1).

Таким образом, полученные результаты позволили утвердиться в мысли, что повышение устойчивости сердца к повреждениям, вызванным ишемией-реперфузией, после предварительной активации  $\delta_1$ -рецепторов, может быть связано с изменением транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  на уровне саркоплазматического ретикула.

## ВЫВОДЫ

1. Стимуляция кардиальных  $\delta_1$ -рецепторов значительно ослабляет аритмогенный эффект ишемии-реперфузии и предупреждает появление необратимых повреждений кардиомиоцитов, возникающих после возобновления коронарной перфузии. Перечисленные эффекты устраняются селективным антагонистом  $\delta$ -рецепторов налтриндолом, что свидетельствует о специфической роли опиоидных  $\delta$ -рецепторов в их реализации.

2. Активация этих рецепторов снижает сократительную функцию сердца в период, предшествующий ишемии, и усугубляет реперфузионную сократительную дисфункцию миокарда.

3. Изменение сократимости сердца, повышение его устойчивости к аритмогенному действию реперфузии и усиление резистентности кардиомиоцитов к патогенному действию ишемии-реперфузии связаны с опиоидергическим изменением транспорта кальция на уровне саркоплазматического ретикула.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и гранта Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине. Авторы выражают признатель-

ность Kevin J. Gormley (NIDA, США), предоставившего DPDPE для выполнения исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. В. Ласукова, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов и др., *Бюл. экпер. биол.*, № 10, 418 – 422 (2002).
2. Н. В. Соленкова, А. В. Крылатов, В. Ю. Серебров и др., *Бюл. экпер. биол.*, Приложение 1, 23 – 25 (2001).
3. K. A. Aitchison, G. F. Baxter, M. M. Awan, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **95**, 1 – 10 (2000).
4. C. Clo, C. Muscari, B. Tantini, et al., *Life Sci.*, **37**(14), 1327 – 1333 (1985).
5. B. N. Dhawan, F. Cesselin, R. Raghbir, et al., *Pharmacol. Rev.*, **48**(4), 567 – 592 (1996).
6. E. F. Du Toit and L. H. Opie, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **23**, 1505 – 1510 (1994).
7. G. J. Grover, St. Dzwozduk, and P. G. Sleph, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**(5), 783 – 789 (1990).
8. M. Kark, S. Tanaka, S. F. Bolling, et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery.*, **63**, 1 – 10 (2001).
9. H. Kusuoka and E. Marban, *Ann. Rev. Physiol.*, **54**, 243 – 256 (1992).
10. S. Laurent, J. D. Marsh, and T. W. Smith, *J. Clin. Invest.*, **77**(5), 1436 – 1440 (1986).
11. H. Miyawaki and M. Ashraf, *Circ. Res.*, **80**(6), 791 – 799 (1997).
12. J. E. J. Schultz, A. K. Hsu, H. Nagase, et al., *Am. J. Physiol.*, **274**, H909 – H914 (1998).
13. C. Ventura, L. Bastagli, P. Bernardi, et al., *Biochem. Biophys. Acta.*, **987**, 69 – 74 (1989).
14. C. Ventura, H. A. Spurgeon, E. G. Lakatta, et al., *Circ. Res.*, **70**, 66 – 81 (1992).
15. R. Weitzell, P. Illes, and K. Starke, *Arch. Pharmacol.*, **328**, 186 – 190 (1984).

Поступила 25.01.05.

## THE EFFECT OF STIMULATION OF CARDIAC $\delta_1$ -OPIOID RECEPTORS ON THE RESISTANCE OF ISOLATED HEART TO THE ACTION OF ISCHEMIA AND REPERFUSION

T. V. Lasukova<sup>1</sup>, L. N. Maslov<sup>1</sup>, A. A. Platonov<sup>1</sup>, Yu. B. Lishmanov<sup>1</sup>, and P. Oeltgen<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> University of Kentucky, Kentucky, USA

Preliminary stimulation of cardiac  $\delta_1$ -opioid receptors by DPDPE addition at a concentration of 0.1 mg/liter to the perfusion solution decreased the incidence of reperfusion arrhythmias and the reperfusion destruction of cardiac cells. At the same time, the activation of cardiac  $\delta_1$ -opioid receptors resulted in a decrease in myocardial contractility both in the pre-ischemic period and upon restoration of the coronary flow. Pretreatment with naltrindole (a  $\delta$ -receptor antagonist) or with cyclopiazonic acid (a specific inhibitor of  $\text{Ca}^{2+}$  uptake in sarcoplasmic reticulum) completely abolished the antiarrhythmic, cardioprotective, and inotropic effects of DPDPE. It is suggested that the antiarrhythmic, cardioprotective, and inotropic effects of DPDPE is related to the cardiac  $\delta_1$ -opioid receptor activation and  $\text{Ca}^{2+}$  transport alteration on the level of sarcoplasmic reticulum.