

Ю.Б. Лишманов^{1,2}, Л.Н. Маслов^{1,2}, Н.В. Нарыжная^{1,2}, Ж.-М. Пей³, Ф. Колар⁴, И. Жанг⁵,
А.Г. Портниченко⁶, Х. Ванг⁷

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия

² Томский государственный педагогический университет, Россия

³ Отдел физиологии, Четвертый военно-медицинский университет, Ксиань, провинция Шаанкси, Китай

⁴ Институт физиологии, Академия наук Чешской Республики, Прага, Чехия

⁵ Медицинский университет Хэбэя, Шицзячжуан, провинция Хэбэй, Китай

⁶ Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина

⁷ Медицинский колледж Ляонинга, Джинджоу сити, провинция Ляонинг, Китай

Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов

Установлено, что опиоидные пептиды (ОП) влияют на различные гормональные системы. Опиоиды оказывают стресс-лимитирующий и гастропротекторный эффект на стрессированных особей, действуя на μ - и δ -опиоидные рецепторы (ОР). Стимуляция периферических μ -ОР эндо- и экзогенными опиоидами способствует повышению толерантности сердца к патогенному действию стресса. Усиление синтеза простаглицлина, снижение продукции тромбоксана, а также подавление процессов перекисидного окисления липидов могут иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту ОП у стрессированных животных. Адаптация сопровождается увеличением содержания ОП в крови и тканях экспериментальных животных. Снижение частоты возникновения желудочковых аритмий, индуцированное повторными иммобилизациями, опосредуется через стимуляцию μ -ОР эндогенными опиоидами, в то время как δ -ОР ответственны за антиаритмический эффект адаптации к периодической гипобарической гипоксии. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывной нормобарической гипоксии зависит от активации μ - и δ -ОР. Пептидные агонисты ОР в будущем могут найти применение в клинической практике в лечении абстинентного синдрома, стресс-индуцированных заболеваний сердца или поврежденных миокарда, вызванных ишемией и реперфузией.

Ключевые слова: стресс, адаптация, опиоидные пептиды.

Yu.B. Lishmanov^{1,2}, L.N. Maslov^{1,2}, N.V. Naryzhnaya^{1,2}, J.-M. Pei³, F. Kolar⁴, Y. Zhang⁵, A.G. Portnichenko⁶,
H. Wang⁷

¹ Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

² Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia

³ Department of Physiology, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, China

⁴ Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

⁵ Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province, China

⁶ Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁷ Liaoning Medical College, Jinzhou city, Liaoning Province, China

Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides

It has been well established that opioid peptides (OPs) affect various hormonal systems. Opioids exhibit stress-limiting and gastro-protective effects in stressed animals, acting via μ - and δ -opioid receptors (OR). Peripheral μ -OR stimulation by endogenous and exogenous opioids increases cardiac tolerance to pathological consequences of stress. Enhancement of prostacyclin synthesis, decrease of thromboxane production as well as suppression of lipid peroxidation can be directly responsible for cardioprotective effects of OPs in stressed animals. Adaptive responses are accompanied by increased OP levels in blood and tissues. Reduction of ventricular arrhythmias induced by repeated short-term immobilization stress is mediated via μ -OR stimulation by endogenous opioids, while δ -OR account for an antiarrhythmic effect of adaptation to chronic intermittent hypobaric hypoxia. The mechanism of infarct size-limiting effect of continuous normobaric hypoxia involves both μ - and δ -OR stimulation. Peptide OR agonists can be considered in future clinical practice for treatment of withdrawal syndrome, stress-related cardiac disease or myocardial injury caused by ischemia-reperfusion insult.

Key words: stress, adaptation, opioid peptides.

Введение

На протяжении столетий врачи старались определить специфические признаки того или иного заболевания. Канадский физиолог Г. Селье первым обратил внимание на то, что у всех болезней могут быть общие неспецифические признаки. Он обнаружил, что повреждающие агенты (холод, хирургическое вмешательство, спинальный шок, избыточная мышечная нагрузка, инъекция формальдегида) у подопытных животных вызывают сходные изменения: инволюцию тимуса, селезенки и лимфоузлов, гипертрофию надпочечников, язвы желудка и тонкого кишечника и ряд других симптомов [1]. Обнаруженный феномен он назвал «синдром, вызванный различными повреждающими агентами», а первую стадию (через 6–48 ч от начала экстремального воздействия) он обозначил как «реакция тревоги» [1]. Позднее пришло понимание того, что обнаруженный синдром является ни чем иным, как признаком срочной адаптации организма к чрезмерным по силе раздражителям, а сам феномен Г. Селье назвал «общим адаптационным синдромом» [2]. Селье выделил 3 фазы адаптационного синдрома: 1) реакция тревоги; 2) стадия резистентности; 3) стадия истощения [2]. В 1949 г. в качестве синонима адаптационного синдрома Селье предложил использовать термин «стресс» [3]. В 60-е гг. XX в. концепция канадского физиолога об общем адаптационном синдроме получила всеобщее признание. Многие исследователи обратили внимание на то, что стресс служит не только звеном адаптации организма, но и причиной возникновения некоторых заболеваний. Это явление Г. Селье назвал «болезнями адаптации» [2]. В середине 70-х гг. прошлого столетия он предложил различать «эустресс», который является адаптивной реакцией в «чистом» виде, и «дистресс», который имеет не только адаптивное значение, но зачастую оказывается причиной повреждения органов и тканей, что ведет к развитию «болезней адаптации» [4]. По мнению канадского физиолога [4], переходу эустресса в дистресс способствуют экзо- и эндогенные факторы. Что из себя представляют эндогенные факторы, которые обеспечивают подобный переход, оставалось неясным. В 1987 г. известный отечественный физиолог Ф.З. Меерсон [5] постулировал существование эндогенных механизмов, которые препятствуют переходу эустресса в дистресс, он назвал их «стресс-лимитирующими системами». Еще до публикации этой статьи Ф.З. Меерсона мы получили данные о том, что стресс-лимитирующей системой может быть эндогенная опиоидная система [6–8].

Влияние опиоидных пептидов на течение общего адаптационного синдрома

Толчком для изучения стресс-лимитирующей активности опиоидных пептидов (ОП) послужила опубликованная в 1962 г. работа французских физиологов [9], которые на модели холодового иммобилизационного стресса (cold restrain stress) показали, что инъекция преимущества агониста μ -ОР морфина предупреждает образование стрессорных язв желудка. Нами было установлено, что экзогенно вводимые ОП снижают уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона, вазопрессина, глюкагона и кортизола в плазме крови стрессированных животных [6–8, 10], а концентрацию инсулина, тестостерона, трийодотиронина и тироксина в крови животных, подвергшихся экстремальным воздействиям, опиоиды, напротив, повышают [7, 10]. Кроме

того, D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин (даларгин) и D-Ala², D-Leu⁵, D-Arg⁶-энкефалин снижали экскрецию катехоламинов с мочой у стрессированных крыс [7, 10]. Нами показано, что влияние ОП на концентрацию стресс-гормонов (АКТГ, альдостерона, вазопрессина, глюкагона и кортизола) в плазме крови во многом зависело от тяжести экстремального воздействия на организм. Снижение содержания указанных гормонов под действием ОП отмечалось только у животных, подвергшихся тяжелым стрессорным воздействиям [7, 10], которые Г. Селье называл дистрессом [4]. Кроме того, было зафиксировано, что даларгин вызывает двукратное повышение концентрации кортизола в крови интактных особей [10]. Уровень вазопрессина в крови интактных крыс после инъекции даларгина снижается, в то время как лей-энкефалин и D-Ala²-N-Me-Phe⁴-Leu⁵-Arg⁶-энкефалин повышают концентрацию вазопрессина в крови [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что ОП снижают секрецию тех гормонов, уровень которых в крови при стрессе повышен (АКТГ, альдостерон, вазопрессин, кортизол, катехоламины) и повышают содержание в крови тех гормонов, концентрация которых в плазме крови при экстремальных воздействиях на организм снижается (инсулин, тестостерон, трийодотиронин и тироксин) [10]. Следовательно, ОП оказывают модулирующий эффект в отношении гормональной системы: они усиливают секрецию стресс-гормонов у интактных особей и снижают секрецию этих гормонов у стрессированных животных.

