

# ЛАБОРАТОРНАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УДК 577.21:576.3

## УЧАСТИЕ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ХРОНИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Н.В. Нарыжная, С.Ю. Цибульников, Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН

E-mail: natalynar@yandex.ru

## INVOLVEMENT OF OPIOID RECEPTORS IN THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF CHRONIC NORMOBARIC HYPOXIA

N.V. Naryzhnaya, S.Yu. Tsibulnikov, L.N. Maslov, Yu.B. Lishmanov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch  
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Исследовали роль и локализацию  $\delta_1$ -,  $\delta_2$ - и  $\mu$ -опиоидных рецепторов в формировании кардиопротекторного эффекта хронической нормобарической гипоксии у крыс. Хроническую гипоксию моделировали содержанием животных при 12%  $O_2$  в течение 21 дня. Такое воздействие уменьшало размер инфаркта при последующей острой 20-минутной коронароокклюзии и 3-часовой реперфузии в 2,8 раза. Защитный эффект хронической гипоксии не наблюдался при внутривенном введении следующих блокаторов опиоидных рецепторов: налоксона метиодидата, неселективного антагониста ОР, не проникающего через гематоэнцефалический барьер, в дозе 5 мг/кг; блокатора  $\delta$ -ОР TIPP ( $\psi$ ) в дозе 0,5 мг/кг; блокатора  $\delta_2$ -ОР налтрибена (0,3 мг/кг); ингибитора  $\mu$ -ОР СТАР (0,1 мг/кг). Адаптационная толерантность сердца к действию ишемии и реперфузии сохранялась после применения селективного антагониста  $\delta_1$ -ОР BNTX (0,7 мг/кг). Под воздействием хронической гипоксии выживаемость изолированных кардиомиоцитов при острой ишемии увеличилась в 1,6 раз. Защитный эффект хронической гипоксии не наблюдался при добавлении в инкубационную среду ингибитора  $\mu$ -опиоидных рецепторов СТАР в концентрации 1  $\mu$ М, блокатора  $\delta$ -опиоидных рецепторов TIPP ( $\psi$ ) (0,1  $\mu$ М) или ингибитора  $\delta_2$ -пула опиоидных рецепторов налтрибена (10  $\mu$ М). Таким образом, наши данные показывают, что кардиопротекторный эффект хронической гипоксии связан с активацией периферических  $\delta_2$ - и  $\mu$ -опиоидных рецепторов, находящихся на мембранах кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** хроническая гипоксия, адаптация, сердце, ишемия-реперфузия, опиоидные рецепторы.

The authors investigated the role and localization of  $\delta_1$ -,  $\delta_2$ -, and  $\mu$ -opioid receptors in the cardioprotective effect of chronic normobaric hypoxia in rats. Chronic hypoxia modeling consisted in the exposure of animals to 12%  $O_2$  for 21 days. This exposure led to 2.8-fold reduction in the size of myocardial infarction induced by acute 20-min coronary occlusion and 3-hour reperfusion. The protective effect of chronic hypoxia was absent in the case of intravenous infusion of the following opioid receptor (OR) blockers: 5-mg/kg naloxone methiodide, non-selective OR antagonist which does not cross the blood-brain barrier; 0.5-mg/kg TIPP ( $\psi$ ),  $\delta$ -OR antagonist; 0.3-mg/kg naltriben,  $\delta_2$ -OR blocker; and 0.1-mg/kg СТАР,  $\mu$ -OR inhibitor. Adaptive cardiac tolerance to ischemia and reperfusion was present after the injection of 0.7-mg/kg BNTX, a selective  $\delta_1$ -OR antagonist. Under exposure to chronic hypoxia, the survival rate of isolated cardiomyocytes undergoing acute ischemia increased by 1.6 times. The protective effect of chronic hypoxia was absent when the incubation medium contained the following OR inhibitors: 1- $\mu$ М СТАР, inhibitor of  $\mu$ -opioid receptors; 0.1- $\mu$ М TIPP ( $\psi$ ), inhibitor of  $\delta$ -opioid receptors; or 10- $\mu$ М naltriben, blocker of  $\delta_2$ -opioid receptors. Therefore, our data suggested that the cardioprotective effect of chronic hypoxia was associated with activation of the peripheral  $\delta_2$ - and  $\mu$ -opioid receptors located on the membranes of cardiomyocytes.

