

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ  
ТОМСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

На правах рукописи

МАСЛОВ ЛЕОНИД НИКОЛАЕВИЧ

РОЛЬ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ АРИТМОГЕНЕЗА И  
МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ СЕРДЦА ПРИ СТРЕССЕ

14.00.16. – патологическая физиология

Диссертация  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Ю.Б.Лишманов

Томск – 1996

## СОДЕРЖАНИЕ

|  | стр. |
|--|------|
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....  | 4    |
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 5    |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 20   |
| 1.1. Нейрогуморальные механизмы аритмогенеза и патогенез стрессорных повреждений сердца.....                             | 20   |
| 1.2. Понятие об адаптационной защите сердца и стресс-лимитирующих системах.....  | 48   |
| 1.3. Основные сведения об опиоидных пептидах и опиатных рецепторах.....  | 54   |
| 1.3.1. Общие представления о типах и функциях опиатных рецепторов.....   | 54   |
| 1.3.2. Нейромодуляторные функции опиоидных пептидов.....   | 73   |
| 1.3.3. Нейроэндокринные эффекты опиоидных пептидов.....  | 79   |
| 1.3.4. Влияние опиоидных нейропептидов на сердечно-сосудистую систему.....   | 93   |
| 1.3.5. Опиоидергическая регуляция стресс-реакции. Представление о стресс-лимитирующих свойствах опиоидных пептидов.....  | 114  |
| 1.3.6. О роли опиоидных пептидов в аритмогенезе.....   | 155  |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....  | 159  |
| 2.1. Экспериментальные модели.....   | 159  |
| 2.1.1. Модели острой ишемии миокарда.....  | 159  |
| 2.1.2. Адреналовые и хлоридкальциевые модели нарушений сердечного ритма.....   | 163  |
| 2.1.3. Экспериментальные модели стресса.....   | 164  |
| 2.1.4. Экспериментальные модели адаптации.....   | 165  |
| 2.1.5. Модель изадринового некроза.....  | 166  |
| 2.2. Методика изучения электрической стабильности сердца.....  | 167  |
| 2.3. Методика интрацеребровентрикулярного введения препаратов.....   | 167  |
| 2.4. Метод определения малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.....   | 168  |
| 2.5. Метод индукции перекисного окисления in vitro на изолированном префузируемом сердце.....                            | 168  |
| 2.6. Радионуклидные методы исследования.....   | 169  |
| 2.6.1. Радионуклидная оценка степени стрессорных повреждений сердца с использованием $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата..... | 169  |

|   |     |
|---|-----|
| 2.6.2. Радиоиммунные методы исследования.....   | 171 |
| 2.7. Методы статистической обработки.....   | 178 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....   | 179 |
| 3.1. Влияние адаптации на уровень эндогенных ОП.....  | 179 |
| 3.2. Опиатергические механизмы антиаритмического<br>эффекта адаптации и роль вегетативной нервной системы в<br>реализации действия опиоидных пептидов на устойчивость<br>сердца к аритмогенным<br>воздействиям..... | 196 |
| 3.2.1. Роль мю-опиатных рецепторов.....   | 206 |
| 3.2.2. Роль дельта-опиатных рецепторов .....  | 226 |
| 3.2.3. Роль каппа-опиатных рецепторов.....  | 234 |
| 3.2.4. Роль сигма-опиатных рецепторов.....  | 250 |
| 3.3. Опиатергические механизмы кардиопротекторного<br>эффекта<br>адаптации.....   | 255 |
| 3.3.1. Участие опиатных рецепторов в регуляции устойчи<br>вости сердца к стрессорным воздействиям.....  | 258 |
| 3.3.2. Вклад эндогенных опиоидных пептидов в механизмы<br>адаптационной защиты сердца при стрессе.....  | 263 |
| 3.4. Гуморальные и внутриклеточные механизмы влияния<br>опиоидных пептидов на резистентность сердца к<br>стрессорным повреждениям и аритмогенным<br>воздействиям.....   | 268 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....   | 295 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 316 |