Даларгин предупреждал истощение депо катехоламинов в надпочечниках и МИФ-клетках (малые интенсивно флуоресцирующие клетки) предсердий у животных с экспериментальным инфарктом миокарда [10]. Названный пептид при курсовом введении крысам, которых ежедневно на 12 ч в течение 15 дней подвешивали за шейную складку, предотвращал истощение депо глюкокортикоидов в надпочечниках [10].

В 1988 г. мы установили, что подвешивание крыс (22 ч) за шейную складку вызывало выраженные морфологические изменения, характерные для стресса [11]. Показано, что даларгин (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) препятствовал развитию гипертрофии надпочечников у стрессированных крыс, способствовал уменьшению числа язвенных поражений желудка [11]. Вместе с тем мы не отметили достоверного влияния этого пептида на стресс-индуцированные изменения массы тимуса и селезенки, а D-Ala², D-Leu⁵, D-Arg⁶-энкефалин при этом не влиял на вызванное экстремальным воздействием увеличение массы надпочечников и ulcerацию желудка, но ослаблял инволюцию тимуса и селезенки. Уменьшение дозы даларгина до 0,01 мг/кг или увеличение дозы этого пептида до 1 мг/кг приводило к исчезновению стресс-лимитирующего эффекта [11]. Исчезновение эффекта при уменьшении дозы до 0,01 мг/кг, по всей видимости, является результатом того, что этой дозы недостаточно для оккупации ОР в течение длительного времени. Труднее объяснить, почему препарат не действует в дозе 1 мг/кг. Возможно, что в этой дозе даларгин влияет на пока еще не идентифицированные неопиоидные рецепторы, активация которых может негативно сказаться на устойчивости организма к экстремальным воздействиям. Второй вариант заключается в том, что в указанной дозе D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и активирует центральные ОР [12], что может способствовать усилению стресс-реакции. Стресс-лимитирующий эффект морфина был показан в работах других исследователей [9, 13]. В своих исследо-

ваниях нам впервые удалось продемонстрировать существование антиульцерогенного эффекта ОП при общем адаптационном синдроме. Эти данные были позднее подтверждены группой итальянских физиологов [14], которые установили, что антиульцерогенный эффект у стрессированных крыс может оказывать селективный агонист μ -ОР [D-Ala², MePhe⁴, Met(0)⁵ol]-энкефалин. Итальянские физиологи доказали также, что гастропротекторный эффект опиоидов не проявляется в условиях блокады циклооксигеназы индометацином [15]. Следовательно, стресс-лимитирующий эффект опиоидов зависит от продукции простаноидов.

Итальянские физиологи [16] в своих исследованиях использовали селективный агонист μ -рецепторов DAMGO (H-Tyr-D-Ala²-Gly-N-Me-Phe-Gly⁵-ol) и селективный δ_1 -агонист DPDPE ([D-Pen², D-Pen⁵]-энкефалин). Оказалось, что оба ОП при периферическом и центральном введении подавляют стресс-индуцированный ульцерогенез [16]. Налоксон блокировал антиульцерогенный эффект обоих опиоидов, а налтриндол (δ -антагонист) устранял эффект только DPDPE. Блокада ОР, напротив, усугубляет стресс-индуцированный ульцерогенез [13]. Следует отметить, что никто из авторов, изучавших роль опиоидов в патогенезе стрессорного повреждения желудка, не оценивал эффект лигандов ОР в отношении стрессорной гипертрофии надпочечников и инволюции тимуса. Исключение составляют наши исследования [6, 11].

Нами было установлено [10], что даларгин может не только ограничивать проявления стресс-реакции, но и повышать выживаемость животных в экстремальных условиях. Из 39 крыс контрольной группы, получавших в ходе опыта физиологический раствор, через 5 сут после экспериментального инфаркта миокарда выживало 67% особей. В группе крыс, которым ежедневно вводили даларгин, через 5 сут после коронароокклюзии выживало 90% животных.

В вышеперечисленных исследованиях, посвященных стресс-лимитирующему эффекту ОП, мы не использовали селективные блокаторы ОР, поэтому оставалось неясным, с активацией какого типа ОР связаны эффекты опиоидов у стрессированных животных. В большинстве экспериментов мы использовали даларгин (0,1 мг/кг), который вводили внутривентриально. Известно, что этот пептид оказывает центральные эффекты только при применении в дозе более 0,5 мг/кг [12]. Сопоставление этих фактов позволило нам предполагать, что стресс-лимитирующий эффект ОП связан с активацией периферических ОР. В дальнейших экспериментах были использованы лиганды ОР [16], которые вводили внутривентриально, а в качестве экстремального воздействия на организм применяли иммобилизацию крыс на спине в течение 24 ч. После подобного воздействия концентрация инсулина в плазме крови снижалась в 4 раза, а концентрация кортизола в крови возрастала вдвое [16]. Введение селективного агониста δ -ОР DSLET (H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr-OH) не влияло на содержание указанных гормонов у иммобилизованных крыс. Введение селективного агониста κ -ОР U-50,488 не влияло на уровень инсулина, а содержание кортизола в крови при этом даже увеличивалось [16]. Селективный агонист μ -ОР DALDA (NH₂-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂) в дозе 0,1 мг/кг у стрессированных особей способствовал увеличению содержания инсулина почти до нормы, а концентрация кортизола при этом, напротив, снижалась на 35%. Следует отметить, что в указанной дозе этот пептид не проникает через ГЭБ [17]. Инъекция неселективного блока-

тора ОР налтрексона метилбромида, который не проникает через ГЭБ, не влияла на уровень инсулина и кортизола в крови иммобилизованных особей [16]. Введение крысам налоксона, который блокирует центральные и периферические ОР, способствовало увеличению концентрации инсулина и обеспечивало снижение секреции кортизола. Селективный блокатор κ -ОР MR 2266 и селективный антагонист δ -ОР ICI-174,864 не влияли на стресс-индуцированное изменение уровня кортизола и инсулина у стрессированных особей.

Таким образом, активация периферических μ -ОР предупреждает стресс-индуцированное увеличение секреции кортизола и способствует повышению содержания инсулина в крови стрессированных крыс. Эндогенные агонисты периферических ОР не участвуют в регуляции секреции кортизола и инсулина у стрессированных животных. Существуют центральные ОР, активация которых обеспечивает повышение уровня кортизола в крови стрессированных крыс. Стимуляция этих рецепторов эндогенными агонистами способствует снижению концентрации инсулина у иммобилизованных крыс. Эти центральные рецепторы, по всей видимости, принадлежат к μ -типу, поскольку селективная блокада δ - и κ -ОР не влияет на уровень гормонов у стрессированных особей.