**Key words:** chronic hypoxia, adaptation, heart, ischemia-reperfusion, opioid receptors.

## Введение

Ранее нами было показано, что опиоидная система играет важную роль в реализации кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии [3]. Однако до настоящего времени остаются неисследованными рецепторная специфичность этого феномена и локализация опиоидных рецепторов (ОР), принимающих участие в реализации кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии.

Цель исследования: изучение локализации опиоидных рецепторов, обеспечивающих кардиопротекторный эффект адаптации к хронической нормобарической гипоксии, и оценка рецепторной специфичности этого феномена.

## Материал и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Животных подвергали адаптации к хронической нормобарической гипоксии, помещая их на 21 день в камеру при нормальном атмосферном давлении. Содержание  $O_2$  во вдыхаемом воздухе поддерживали в пределах 11,75–12,25%, а концентрацию  $CO_2$  – на уровне 0,03% [13, 16]. Указанную атмосферу в камере создавали с помощью прибора “Био-нова-204G4R1” (НТО Био-нова, Москва, Россия). Давление  $O_2$  и  $CO_2$  внутри камеры постоянно контролировали датчиками TCO<sub>2</sub>-IR и OLC 20 (Oldham, Франция) через блок управления MX32 (Oldham, Франция).

Ишемию миокарда (20 мин) моделировали путем пережатия левой коронарной артерии у животных, наркотизированных с помощью пентобарбитала натрия (60 мг/кг, внутривенно, Sanofi-Aventis, Франция). Продолжительность последующей реперфузии составила 180 мин [16]. Во время выполнения процедуры крысы находились на искусственной вентиляции, которую осуществляли с помощью модифицированного аппарата “РО-6” (ОАО “Красногвардеец”, Санкт-Петербург, Россия).

После ишемии и реперфузии сердце выделяли и промывали физиологическим раствором через канюлированную аорту. Для определения размера зоны гипоперфузии (зона риска – ЗР) проводили окраску сердца насыщенным раствором перманганата калия через аорту, правый желудочек удаляли и взвешивали. Срезы толщиной в 1 мм производили перпендикулярно продольной оси сердца [16]. Для определения зоны некроза (ЗН) срезы окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида (30 мин, 37 °С) и на 1 сутки помещали в 10%-й раствор формальдегида. На следующий день после окрашивания срезы сканировали с обеих сторон (сканер HP Scanjet G2710). ЗР и размер некроза определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Величина очага инфаркта (ЗН) была выражена в процентах от области гипоперфузии. Во избежание погрешностей, связанных с сезонным изменением чувствительности сердца к действию ишемии-реперфузии, контрольные опыты проводили параллельно с каждой серией экспериментов.

Адаптированным животным перед моделированием коронароокклюзии внутривенно вводили один из следующих препаратов:

- физиологический раствор (адаптационный контроль);
- налоксона метиодид – блокатор всех субтипов опиоидных рецепторов, не проникающий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в дозе 5 мг/кг за 25 мин до ишемии [14];
- TPPP( $\psi$ ) (Н-Тур-ТicP $\psi$ -[CH<sub>2</sub>NH]-Phe-Phe-OH) – блокатор  $\delta$ -рецепторов в дозе 0,5 мг/кг за 25 мин до коронароокклюзии [2];
- BNTX (Benzylidenenaltrexone maleate) – блокатор  $\delta_1$ -рецепторов в дозе 0,7 мг/кг за 25 мин до коронароокклюзии [14];
- налтрибен – блокатор  $\delta_2$ -рецепторов в дозе 0,3 мг/кг за 25 мин до коронароокклюзии [14].

Налтрибен и BNTX предварительно растворяли в 0,1 мл DMSO, а затем в 1 мл в 20%-м растворе hydroхурпроуyl- $\beta$ -cyclodextrin, остальные субстанции – в 0,9%-м растворе NaCl.

Все вышеназванные препараты вводили в объеме 0,2 мл.

Ранее нами было показано, что у неадаптированных крыс блокаторы опиоидных рецепторов в использованных дозах не влияют на соотношение “ЗН/ЗР” [14].