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- СЛС** - стресс-лимитирующая система  
**ОП** - опиоидные пептиды  
**СПС** - стрессорное повреждение сердца  
**ОР** - опиатные рецепторы  
<sup>99m</sup>**Tc-ПФ** - технеция пирофосфат  
**ПОЛ** - перекисное окисление липидов  
**ГЭБ** - гемато-энцефалический барьер  
**ЭБС** - эмоционально-болевого стресс  
**ЖА** - желудочковая аритмия  
**ЖНР** - желудочковые нарушения ритма  
**ЕЖЭ** - единичные желудочковые экстрасистолы  
**МЖЭ** - множественные желудочковые экстрасистолы  
**ЖФ** - желудочковая фибрилляция  
**ЖТ** - желудочковая тахикардия  
**ЖЭ** - желудочковая экстрасистолия  
**Даларгин** - D-Ala<sup>2</sup>-Leu<sup>5</sup>-Arg<sup>6</sup>-enkephalin  
**Энкефалинамид** - D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>-enkephalinamide  
**DAGO** - Tyr-D-Ala-Gly-N-Methyl-Phe-Gly-ol  
**DALDA** - [D-Arg<sup>2</sup>, Lys<sup>4</sup>]dermorphin-(1-4)-amide  
**DADLE** - Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu  
**DTLET** - Tyr-D-Thr-Gly-Phe-Leu-Thr  
**DSLET** - Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr  
**DuP734**- 1(cyclopropylmethyl)-4-(2'-(4''-fluorophenyl)-2'-охоethyl) piperidine  
**D-Киоторфин** - Tyr-D-Arg  
**U-50,488** - {trans-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-benzeneacetamide}  
**+SKF** - N-аллилнорметазоцин

## I. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема профилактики стресс-индуцированных повреждений миокарда и адаптационной защиты сердца в экстремальных ситуациях становится все более актуальной. Особое значение эти вопросы приобретают для современного индустриального общества с его урбанизацией, усложнением профессиональной деятельности человека, ускорением темпов жизни и возросшими психоэмоциональными нагрузками. Так, психоэмоциональное напряжение единодушно рассматривается в качестве одного из ведущих факторов риска ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и внезапной сердечной смерти [121,187,234, 120,198]. Однако устоявшегося мнения о природе стрессорного повреждения миокарда и его роли как самостоятельного этиопатогенетического фактора нарушений структуры и функции сердца до настоящего времени не существует. Спорным остается и вопрос о клинических проявлениях этого феномена.

Вместе с тем, Г.Селье еще в конце 50-х годов заявил о возможности развития чисто стрессорного, по своему происхождению, повреждения сердца [193, 194, 195, 196, 831,829]. Его идеи впоследствии нашли свое развитие в работах Ф.З.Меерсона [140, 141, 142, 149, 152], В.Lowen [360, 651] и других исследователей, показавших, что основными проявлениями стрессорного повреждения сердца является нарушение электрической стабильности, вплоть до фибрилляции желудочков и возникновения внезапной сердечной смерти [140, 141, 142, 149, 152], а также мембранные повреждения кардиоцитов [140, 141, 142, 149,

652, 862, 689, 152, 360, 651], способные повлечь за собой развитие "стрессорной кардиомиопатии" [332, 553] и нарушения сократимости сердечной мышцы [140, 141, 142, 149, 152].

Вместе с тем стрессу, как триггерному фактору в возникновении нарушений сердечного ритма, до сих пор уделяется незаслуженно мало внимания, хотя еще В. Lowen [360, 651, 652] указывал на важную роль психоэмоционального напряжения в этиопатогенезе аритмий. С его мнением согласуются результаты других исследователей, установивших, что чрезмерно интенсивная стресс-реакция приводит к повреждению сердечной мышцы и может быть одной из причин возникновения желудочковой фибрилляции и даже внезапной сердечной смерти [149, 247, 652, 862]. Более того, эти авторы рассматривают нарушения сердечного ритма у лиц без явной коронарной патологии в качестве основных клинических эквивалентов стрессорного повреждения сердца.

Так, по результатам морфологических исследований в сердце людей, погибших от внезапной сердечной смерти, зачастую не обнаруживается признаков атеросклероза коронарных сосудов [282, 283, 495] и первопричина гибели организма в таких случаях остается невыясненной. В этом плане заслуживает самого пристального внимания концепция о возможности и реальности стрессорных повреждений заведомо неишемизированных отделов сердца [141].

Накопленные к настоящему времени факты позволяют рассматривать подобные повреждения как следствие негативного воздействия факторов "патологической", то есть чрезмерно интенсивной, стресс-реакции [140, 141, 142, 149, 247,

652, 689, 862, 152, 360, 651]. Тем не менее, механизм развития и вопросы патогенетически обоснованной профилактики стрессорных нарушений электрической стабильности сердца и стресс-индуцированных повреждений сердца остаются малоизученными.

В последнее время исследователи склоняются к мысли о том, что одним из наиболее оптимальных и физиологичных путей повышения резистентности сердца к экстремальным воздействиям является так называемая адаптационная защита сердца [140,141,142,149,152].

Адаптационная защита сердца - это профилактика или ослабление различных по этиопатогенезу повреждений сердечно-сосудистой системы с помощью стимуляции эндогенных механизмов неспецифической резистентности организма или фармакологической имитации приспособительных процессов.