Роль опиоидной системы в защите сердца от патогенного действия дистресса

Морфологически проводить количественную оценку стрессорных повреждений сердца довольно сложно, поэтому в 1977 г. американские физиологи D.G. Miller и S. Mallov [18] для количественной оценки стресс-индуцированных повреждений сердца предложили использовать аккумуляцию в миокарде радиоактивного ^{99m}Tc-пирофосфата (^{99m}Tc-ПФ), который до этого уже применяли в клинической практике для верификации острого инфаркта миокарда. Они же впервые смогли доказать сам факт существования стрессорных повреждений сердца [18], поэтому в своей работе мы решили воспользоваться их методом. Оказалось, что эмоционально-болевого стресс (ЭБС) вызывает увеличение аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ в миокарде в 7,5 раз по сравнению с интактными особями [19]. Если крысам предварительно перед ЭБС вводили даларгин (0,1 мг/кг), то накопление ^{99m}Tc-пирофосфата в сердце увеличивалось только в 3 раза [19]. Эти данные были подтверждены в более поздних наших работах [20, 21]. Сходный цитопротекторный эффект при ЭБС оказывал D-Met², Pro⁵-энкефалинамид [22]. Представленные факты говорят о том, что энзиморезистентные аналоги энкефалинов у стрессированных животных оказывают не только гастро-, но и кардиопротекторный эффект.

В дальнейших экспериментах мы попытались выяснить, активация каких рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к патогенному действию дистресса. В качестве модели стресса мы выбрали иммобилизацию крыс на спине в течение 24 ч [16, 23]. Оказалось, что внутривентриальное введение подопытным животным селективного агониста κ -ОР U-50, 488 или селективного δ -агониста DSLET не влияет на интенсивность стресс-индуцированной аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ в миокарде [16]. В то же время внутривентриальная инъекция крысам селективных μ -агонистов DAMGO или DALDA устраняла стресс-индуцированное накопление ^{99m}Tc-ПФ в миокарде [16, 23, 24]. Следует отметить, что мы вводили

эти пептиды в дозе 0,1 мг/кг, в которой они не проникают через ГЭБ [17, 25]. Этот факт позволил предположить, что кардиопротекторный эффект ОП связан с активацией периферических μ -ОР [16]. Мы поставили перед собой цель выяснить, какова роль эндогенных ОП в регуляции устойчивости сердца к патогенному действию дистресса. Животным вводили ингибиторы энкефалиназ ацеторфан и RB101 [16], которые увеличивают концентрацию эндогенных энкефалинов. Результат оказался неожиданным. Оказалось, что эти фармакологические агенты усугубляют стресс-индуцированные повреждения кардиомиоцитов, что ведет к усилению аккумуляции в миокарде ^{99m}Tc -ПФ [16]. Неселективные блокаторы ОР налоксон и налтрексон уменьшали стрессорные повреждения сердца [16, 23, 24]. Неселективный антагонист ОР налтрексона метилбромид, не проникающий через ГЭБ, напротив, усиливал стресс-индуцированное накопление ^{99m}Tc -ПФ в миокарде [16, 23, 24]. Эти факты позволили предположить, что активация периферических ОР эндогенными опиоидами повышает толерантность сердца к патогенному влиянию иммобилизационного стресса, в то время как стимуляция центральных ОР усиливает стрессорные повреждения кардиомиоцитов. Дальнейшие эксперименты показали, что селективный κ -антагонист MR 2266 и селективный δ -антагонист ICI-174, 864 не влияют на стресс-индуцированное накопление ^{99m}Tc -ПФ в миокарде [16]. Мы предположили, что усиление стрессорных повреждений сердца связано с активацией центральных μ -ОР. И действительно, выяснилось, что интрацеребровентрикулярное введение селективного μ -антагониста СТАР усиливало аккумуляцию ^{99m}Tc -ПФ в миокарде стрессированных крыс [16]. Интрацеребровентрикулярная инфузия селективного агониста μ -ОР DAMGO или селективного μ -агониста PL017 усиливала накопление ^{99m}Tc -ПФ в миокарде стрессированных особей [16]. Следовательно, существуют основания утверждать, что активация периферических μ -ОР эндо- и экзогенными опиоидами способствует повышению толерантности сердца к патогенному действию дистресса. Напротив, активация центральных μ -ОР эндо- и экзогенными опиоидами усугубляет стресс-индуцированные повреждения сердца. ОР δ - и κ -типа, по всей видимости, не участвуют в регуляции устойчивости кардиомиоцитов к действию стресса.

Мы полагаем, что кардиопротекторный эффект даларгина у стрессированных животных связан с ограничением токсического влияния эндогенных катехоламинов на сердце. Действительно, еще в 1984 г. нами было показано [26], что даларгин повышает устойчивость сердца к действию токсических доз агониста β -адренорецепторов изадрина. Кардиопротекторный эффект названного пептида характеризовался снижением активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы-MB в плазме крови крыс, которым вводили даларгин [10, 26]. Позднее было продемонстрировано, что даларгин уменьшает аккумуляцию ^{99m}Tc -ПФ в миокарде крыс, которым вводили изадрин [20]. Так же действовал селективный μ -агонист DALDA, который не проникает через ГЭБ. Этот факт позволяет полагать, что стимуляция периферических μ -ОР предупреждает стрессорное повреждение сердца за счет ограничения адренергического влияния на миокард.

Действительно, у животных, получавших изадрин, нами было обнаружено увеличение содержания цАМФ и снижение содержания цГМФ в миокарде [10]. Однако, если крысам вводили даларгин перед инъекцией изадрина, то концентрация цАМФ была ниже, чем у интактных особей, а содержание цГМФ увели-

чивалось. Известно, что опиоиды через активацию ОР и сопряженных с ними $G_{i/o}$ -белков ингибируют аденилатциклазу [27], что и обеспечивает их антиадренергический эффект и повышает устойчивость кардиомиоцитов к кардиотоксическому действию изадрина. Циклический ГМФ, как известно [28], является функциональным антагонистом цАМФ. Возможно, что кардиопротекторный эффект даларгина — следствие угнетения синтеза цАМФ и усиления продукции цГМФ.

По всей видимости, в механизме кардиопротекторного действия даларгина важную роль играет ограничение интенсивности свободнорадикальных процессов в миокарде. Так, нами было установлено [21], что ЭБС вызывает увеличение в миокарде содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа. Инъекция даларгина предупреждает аккумуляцию этих продуктов перексидного окисления (ПОЛ). Установлено, что ЭБС вызывает повышение концентрации тромбосана в миокарде, а применение даларгина способствовало увеличению содержания этого простаноида [10, 20, 22]. Известно, что тромбосан принимает участие в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений сердца, а блокада рецепторов тромбосана повышает толерантность сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии [29]. Этот факт позволяет предполагать, что снижение интенсивности синтеза тромбосана в миокарде стрессированных животных под действием D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалина может способствовать повышению устойчивости сердца к патогенному действию стресса. Концентрация простаглицлина повышалась в плазме крови и в миокарде после инъекции даларгина стрессированным крысам [20, 22]. Сходный эффект на содержание тромбосана при ЭБС оказывал D-Met², Pro⁵-энкефалинамид [22]. Известно, что простаглицлин повышает устойчивость кардиомиоцитов к токсическому действию изопротеренола [30]. Следовательно, усиление синтеза простаглицлина, снижение продукции тромбосана, а также подавление процессов ПОЛ могут иметь прямое отношение к механизму кардиопротекторного эффекта ОП у стрессированных животных.