Выделение изолированных кардиомиоцитов из сердца крысы проводили энзиматическим методом [5], для чего у анестезированных пентобарбиталом (60 мг/кг) и гепаринизированных (5000 МЕ/кг) крыс проводили шейную дислокацию и стернотомию. После этого сердца быстро иссекали и помещали до исчезновения сокращений в буферный раствор Тирода (+4°) следующего состава (в мМ): 140 NaCl, 5,4 KCl, 1 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, 10 глюкозы, 5 HEPES с добавлением 1,6 г/л бычьего сывороточного альбумина (БСА). Аорту канюлировали и закрепляли для ретроградной перфузии. Скорость перфузии на протяжении всего выделения (25–30 мин) составляла 10 мл/мин, температура раствора – 37 °С, pH=7,4. Все растворы были предварительно насыщены смесью газов: 95%  $O_2$  – 5%  $CO_2$ . Для выделения кардиомиоцитов буфер Тирода добавляли коллагеназу Yakult (600000 ЕД/л) и протеазу тип XIV (0,230 г/л) и продолжали перфузию в течение 7–12 мин. Затем в течение 4 мин миокард перфузировали раствором Тирода, не содержащим ферменты, после чего сердце отсекали от аорты, выделяли левый желудочек и диспергировали его в 5 мл буфера Тирода, содержащего 10 г/л БСА. Для стабилизации выделенные клетки культивировали в течение 1 ч в  $CO_2$ -инкубаторе (Sanyo, Япония) при температуре +28 °С и 5%-м содержании  $CO_2$ . Для имитации ишемии в течение 25 мин выполняли метаболическое ингибирование аэробного дыхания с помощью буфера, содержащего (в мМ): 118 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 4,7 KCl, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20,0 2-дезоксиглюкозы, 1,5 NaCN, без аэрирования при pH=7,4. Контролем служили клетки, ресуспендированные в бескальциевом растворе Кребса, содержащем (в мМ): 118 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 11 Glucose, 4,7 KCl, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, при pH=7,4. После окончания времени метаболического

ингибирования надосадочную суспензию клеток тщательно собирали, помещали в буфер Тирода и оставляли на 30 мин, имитируя тем самым реперфузию. По окончании такой “реперфузии” контроль выживаемости клеток проводили микроскопически по включению красителя трипанового синего. Для этого к 100 мкл суспензии кардиомиоцитов добавляли 10 мкл трипанового синего, подсчитывали процент погибших (окрашенных в синий цвет) и выживших (не окрашенных трипановым синим) кардиомиоцитов. Гибель клеток при ишемии-реперфузии вычисляли в процентах от контроля (инкубирование с буфером Кребса).

Ингибиторы опиоидных рецепторов добавляли в инкубационную среду изолированных кардиомиоцитов за 25 мин до моделирования ишемии:

- ингибитор всех типов ОР – налтрексон – в концентрации 1  $\mu\text{M}$  [9];
- ингибитор  $\mu$ -ОР – СТАР – в концентрации 1  $\mu\text{M}$  [7];
- ингибитор  $\delta$ -ОР – ТiPP ( $\psi$ ) – в концентрации 0,1  $\mu\text{M}$  [15];
- ингибитор  $\delta_2$ -ОР – налтрибен – в концентрации 10  $\mu\text{M}$  [18].

Статистическую обработку результатов производили, используя программу STATISTICA 6.0 с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин и критерия Манна–Уитни для распределений, отличающихся от нормального. Результаты выражали как среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартная ошибка средней (SEM).

## Результаты и обсуждение

Исследования показали (табл. 1), что ЗН у неадаптированных крыс составляет около 56% от зоны гипоперфузии, а у крыс, адаптированных к хронической гипоксии, – 20,4% от ЗР, что достоверно ниже чем в группе животных, не подвергшихся адаптации ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о том, что адаптация к хронической нормобарической гипоксии оказывает выраженный кардиопротекторный эффект.

Предварительная блокада периферических ОР у адаптированных животных с помощью налоксона метиодида способствовала увеличению размеров ЗН с 21,1 до 46,5%, что было близко к контрольным значениям. Следовательно,

кардиопротекторный эффект адаптации к хронической нормобарической гипоксии опосредуется через активацию периферических ОР.

Как следует из указанной таблицы, блокада d-ОР селективным антагонистом ТiPP ( $\psi$ ) у адаптированных животных приводила к увеличению индекса ЗН/ЗР более чем на 30% по отношению к таковым показателям в группе адаптационного контроля. В результате соотношение “зона некроза/зона риска” оказалось равным таковому в контрольной группе неадаптированных крыс. Эти данные указывают на то, что  $\delta$ -ОР принимают участие в формировании кардиопротекторного эффекта адаптации к гипоксии. Известно, что  $\delta$ -ОР подразделяются на два субтипа:  $\delta_1$ -ОР и  $\delta_2$ -ОР [8]. На фоне блокады  $\delta_1$ -ОР селективным антагонистом BNTX размер ЗН, относительно показаний у адаптированных животных, не изменялся, то есть защитный эффект адаптации к хронической гипоксии сохранялся. “Выключение”  $\delta_2$ -ОР селективным блокатором налтрибеном у животных, подвергшихся адаптации, приводило к увеличению индекса ЗН/ЗР с 20,4 до 54,9%, и этот показатель терял достоверные отличия от группы неадаптированного контроля.

Полученные данные позволяют аргументировать то, что в кардиопротекторном эффекте адаптации к хронической нормобарической гипоксии важную роль играют  $\delta_2$ -ОР.

Предварительная блокада  $\mu$ -ОР их селективным блокатором СТАР приводила к устранению кардиопротекторного эффекта адаптации, на что указывает увеличение размера инфаркта миокарда (ЗН/ЗР) до контрольных значений.

Результаты исследований *in vivo* были подтверждены в опытах на изолированных кардиомиоцитах (табл. 2). В ходе экспериментов было показано, что ишемия вызывает гибель 15,1  $\pm$  0,6% клеток, выделенных из миокарда неадаптированных крыс. Напротив, число погибших кардиомиоцитов, выделенных из миокарда адаптированных к хронической гипоксии крыс, составило после ишемии лишь 6,7  $\pm$  0,7%. Эти данные опять-таки говорят в пользу защитного эффекта хронической гипоксии.

При добавлении налтрексона – блокатора всех типов ОР – в инкубационную среду “ишемизированных” кардиомиоцитов адаптированных крыс мы наблюдали гибель 11,1  $\pm$  1% клеток, что достоверно не отличалось от

Таблица 1

### Влияние блокады опиоидных рецепторов на размер зоны некроза при 20-минутной коронароокклюзии и 180-минутной реперфузии у крыс после курса адаптации к непрерывной нормобарической гипоксии ( $M \pm SEM$ )

Группы	n	МПЖ, мг	МЛЖ, мг	Зона риска, мг	Зона некроза, мг	ЗН/ЗР (%)
Контроль (неадаптированные крысы)	15	207 $\pm$ 15,0	861,9 $\pm$ 44,9	337,5 $\pm$ 27,6	142,3 $\pm$ 21,2	56,5 $\pm$ 2,9
Адаптация к гипоксии	18	256,1 $\pm$ 12,8 $P < 0,05$	760,5 $\pm$ 28,2	360,4 $\pm$ 23,6	142,9 $\pm$ 23,5	20,4 $\pm$ 1,7 $p < 0,01$
Адаптация + налоксона метиодид (5 мг/кг)	12	478 $\pm$ 36,8	1021,2 $\pm$ 46,8	205,5 $\pm$ 43,6	429,4 $\pm$ 22,6	46,5 $\pm$ 6,95 $p < 0,01$
Адаптация + ТiPP ( $\psi$ ) (0,5 мг/кг)	13	293,2 $\pm$ 12,6	831,4 $\pm$ 32,8	372,9 $\pm$ 17,5	209,1 $\pm$ 13,8	56,1 $\pm$ 4,1 $p < 0,01$
Адаптация + налтрибен (0,3 мг/кг)	11	275,3 $\pm$ 7,1	885,5 $\pm$ 37,4	266,4 $\pm$ 24,3	146,6 $\pm$ 18,4	54,9 $\pm$ 4,1 $p < 0,01$
Адаптация + BNTX (0,7 мг/кг)	11	276,6 $\pm$ 7,8 $P < 0,01$	848,4 $\pm$ 24,2	293 $\pm$ 33,6	34,4 $\pm$ 5,9	13,6 $\pm$ 3,07 $p < 0,01$
Адаптация + СТАР (0,1 мг/кг)	12	307,5 $\pm$ 8,8	896,8 $\pm$ 33,7	369,6 $\pm$ 32,5	181,7 $\pm$ 36,9	49 $\pm$ 9,3 $p < 0,01$

Примечание: МПЖ – масса правого желудочка, МЛЖ – масса левого желудочка, ЗН/ЗР – соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска,  $p$  – уровень достоверности относительно группы контроля,  $p_1$  – уровень достоверности относительно группы адаптированных животных.

значений, характерных для неадаптированных крыс. Иными словами, защитного эффекта адаптации к гипоксии в этом случае мы не наблюдали, что говорит о зависимости кардиопротекторного эффекта адаптации к гипоксии от активации опиоидных рецепторов.