К кардиопротекторному эффекту даларгина у стрессированных животных может иметь отношение и даларгин-индуцированный «анаболический» эффект. Показано [10], что курсовое введение даларгина способствует усилению на 30% интенсивности синтеза белков (синтез оценивали по включению ³H-лейцина в белки) в миокарде интактных крыс. Нам не удалось обнаружить повышения концентрации инсулина в крови интактных крыс после курсового введения даларгина, поэтому механизм «анаболического» эффекта D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалина на интактных особей остается неясным. Если крыс подвергали эмоционально-болевого стрессу, то синтез белков в миокарде снижался в 2 раза. Подобного угнетения синтеза белка не наблюдалось, если животным перед ЭБС вводили даларгин [10]. Сходный результат был получен в экспериментах на крысах, подвергнутых острому воздействию холода (4 ч при -20 °C) [31]. Инъекция даларгина ослабляла катаболический эффект холодового стресса и снижала индекс кортизол/инсулин у стрессированных крыс [31]. Позднее в экспериментах на иммобилизованных (24 ч) крысах мы установили, что двукратное введение животным селективных μ -агонистов DALDA и DAMGO в дозах, в которых они не проникают через ГЭБ, устраняет стресс-индуцированное снижение синтеза белка и предупреждает аккумуляцию ^{99m}Tc -ПФ в миокарде [32]. Кардиопротекторный эффект DALDA и DAMGO не проявлялся в условиях блокады ОР налоксонем или после

применения ингибитора синтеза белка циклогексимида [32]. Следовательно, ОП усиливают синтез белка у стрессированных крыс за счет активации периферических μ -ОР. Подобное усиление продукции миокардиальных белков имеет прямое отношение к кардиопротекторному эффекту опиоидов. Механизм «анаболического» эффекта ОП остается неизвестным. Возможно, он является следствием повышения концентрации инсулина и тестостерона в крови стрессированных особей после инъекции опиоидов.

Состояние эндогенной опиоидной системы при стрессе

Было показано, что через 1 ч от момента начала ЭБС в плазме крови крыс отмечается 5-кратное повышение уровня β -эндорфина по сравнению с интактными особями [10]. Повышенное содержание β -эндорфина у стрессированных животных сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (24 ч). Повышение уровня лей-энкефалина в плазме крови крыс мы также зафиксировали через 1 ч от момента начала ЭБС, пик подъема лей-энкефалина пришелся на 6-й ч ЭБС, затем наблюдалось снижение до уровня, характерного для интактных особей [10]. Подъем концентрации мет-энкефалина в плазме крови крыс был обнаружен только через 1 ч от начала стрессорного воздействия. В остальные часы (4, 6, 12, 24 ч от начала ЭБС) наблюдения нам не удалось зафиксировать повышения содержания мет-энкефалина в крови [10]. Оценка состояния опиоидной системы проводилась нами и на модели стресса, вызванного коронароокклюзией. Уже через 15 мин после острой ишемии миокарда был зафиксирован 10-кратный подъем уровня β -эндорфина [10]. Повышенный уровень β -эндорфина был обнаружен через 6 и 24 ч с момента начала коронароокклюзии [10]. Концентрация лей-энкефалина в крови крыс с экспериментальным инфарктом была повышена в 2 раза по сравнению с интактными особями через 15 мин и 6 ч после коронароокклюзии, а через 24 ч после перевязки коронарной артерии уровень этого пептида был в 2 раза ниже, чем в норме. Важным источником циркулирующих в крови энкефалинов являются хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников, поэтому мы решили выяснить, как скажется острая ишемия миокарда на содержании лей-энкефалина в надпочечниках. Через 6 ч после коронароокклюзии уровень лей-энкефалина был выше исходных значений (до ишемии) в 3 раза, а через 24 ч он был повышен уже в 5 раз по сравнению с интактными особями. В этой связи осталось неясным, почему через 24 ч после экспериментального инфаркта происходит снижение концентрации лей-энкефалина в плазме крови [10]. В первые сут с момента возникновения ангинозного приступа в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) нами было зафиксировано увеличение уровня β -эндорфина в 2 раза по сравнению с пациентами с ИБС, но без инфаркта (контроль) [10]. На 2, 3 и 6-е сут после развития ОИМ содержание β -эндорфина в плазме крови не отличалось от контрольных показателей. Достоверных изменений в концентрации лей- и мет-энкефалина в крови больных с ОИМ обнаружить не удалось [10]. Таким образом, динамика изменений уровня ОП в плазме крови крыс с коронароокклюзией и у больных с ОИМ в целом совпадает.

Таким образом, стресс вызывает подъем уровня β -эндорфина, лей-энкефалина и мет-энкефалина в плазме крови. Повышение концентрации энкефалинов

носит транзиторный характер, в то время как концентрация β -эндорфина остается повышенной в течение 24 ч от момента экстремального воздействия на организм.

Состояние эндогенной опиоидной системы при адаптации

Было установлено [10], что курсовое введение крысам экстракта родиолы, который является фитоадаптогеном, ведет к увеличению содержания β -эндорфина в плазме крови (в 4,5 раза), гипофизе, гипоталамусе животных. Уровень лей-энкефалина в плазме крови после введения родиолы остается неизменным, но увеличивается в надпочечниках и миокарде. После курсового введения экстракта родиолы изменений концентрации мет-энкефалина в крови и тканях нам обнаружить не удалось [10]. Адаптация крыс с помощью серии коротких иммобилизаций по схеме, предложенной Ф.З. Меерсоном [33], привела к повышению содержания β -эндорфина в плазме крови, гипофизе и гипоталамусе [10]. У адаптированных животных уровень лей-энкефалина был повышен в крови, надпочечниках и миокарде. Содержание мет-энкефалина в крови и надпочечниках не претерпевало существенных изменений [10]. Мы попытались выяснить, как меняется концентрация лей-энкефалина в надпочечниках в динамике адаптации с помощью коротких иммобилизаций и в динамике хронического стресса, вызванного подвешиванием крыс за шейную складку на 12 ч ежедневно. Оказалось, что адаптация способствует постепенному увеличению уровня лей-энкефалина в надпочечниках. При хроническом стрессе картина была иной, уровень лей-энкефалина был повышен в первые 5 дней стрессирования, на 10-й день снижился до исходных значений, а на 15-й день, когда наступала стадия истощения, снижился в 2 раза ниже значений, характерных для интактных животных. Интересно отметить, что экстракт родиолы и адаптация с помощью коротких иммобилизаций предупреждали стресс-индуцированное накопление ^{99m}Tc -ПФ в миокарде [10, 20, 24]. Мы установили [10], что экстракт родиолы и адаптация посредством коротких иммобилизаций усиливают синтез белка в миокарде интактных особей и устраняют катаболический эффект ЭБС, т.е. оказывают эффект, идентичный описанному выше «анаболическому» эффекту даларгина. Адаптация с помощью коротких иммобилизаций или курсового введения экстракта родиолы увеличивала концентрацию простациклина и снижала уровень тромбксана в миокарде интактных крыс [10]. Оба способа адаптации в значительной мере ослабляли стресс-индуцированный подъем уровня тромбксана и препятствовали снижению уровня простациклина в ткани миокарда стрессированных крыс, т.е. оказывали эффекты, аналогичные действию даларгина [10]. В 1992 г. мы совместно с кемеровскими коллегами сделали попытку оценить эффект адаптации к холоду, физическим нагрузкам, сочетание холода и физических нагрузок на содержание ОП в органах и тканях [34]. Оказалось, что адаптация к холоду способствует увеличению уровня β -эндорфина в плазме крови, гипофизе и гипоталамусе крыс, при этом уровень энкефалинов в миокарде остается неизменным. Тренировки физическими нагрузками также не влияли на содержание энкефалинов в сердце, но обеспечивали увеличение уровня β -эндорфина в гипоталамусе и плазме крови [34]. Сочетание плавания и холода способствовало повышению концентрации β -эндорфина в гипофизе, гипо-

таламусе и плазме крови, содержание мет-энкефалина в миокарде увеличивалось почти в 2 раза, а уровень лей-энкефалина остался неизменным [34].