При селективном ингибировании  $\mu$ -ОР с помощью СТАР реоксигенационная гибель кардиомиоцитов адаптированных крыс составила  $10,34 \pm 2,1\%$ , при избирательной блокаде  $\delta$ -ОР этот показатель оказался равным  $9,52 \pm 1\%$ , а ингибирование  $\delta_2$ -ОР налтрибеном приводило к увеличению гибели изолированных кардиомиоцитов адаптированных крыс в количестве  $10,67 \pm 0,9\%$  от общего числа клеток в суспензии. Следовательно, мы наблюдали отсутствие кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии при селективном ингибировании  $\delta_2$ - и  $\mu$ -опиоидных рецепторов.

Таким образом, результаты опытов на изолированных кардиомиоцитах подтверждают данные, полученные на модели острой коронароокклюзии и последующей реперфузии.

Кардиопротекторный эффект активации опиоидных рецепторов был известен и ранее. Так, в опытах с 45-минутной коронароокклюзией и 2-часовой реперфузией миокарда крыс нами было показано, что активация  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов их селективным агонистом дельторфином II приводит к уменьшению показателя ЗИ/ОР. Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, как правило, сохраняется после инъекции антагониста  $\delta_1$ -ОР VNTX, но не проявляется после блокады  $\delta_2$ -ОР налтрибеном [14]. При этом нам так и не удалось выявить инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II после блокады периферических ОР метиодидом налоксона (5 мг/кг). Следовательно, повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии под действием дельторфина II может быть следствием активации периферических  $\delta_2$ -ОР. Эти данные полностью согласуются с результатами настоящей работы, которые свидетельствуют о важной роли  $\delta_2$ -ОР в формировании защитного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии.

В литературе отсутствуют данные об инфаркт-лимитирующем эффекте селективных агонистов  $\mu$ -ОР. В то же время наши данные свидетельствуют о том, что эндогенные агонисты  $\mu$ -ОР могут обеспечивать повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. Возможно, что эндогенные и экзогенные  $\mu$ -агонисты ак-

тивируют различные субтипы  $\mu$ -ОР, одни из которых не влияют на устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии, активация же другого субтипа  $\mu$ -ОР создает повышенную толерантность кардиомиоцитов к действию гипоксии-реоксигенации.

Следующий раздел нашей работы был посвящен изучению вопроса о внутрисердечной или экстракардиальной локализации периферических опиоидных рецепторов, отвечающих за кардиопротекторный эффект хронической гипоксии.

Известно, что на сарколемме кардиомиоцитов находятся  $\delta$ - и  $\mu$ -опиоидные рецепторы [11, 12]. Полученные нами ранее данные говорят о том, что при адаптации животных к хроническому стрессу в крови увеличивается содержание  $\beta$ -эндорфина и стресс-гормонов [4]. Установлено также, что опиоидные пептиды (такие как  $\nu$ -эндорфин, мет-энкефалин) могут синтезироваться в ткани миокарда из высокомолекулярных предшественников [6, 10]. Следовательно, можно предположить, что в условиях адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии опиоидные пептиды могут активировать опиоидные рецепторы, расположенные на мембранах кардиомиоцитов. Наши эксперименты с изолированными клетками сердца свидетельствуют о том, что  $\mu$ - и  $\delta_2$ -опиоидные рецепторы, принимающие участие в реализации протекторного эффекта адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии, расположены в кардиомиоцитах. Это согласуется с данными об участии  $\delta$ -ОР в реализации кардиопротекторного эффекта ишемического прекодиционирования и адаптации к гипобарической гипоксии [1, 2, 17]. Американские физиологи обнаружили, что в механизме кардиопротекторного эффекта ишемического прекодиционирования важную роль играют  $\delta_1$ -ОР [17], тогда как наши опыты показали, что к исчезновению кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии приводит селективная блокада не  $\delta_1$ -ОР, а  $\delta_2$ -ОР. Этот факт говорит о том, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к гипоксии связан именно с активацией  $\delta_2$ -ОР. Кроме того, наши данные указывают на то, что кардиальные  $\mu$ -ОР также принимают участие в реализации кардиопротекторного эффекта адаптации к непрерывной гипоксии.

## Закключение

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что кардиопротекторный эффект адаптации к непрерывной нормобарической гипоксии связан с активацией кардиальных  $\delta_2$ - и  $\mu$ -ОР. Следовательно, селективная стимуляция этих рецепторов в перспективе может быть использована для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца.