Таким образом, адаптация сопровождается увеличением содержания ОП в крови и тканях экспериментальных животных. Учитывая тот факт, что экзогенные пептидные агонисты μ -ОР при периферическом введении предупреждают стресс-индуцированные повреждения миокарда, можно предположить, что таким же образом действуют эндогенные опиоиды у адаптированных особей.

Система опиоидных пептидов как звено адаптационной защиты сердца от аритмогенных факторов, ишемических и реперфузионных повреждений

В 1991 г. вместе с кемеровскими коллегами мы изучили влияние адаптации к холоду, физическим нагрузкам, к сочетанию холода и физических нагрузок на устойчивость сердца к аритмогенному влиянию коронароокклюзии [35]. Оказалось, что только сочетанное воздействие холода и физических нагрузок оказывает антиаритмический эффект и увеличивает выживаемость крыс при экспериментальном инфаркте миокарда [35]. Как уже было отмечено выше, только такое сочетанное воздействие холода и плавания индуцирует увеличение содержания мет-энкефалина в миокарде [34]. К сожалению, в вышеперечисленных работах мы не применяли антагонисты ОР, поэтому остается неясным, является ли антиаритмический эффект адаптации действительно следствием увеличения уровня эндогенных ОП.

В 1996 г. была сделана попытка оценить роль эндогенных опиоидов в антиаритмическом эффекте адаптации с помощью коротких иммобилизаций [36–38]. Аритмии воспроизводили посредством инъекции адреналина или CaCl_2 . Оказалось, что адаптация полностью устраняет аритмогенный эффект адреналина (100 мкг/кг) и ослабляет аритмогенный эффект CaCl_2 (100 мг/кг). В условиях блокады ОР налоксоном (0,2 мг/кг) антиаритмический эффект адаптации установить не удалось [36–39]. Селективный антагонист δ -ОР налтриндол не влиял на адаптационное увеличение толерантности к аритмогенным факторам [36, 37]. Налоксон обладает наибольшим сродством к μ -ОР, мы использовали его в малой дозировке (0,2 мг/кг). Эти факты позволили предполагать, что антиаритмический эффект адаптации связан с активацией μ -ОР. Метилналтрексон (блокатор ОР, не проникающий через ГЭБ) на модели адреналин-индуцированных аритмий ослаблял антиаритмический эффект адаптации, но не устранял его полностью [24]. Следовательно, есть основание утверждать, что антиаритмический эффект адаптации к стрессу частично обусловлен оккупацией периферических ОР эндогенными агонистами.

В 2001 г. мы обнаружили [40], что адаптация крыс с помощью коротких иммобилизаций в течение 12 дней увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию кратковременной коронароокклюзии (10 мин) и реперфузии (10 мин). Этот антиаритмический эффект исчезал после применения налоксона и сохранялся на фоне блокады δ -ОР с помощью селективного δ -антагониста TIPP[ψ] [40]. Позднее было установлено [39–42], что антиаритмический эффект адаптации при использовании ишемии и реперфузии *in vivo* не проявлялся в условиях селективной блокады μ -ОР

с помощью μ -антагониста СТАР. Данный эффект сохранялся после блокады κ -ОР норбиналторфимин. Этот факт позволил нам заключить, что в реализации антиаритмического эффекта адаптации к иммобилизационному стрессу задействованы μ -ОР.

Как известно [27], активация ОР ведет к ингибированию аденилатциклазы. Кроме того, увеличение содержания цАМФ в миокарде при ишемии может способствовать возникновению желудочковых аритмий [43]. Опираясь на эти факты, мы предположили [44], что у адаптированных к иммобилизационному стрессу крыс должен быть снижен уровень цАМФ. Функциональным антагонистом цАМФ является цГМФ [28], поэтому мы определяли уровень и этого циклонуклеотида. Концентрацию циклических нуклеотидов определяли в зоне ишемии и интактном миокарде после 10-минутной коронароокклюзии и после 10-минутной реперфузии [44]. Выяснилось, что после 10-минутной ишемии у неадаптированных крыс в зоне ишемии и в интактном миокарде происходит увеличение уровня цАМФ и цГМФ. 10-Минутная реперфузия сопровождается снижением содержания цАМФ до значений, характерных для интактных животных, а содержание цГМФ остается повышенным [44]. Несколько иная картина наблюдалась в экспериментах с адаптированными к иммобилизационному стрессу животными. У них в ответ на коронароокклюзию не отмечалось подъема уровня цАМФ как в зоне ишемии, так и в интактном миокарде [44]. Увеличение концентрации цГМФ в сердечной мышце после ишемии и реперфузии у них было аналогичным тому, что мы наблюдали у неадаптированных особей. Следовательно, низкий уровень цАМФ в миокарде адаптированных крыс может иметь прямое отношение к антиаритмическому эффекту адаптации. Природа угнетения синтеза цАМФ остается неясной, но представляется вполне вероятным, что продукцию цАМФ ингибируют эндогенные опиоиды, содержание которых увеличено у адаптированных особей.

Представленные данные свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект адаптации с помощью коротких иммобилизаций связан с активацией μ -ОР и мит K_{ATP} -каналов. Снижение продукции цАМФ во время коронароокклюзии может иметь отношение к антиаритмическому эффекту адаптации.

В 1998 г. мы опубликовали результаты своих экспериментов с крысами, адаптированными к периодической гипобарической гипоксии [45]. Крыс мы адаптировали в течение 45 дней по схеме, предложенной Ф.З. Меерсоном [33]. Оказалось, что подобный метод адаптации повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина. Антиаритмический эффект адаптации не проявлялся в условиях блокады ОР налоксоном (0,2 мг/кг). Данный эффект исчезал после применения селективных антагонистов μ -ОР (СТАР), δ -ОР (ICI 174.864) и κ -ОР (норбиналторфимин) [45]. Осталось невыясненным, почему все три субтипа ОР задействованы в реализации антиаритмического эффекта адаптации к гипоксии. В 2003 г. мы установили [41], что адаптация крыс к периодической гипобарической гипоксии повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию кратковременной коронароокклюзии (10 мин) и реперфузии (10 мин). Этот эффект не проявлялся в условиях селективной блокады δ -ОР с помощью δ -антагониста TIPP[ψ]. Адаптационное повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии сохранялось в условиях селективной блокады κ -ОР или μ -ОР [41]. Следовательно, антиаритмический эффект адаптации

к гипобарической гипоксии — следствие оккупации δ -ОР эндогенными опиоидами.

Таким образом, антиаритмический эффект адаптации к периодической гипобарической гипоксии — результат активации δ -ОР эндогенными опиоидами, который зависит от активации K_{ATP} -каналов.

Данные российских ученых свидетельствуют [46] о том, что адаптация крыс в течение 3 нед к непрерывной нормобарической гипоксии (ННГ, 12% O_2) приводит к повышению толерантности сердца к действию коронароокклюзии (20 мин) и реперфузии (3 ч) *in vivo*. Так, в группе контроля (ишемия-реперфузия без адаптации) соотношение ЗИ/ЗР составляло 56,5%, а у адаптированных особей — 20,4% ($p < 0,01$) [46]. Антиаритмическим эффектом подобная адаптация не сопровождалась. Внутривенное введение налтрексона (5 мг/кг) полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект адаптации. Такой же эффект оказывает антагонист δ -ОР ТППР[ψ] (0,5 мг/кг) и антагонист μ -ОР СТАР (0,5 мг/кг) [46]. Блокада κ -ОР с помощью норбиналторфимина не влияла на кардиопротекторный эффект адаптации к ННГ [46]. Все указанные факты говорят о том, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к ННГ связан с активацией μ -ОР и δ -ОР.

Перспективы клинического применения опиоидных пептидов

Ишемические и реперфузионные повреждения лежат в основе патогенеза такого заболевания, как ОИМ [47]. Они же играют определяющую роль в патогенезе сердечной недостаточности, возникающей после кардиоплегической остановки сердца [48]. Опиоиды повышают устойчивость сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии, поэтому они представляют несомненный интерес для клинической практики. Во всех вышеупомянутых работах ОП использовали в дозах, в которых они активируют только периферические ОР, что позволяет исключить формирование наркотической зависимости [39]. Последняя особенность открывает перспективы для использования ОП для купирования таких проявлений абстинентного синдрома, как рвота и диарея [49]. Однако центральных публикаций о возможностях подобного применения даларгина мы не встречали. В России даларгин разрешен для лечения язвенной болезни желудка и острого панкреатита [50, 51]. Другой областью применения этого пептида могла бы быть профилактика стрессорных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцати-перстной кишки, которые по-прежнему остаются частым осложнением тяжелых травм, ожогов, хирургических вмешательств, ОИМ [52]. В данной статье большой раздел был посвящен профилактике стрессорных повреждений сердца при помощи ОП. Существование подобных повреждений сердечной мышцы было убедительно показано в 1977 г. D.G. Miller и S. Mallov [18]. Клиническим эквивалентом стрессорного повреждения сердца служит т.н. тако-тсубо кардиомиопатия (*tako-tsubo cardiomyopathy*) [53, 54], впервые описанная в 1990 г. Н. Sato et al. [55]. Эта патология характеризуется спазмом коронарных артерий и сократительной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [55]. Последняя выражается в акинезии одних сегментов ЛЖ и гиперкинезии других [54]. Симптоматика тако-тсубо кардиомиопатии (ТТК) напоминает острый коронарный синдром, но, в отличие от последнего, возникает в результате стресса и последующего коронарораспазма,

а не коронаротромбоза [54]. Стрессорная кардиомиопатия обычно сопровождается смещением сегмента ST и повышением содержания тропонина в плазме крови [54]. Эффективные методы лечения ТТК пока не разработаны. На наш взгляд, ОП могли бы найти применение в лечении ТТК. Вместе с тем категорично утверждать, что ОП окажут позитивный эффект на течение ТТК мы не можем, потому что в эксперименте мы использовали ОП только для профилактики, а не для лечения стрессорных повреждений сердца.

Другой точкой приложения ОП могла бы стать профилактика ишемических и реперфузионных повреждений. Так, в 2009 г. нами показано [56], что агонист δ_2 -ОР дельторфин II при профилактическом применении способен уменьшать соотношение ЗИ/ЗР у крыс при коронароокклюзии и реперфузии. Эти данные согласуются с результатами исследований J.E.J. Schultz et al. [57], обнаруживших инфаркт-лимитирующий эффект у неопиоидного δ_1 -агониста TAN-67. Следовательно, ОП могут найти применение в клинической практике в качестве средства профилактики ОИМ у больных нестабильной стенокардией. Возможно, что ОП окажутся полезными и в кардиохирургической практике для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца, возникающих при выполнении операций с использованием искусственного кровообращения [58]. Аргументом против подобного применения ОП может служить тот факт, что морфин и фентанил уже широко применяются при хирургических вмешательствах. Однако необходимо отметить, что названные опиаты являются агонистами μ -ОР. Мы же говорим о применении агонистов δ -ОР, которые, по нашим данным [56], более эффективно повышают толерантность сердца к действию ишемии-реперфузии, чем μ -агонисты. Кроме того, ОП не проникают через ГЭБ и не вызывают побочных эффектов, характерных для других опиатов.

Заключение

ОП снижают секрецию гормонов, уровень которых в крови при стрессе повышен (АКТГ, альдостерон, вазопрессин, кортизол, катехоламины) и повышают содержание в крови гормонов, концентрация которых в плазме крови при экстремальных воздействиях на организм снижается (инсулин, тестостерон, трийодотиронин и тироксин). В то же время опиоиды усиливают секрецию стресс-гормонов у интактных особей. Следовательно, есть основания утверждать, что ОП оказывают модулирующий эффект на состояние гормональной системы. Даларгин предупреждает истощение депо катехоламинов в надпочечниках и МИФ-клетках предсердий, а также препятствует уменьшению запасов глюкокортикоидов в надпочечниках животных, подвергнутых хроническому стрессу. Опиоиды оказывают стресс-лимитирующий и гастропротекторный эффект у стрессированных особей за счет активации μ -ОР и δ -ОР. Активация периферических μ -ОР эндо- и экзогенными опиоидами способствует повышению толерантности сердца к патогенному действию дистресса. Напротив, активация центральных μ -ОР эндо- и экзогенными опиоидами усугубляет стресс-индуцированные повреждения сердца. Возможно, что кардиопротекторный эффект опиоидов у животных, подвергнутых экстремальным воздействиям, является следствием угнетения синтеза цАМФ и усиления продукции цГМФ. Усиление синтеза простаглицлина, снижение продукции тромбоксана, а также пода-

вление процессов ПОЛ могут иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту даларгина у стрессированных животных. К кардиопротекторному эффекту даларгина и селективных агонистов μ -ОР у стрессированных животных может иметь отношение их «анаболическое» действие. Стресс сопровождается подъемом уровня β -эндорфина, лей-энкефалина и мет-энкефалина в плазме крови. Увеличение содержания энкефалинов носит транзиторный характер, в то время как повышение концентрации β -эндорфина отмечается в течение 24 ч от момента экстремального воздействия на организм. Адаптация сопровождается увеличением концентрации ОП в крови и тканях экспериментальных животных. Антиаритмический эффект адаптации с помощью коротких иммобилизаций связан с активацией μ -ОР и митК_{АТФ}-каналов. Снижение продукции α МФ во время коронароокклюзии может иметь отношение к антиаритмическому эффекту адаптации. Антиаритмический эффект

адаптации к периодической гипобарической гипоксии является следствием активации δ -ОР эндогенными опиоидами. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывной нормобарической гипоксии — результат активации μ -ОР и δ -ОР. Пептидные агонисты ОР могут найти применение в клинической практике для лечения абстинентного синдрома, стрессорной кардиомиопатии. В перспективе они могут быть использованы для профилактики стрессорной язвенной болезни желудка, ишемических и реперфузионных повреждений сердца.

Работа подготовлена при поддержке Министерства образования и науки РФ, грант № 2.1.1/10695, Федеральное агентство по науке и инновациям государственный контракт № 02.740.11.0714, контракт № 11.519.11.2016, № 11.519.11.2028, РФФИ гранты: 10-04-00288, 11-04-00467, 11-04-98001, 11-04-98000, 11-04-98004.

Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
 Даларгин — Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин
 ЗИ/ЗР — зона инфаркта/зона риска
 К_{АТФ}-канал — АТФ-чувствительный K⁺-канал
 митК_{АТФ}-канал — митохондриальный АТФ-чувствительный K⁺-канал
 МИФ-клетки — малые интенсивно флуоресцирующие клетки
 ННГ — непрерывная нормобарическая гипоксия
 ОП — опиоидные пептиды
 ОР — опиоидный рецептор
 ЭБС — эмоционально-болевого стресс

80

Список сокращений и условных обозначений

^{99m}Tc-ПФ — ^{99m}Tc-пирофосфат
 DALDA — NH₂-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂
 DAMGO — H-Tyr-D-Ala²-Gly-N-Me-Phe-Gly⁵-ol
 DPDPE — [D-Pen², D-Pen⁵]-энкефалин
 DSLET — H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr-OH

REFERENCES

- Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936; 138 (3479): 32.
- Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1946; 6 (2): 117–230.
- Selye H., Fortier C. Adaptive reactions to stress. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1949; 29: 3–18.
- Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can. Med. Assoc. J.* 1976; 115 (1): 53–56.
- Meerson F.Z. Stress-limitiruyuschie sistemy i problema zaschity ot aritmij. *Kardiologiya*. 1987; 7: 5–12.
- Lishmanov Yu.B., Amosova E.I., Slepishkin V.D., Yaremenko K.V. Issledovanie antistressornogo `effekta Dala2lej5arg6`enkefalina. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1984. 98 (8): 199–200.
- Lishmanov Yu.B., Lasukova T.V., Alekminskaya L.A. `Enkefaliny i gormonal`no-metabolicheskie reakcii pri razlichnyh po tyazhesti vidah stressa v `eksperimente. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1985; 99 (3): 269–271.
- Prum I.A., Lishmanov Yu.B., Slepishkin V.D. `Effekt `enkefalinov na uroven` vazopressina i al`dosterona pri ostroj ishemii miokarda. *Byull. `eksper. biol. med.* 1984; 98 (7): 18–19.
- Simler M., Schwartz J., Schmid F. Effects of morphine hydrochloride on the prevention of ulcer of restraint in rats. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 1962; 156: 1495–1497.
- Lishmanov Yu.B., Maslov L.N. Opioidnye neuropeptidy, stress i adaptacionnaya zaschita serdca. *Tomsk: izd-vo Tom. un-ta.* 1994. 352.
- Lishmanov Yu.B. Rol` opioidnyh neuropeptidov v regulyacii `endokrinyh mehanizmov stressa i adaptacii serdca k stressornym povrezhdeniyam. *Avtooref. ... dis. dokt. med. nauk. Tomsk.* 1988. 50.
- Polonskij V.M., Yarygin K.N., Krivosheev I.G. i dr. Mesto prilozheniya (central`noe ili perifericheskoe) protivoyazvennogo dejstviya sinteticheskogo analoga `endogenyih opioidov dalargina v `eksperimental`noj modeli cisteaminovyh duodenal`nyh yazv u krys. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1987; 103 (4): 433–434.
- Glavin G.B. Effects of morphine and naloxone on restraint-stress ulcers in rats. *Pharmacology*. 1985; 31 (1): 57–60.
- Scoto G.M., Parenti C., Scoto E. et al. Effect of indomethacin on opioid-induced gastric protection in cold-restrained stress. *Life Sci.* 1991; 48 (9): 867–871.
- Scoto G.M., Parenti C. Prevention of stress-induced gastric ulcers by m- and d-opioid agonists in the rat. *J. Physiol. (Paris)*. 1993; 87 (6): 385–388.
- Lishmanov Yu.B., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Opioidergicheskoe zveno morfofunkcional`nyh izmenenij miokarda pri stressе i adaptacii. *Tomsk: «Krasnoe znamya».* 2003. 224.
- Samii A., Bickel U., Stroth U., Pardridge W.M. Blood-brain barrier transport of neuropeptides: analysis with a metabolically stable dermorphin analogue. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: 124–131.
- Miller D.G., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1977; 7: 139–145.
- Lishmanov Yu.B. Ispol`zovanie `enkefalinov dlya preduprezhdeniya stressornogo povrezhdeniya serdca v `eksperimente. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1986; 102 (9): 271–272.
- Lishmanov Yu.B., Fedotova T.V., Titov M.I. Dejstvie `enzimaticheski stabil`nogo analoga lej`-enkefalina na sodержanie prostanoidov v miokarde pri stress- i adrenalin-inducirovannyh povrezhdeniyah. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1989; 107 (6): 704–706.