## Литература

1. Лишманов Ю.Б., Нарыжная Н.В., Крылатов А.В. и др. Роль опиатных рецепторов и АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий в формировании адаптационной устойчивости миокарда к аритмогенному действию ишемии и реперфузии // Известия РАН. Серия биологическая. – 2003. –

Таблица 2

### Гибель кардиомиоцитов после 30-минутного метаболического ингибирования и последующей 30-минутной реоксигенации

Группы	Контроль (n=8) %	Хроническая гипоксия (n=10) %
Ишемия-реперфузия	15,17±6,41	6,69±0,69 p=0,017391
Налтрексон 1μМ	11,84±5,10	11,10±6,2
СТАР 1μМ	12,28±6,38	10,34±5,79
TiPP (ψ) 0,1μМ	11,98±0,74	9,52±0,89
Налтрибен 10 μМ	10,47±5,94	10,67±3,77

Примечание: p – уровень достоверности относительно группы контроля.

№ 6. – С. 720–727.

2. Лишманов Ю.Б., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. и др. Опиатергическое звено антиаритмического эффекта адаптации к гипоксии на модели ишемии и реперфузии in vivo // Пат. физиол. Экспер. тер. – 2003. – № 1. – С. 19–21.
3. Лишманов Ю.Б., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю. и др. Роль  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ - опиоидных рецепторов в формировании кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии // Сибирский медицинский журнал. (Томск) – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 111–114.
4. Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н. Бета-эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1987. – № 4. – С. 422–424.
5. Borchert G.H., Yang C., Kolar F. Mitochondrial BKCa channels contribute to protection of cardiomyocytes isolated from chronically hypoxic rats // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 300(2). – P. H507–513.
6. Caffrey J.L., Boluyt M.O., Younes A. et al. Aging, cardiac proenkephalin mRNA and enkephalin peptides in the Fisher 344 rat // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 26. – P. 701–711.
7. Devidze N., Zhang Q., Zhou J. et al. Presynaptic actions of opioid receptor agonists in ventromedial hypothalamic neurons in estrogen- and oil-treated female mice // Neuroscience. – 2008. – Vol. 152, No. 4. – P. 942–949.
8. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghuram R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors // Pharmacol. Rev. – 1996. – Vol. 48, No. 4. – P. 567–592.
9. Ebrahimi F., Tavakoli S., Najrasouliha A.R. et al. Involvement of endogenous opioid peptides and nitric oxide in the blunted chronotropic and inotropic responses to beta-adrenergic stimulation in cirrhotic rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 5. – P. 461–471.
10. Forman L.J., Bagasra O. Demonstration by in situ hybridization of the proopiomelanocortin gene in the rat heart // Brain Res Bull. – 1992. – Vol. 28. – P. 441–445.
11. Head B.P., Patel H.H., Roth D.M. et al. G-protein-coupled receptor signaling components localize in both sarcolemmal and intracellular caveolin-3-associated microdomains in adult cardiac myocytes // The Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280, No. 35. – P. 31036–31044.
12. Insel P.A., Head B.P., Ostrom R.S. et al. Caveolae and lipid rafts: G protein-coupled receptor signaling microdomains in cardiac myocytes // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1047. – P. 166–172.
13. Kong X., Tweddell J.S., Gross G.J. et al. Sarcolemmal and mitochondrial K(atp)channels mediate cardioprotection in chronically hypoxic hearts // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33, No. 5. – P. 1041–1045.
14. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R. et al. Activation of peripheral  $\delta 2$  opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, No. 19–20. – P. 657–663.
15. Nancy A.M., Maguerite T.T., Paul L.P. Agonist Activity of the d-Antagonists TIPP and TIPP-c in cellular models expressing endogenous or transfected d-opioid receptors // JPET. – 2002. – Vol. 98, No. 1. – P. 240–248.
16. Neckar J., Szarszoi O., Herget J. et al. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia // Physiol. Res. – 2003. – Vol. 52. – P. 171–175.
17. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by  $\delta 1$ - but not  $\mu$ - or  $\kappa$ -opioid receptors // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1282–1289.
18. Zhu M., Cho Y.K., Li C.S. Activation of delta-opioid receptors reduces excitatory input to putative gustatory cells within the nucleus of the solitary tract // J. Neurophysiol. – 2009. – Vol. 101, No. 1. – P. 258–268.

Поступила 02.07.2013

### Сведения об авторах

**Нарыжная Наталья Владимировна**, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: natalynar@yandex.ru

**Цибульников Сергей Юрьевич**, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: seregka2010@hotmail.com

**Маслов Леонид Николаевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: maslov@cardio.tsu.ru

**Лишманов Юрий Борисович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель директора по НИР ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: zamdir@cardio.tsu.ru