21. Lishmanov Yu.B., Travkov Yu.A., Fedotova T.V., Rebrova T.Yu. Vliyanie opioidnyh neuropeptidov na sistemu prostaglandinov i processy perekisnogo okisleniya lipidov v miokarde pri ego stressornom povrezhdenii. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1991; 111 (6): 619–621.
22. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Rebrova T.Yu., Fedotova T.V. Uchastie prostanooidov v realizacii kardioprotekturnogo, anti-stressornogo i antiaritmicheskogo `effektov `enkefalinov. *Vestnik RAMN.* 1992; 11–12: 47–51.
23. Lishmanov Yu.B., Lasukova T.V., Afanas'ev S.A. i dr. `Effekt holodovogo stressa na sokratitel'nyu aktivnost', uglevodnyj i `energeticheskij metabolizm izolirovannogo serdca krysy. *Pat. fiziol. i `eksper. terap.* 1997; 1: 28–31.
24. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Naryzhnaya N.V. Ob uchastii razlichnyh tipov opiatnyh receptorov v mehanizme stressornogo povrezhdeniya serdca. *Fiziol. zhurnal.* 1996; 82 (5–6): 53–58.
25. Delay-Goyet P., Ruiz-Gayo M., Baamonde A. et al. Brain passage of BUBU, a highly selective and potent agonist for δ opioid receptors: In vivo binding and m versus d receptor occupancy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990; 38: 155–162.
26. Pavlenko V.S., Slepshkin V.D., Lishmanov Yu.B. i dr. Biohimicheskie aspekty uchastiya `enkefalinov v regulyacii adrenergicheskikh `effektov na miokard. *Vopr. med. himii.* 1984; 30 (6): 64–67.
27. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghbir R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48 (4): 567–592.
28. Goldberg N.D., Haddox M.K. Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation. *In: Annu. Rev. Biochem.-Palo Alto: Annual Reviews inc.* 1977; 46: 823–896.
29. Ge Z.D., Auchampach J.A., Piper G.M., Gross G.J. Comparison of cardioprotective efficacy of two thromboxane A_2 receptor antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41 (3): 481–488.
30. Kormoczy P.S., Vertesi C., Mikus E. et al. Cardioprotective effect of prostacyclin and 7-oxo-PGI₂ in rats against chronic isoproterenol damage. *Prostaglandins.* 1987; 33 (4): 505–516.
31. Lishmanov Yu.B., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. `Effekt `enkefalinov na biosintez miokardial'nyh belkov vo vremya ostrogo vozdeystviya holoda. *Vopr. med. himii.* 1999; 45 (3): 227–231.
32. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Processy biosinteza belka v serdechnoj myshce i kardioprotekturnoe dejstvie ligandov μ -opiatnyh receptorov pri immobilizacionnom stresse. *Vopr. med. himii.* 2000; 46 (2): 127–134.
33. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptaciya k stressornym situaciyam i fizicheskim nagruzkam. *M.: Medicina.* 1988. 256.
34. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Haliulin I.G. i dr. Rol' opioidnoj sistemy v preduprezhdenii ishemiceskikh narushenij ritma serdca pri adaptacii k holodu i fizicheskoj nagruzke u krysy. *Patol. fiziol. i `eksper. terapii.* 1992; 2: 25–27.
35. Maslov L.N., Haliulin I.G., Dvurechenskaya G.Ya. i dr. Uchastie prostaciklin/tromboksanovoj sistemy v mehanizmah preduprezhdeniya aritmij, vyzvannyh koronarookklyuziej u adaptirovannyh krysy. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1991; 111 (1): 16–18.
36. Maslov L.N., Krylatov A.V., Lishmanov Yu.B. Ob uchastii `endogenykh agonistov μ - i δ -opiatnyh receptorov v mehanizmah antiaritmicheskogo `effekta adaptacii. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1996b; 121 (1): 24–25.
37. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Krylatov A.V., Uskina E.V. Rol' `endogenykh opioidnyh peptidov v mehanizmah antiaritmicheskogo `effekta adaptacii. *Fiziol. zhurnal.* 1996; 82 (5–6): 48–52.
38. Lishmanov Yu.B., Uskina E.V., Maslov L.N., Krylatov A.V. Opiatergicheskie mehanizmy antiaritmicheskogo `effekta adaptacii. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1996; 122 (9): 276–278.
39. Lasukova T.V., Maslov L.N. Opioidnye receptory i ustojchivost' serdca k patogennym vozdeystviyam. *Sib. med. zhur. (Tomsk).* 2007; 22 (3): 46–50.
40. Naryzhnaya N.V., Krylatov A.V., Maslov L.N. i dr. Ob uchastii δ -opiatnyh receptorov i ih ligandov v formirovanii adaptacionnoj zashchity serdca pri aritmogennykh vozdeystviyah. *Ross. fiziol. zhur.* 2001; 87 (12): 1617–1625.
41. Lishmanov Yu.B., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Gross G.Dzh. Opiatergicheskoe zveno antiaritmicheskogo `effekta adaptacii k gipoksii na modeli ishemii i reperfuzii in vivo. *Pat. fiziol. `eksper. terapiya.* 2003; № 1: 19–21.
42. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Krylatov A.V., Gross G. Dzh. `Endogennye opioidnye peptidy i antiaritmicheskij `effekt adaptacii k stressu. *Pat. fiziol. `eksper. ter.* 2004; 4: 11–14.
43. Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19 (7): 1622–1633.
44. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Kolar F. Vliyanie adaptacii k stressu na sodержanie ciklicheskih nukleotidov v tkani miokarda pri ostroj ishemii i reperfuzii. *Byull. `eksper. biol. med.* 2008; 145 (5): 525–528.
45. Lishmanov Yu.B., Uskina E.V., Krylatov A.V. i dr. O moduliruyuschem vliyaniy `endogenykh opioidov na antiaritmicheskij `effekt pri adaptacii krysy k gipoksii. *Ross. fiziol. zhur.* 1998; 84 (4): 363–372.
46. Cibul'nikov S.Yu. Issledovanie receptornoj prirody opioidergicheskogo komponenta kardioprotekturnogo `effekta adaptacii k hronicheskoy normobaricheskoy gipoksii. Aktual'nye voprosy klinicheskoy i `eksperimental'noj kardiologii. Dvenadcatyj ezhegodnyj seminar. *Tezisy dokl. Tomsk.* 2011. 46–47.
47. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Zyablov Yu.I. Programma VOZ «Registr ostrogo infarkta miokarda»: 25-letnee `epidemiologicheskoe izuchenie infarkta miokarda v sredneurbanizirovannom gorode Zapadnoj Sibiri. *Sib. med. zhur. (Tomsk).* 2010; 25(2), Vyp. 1: 44–48.
48. Shipulin V.M., Kozlov B.N., Evtushenko A.V. i dr. Sovremennye strategii lecheniya serdechnoj nedostatochnosti v kardiokirurgii. *Sib. med. zhur. (Tomsk).* 2010; 25 (2), Vyp. 2: 4–12.
49. Pyatnickaya I.N. Narkomanii: Rukovodstvo dlya vrachej. *M.: Medicina.* 1994. 544.
50. Instrukciya ministerstva zdravoohraneniya po primeneniyu dalargina. *Uverzhdena Farmakologicheskim komitetom ot 3 marta 1992 g.* 14 s.
51. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva. Posobie dlya vrachej. *M.: OOO «Novaya volna».* 2002. T. 2. 608.
52. Timerbulatov V.M., Urazbahtin I.M., Timerbulatov Sh.V. i dr. Patogeneza, lechenie i profilaktika `erozivno-yazvennykh porazhenij slizistoj obolochki verhnih otdelov pischevaritel'nogo trakta. *Vestnik RAMN.* 2011; 1: 29–35.
53. Fineschi V., Michalodimitrakis M., D'Errico S. et al. Insight into stress-induced cardiomyopathy and sudden cardiac death due to stress. A forensic cardio-pathologist point of view. *Forensic Sci. Int.* 2010; 194 (1–3): 1–8.
54. Mansencal N., Abbou N., N'Guetta R. et al. Apical-sparing variant of Tako-Tsubo cardiomyopathy: prevalence and characteristics. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2010; 103 (2): 75–79.
55. Sato H., Tateishi H., Uchida T. et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure / K. Kodama, K. Haze, M. Hon (eds.). *Japanese. Tokyo: Kagakuyousha.* 1990. 56–64.

56. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R. et al. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009; 84 (19–20): 657–663.
57. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 909–914.
58. Vlasselaers D., Mesotten D., Langouche L. et al. Tight glycaemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (1): 22–30.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лишманов Юрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заместитель директора по НИР ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, главный научный сотрудник Томского государственного педагогического университета

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111

Тел.: (3822) 55-82-98

Е-mail: zamdir@cardio.tsu.ru

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, ведущий научный сотрудник Томского государственного педагогического университета

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111

Тел.: (3822) 26-21-74

Е-mail: maslov@cardio.tsu.ru

Нарыжная Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, старший научный сотрудник Томского государственного педагогического университета

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111

Тел.: (3822) 26-21-74

Е-mail: natalynar@yandex.ru

Франтишек Колар (Frantisek Kolar), профессор, заведующий отделом, Dep. Developmental Cardiology, Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech

Адрес: Republic, Videnska 1083, 14220 Prague 4, Czech Republic

Тел.: +420 24106 2125

Е-mail: kolar@biomed.cas.cz

Портниченко Алла Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Адрес: 01024, Киев, ул. Богомольца, д. 4

Тел.: +38(044) 256 2061

Е-mail: port@serv.biph.kiev.ua

Жан-Минг Пей (Jian-Ming Pei), профессор, Department of Physiology, Fourth Military Medical University

Адрес: №169, West Changle Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Е-mail: Jmpei8@fmmu.edu.cn

И. Жанг (Yi Zhang), профессор, Ph D, Director of Department of Physiology Hebei Medical University

Адрес: №361 East zhongshan Road Shijiazhuang 050017, China

Е-mail: zhyhenry@hotmail.com

Х. Ванг (Hongxin Wang), профессор, Department of Pharmacology, Liaoning Medical College

Адрес: № 40, Section 3, Songpo Road, Jinzhou city, Liaoning Province, China

Е-mail: jyhxwang@163.com