Еще Г.Селье отмечал, что сердца животных, предварительно перенесших периодические воздействия экстремального фактора, становятся резистентными к последующему стрессорному повреждению [194]. По его мнению "...подобная резистентность обуславливается не развитием специфической адаптации к агенту, применявшемуся в качестве стрессора, ибо предварительное действие одного агента защищает сердце от воздействия не только того же самого агента, но и других стрессоров.... Тренированная крыса становится устойчивой к стрессу любого происхождения".

Профессор Ф.З.Меерсон предположил, что в основе подобной "перекрестной" адаптации сердца может лежать активация эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС), к которым он относит серотонинергическую,

ГАМК-ергическую системы, простаноиды, антиоксиданты и опиоидные пептиды [142]. Согласно гипотезе Ф.З.Меерсона, именно эти СЛС обеспечивают кардиопротекторный и антиаритмический эффект адаптации [142].

Вместе с тем, неопровержимых доказательств существования СЛС до сих пор не существует. На наш взгляд, такими бесспорными аргументами в пользу наличия в организме СЛС могли бы послужить эксперименты с использованием ингибиторов синтеза стресс-лимитирующих соединений или блокаторов специфических рецепторов. Если бы с помощью фармакологического "выключения" СЛС удалось предупредить или устранить кардиопротекторный эффект адаптации, последние сомнения в существовании этих систем отпали бы. К сожалению, подобные исследования Ф.З.Меерсоном не были выполнены.

Опираясь на некоторые литературные данные [167, 168, 204] и прежде всего на результаты наших собственных исследований [104, 105, 99, 107, 100, 102, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 135, 130, 132, 166], мы предположили, что на роль СЛС может претендовать эндогенная опиоидная система.

В соответствие с целью настоящей работы наиболее существенным для нас представляется положение о том, что активация СЛС является фактором, определяющим устойчивость сердца к стрессорным повреждениям и аритмогенным воздействиям [142]. В связи с этим представляется важным вопрос о возможности использования опиоидных нейропептидов для профилактики аритмий, а также стрессорных и ишемических повреждений сердца, поскольку последние годы ознаменовались определенными достижениями в области изучения стресс-лимитирующей [103, 104,

105], кардиопротекторной [99, 107, 100, 102, 108, 109, 114, 115, 166] и антиаритмической [110, 113, 135, 130, 132] активности опиоидных пептидов. Однако эти сведения носят разрозненный, недостаточно систематизированный характер и не позволяют в полной мере уяснить биологический смысл наблюдаемых явлений.

В ряде работ показано, что энкефалины и эндорфины могут модулировать синтез и секрецию ряда гормонов, традиционно считающихся "стрессовыми" [20, 201, 205, 224, 301, 333, 382, 427, 578, 780]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о тесном взаимодействии опиоидных пептидов (ОП) с вегетативной нервной системой [29, 30, 182, 295, 323, 425, 610, 810, 947], роль которой в аритмогенезе и стрессорном повреждении сердца общеизвестна.

В настоящее время не вызывает сомнения, что опиоидные пептиды играют важную роль в регуляции устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Однако литературные данные по этому вопросу носят разрозненный, нередко противоречивый характер и не вскрывают тонких механизмов участия опиоидергической системы в патогенезе нарушений сердечного ритма. Так, имеются сообщения об эффективном применении агонистов  $\mu$ -опиатных рецепторов (ОР) для предупреждения аритмий при введении токсических доз катехоламинов или коронароокклюзии [412, 431, 432, 976]. Вместе с тем, согласно некоторым публикациям, блокатор ОР налоксон в экспериментах "in vitro" и "in vivo" предупреждал аритмии, обусловленные острой ишемией миокарда [411, 981, 995, 528]. Нередко одни и те же авторы сообщают об антиаритмической активности как агонистов [411, 776], так и антагонистов ОР

[412,983]. Лишь единичные статьи посвящены роли центральных ОР в аритмогенезе [782]. В ряде работ, выполненных на изолированном сердце, показана способность агониста к-ОР динорфина [629] и агониста  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -ОР  $\beta$ -эндорфина [981] индуцировать нарушения ритма сердца [630,629,982], что трактуется авторами как доказательство аритмогенной роли эндогенных опиоидных пептидов (ОП) [630,629,982].

Анализируя результаты исследований, авторы которых утверждают, что эндогенные ОП индуцируют нарушения сердечного ритма [630,629,982], необходимо иметь ввиду возможные источники разночтений. Так, в этих работах, как правило, не учитывалось существование нескольких типов опиатных рецепторов: к-,  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\sigma$ - и  $\epsilon$ -ОР [197,409], активация каждого из которых может нередко приводить к реализации прямо противоположных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы [304,416,621,832]. В работах, посвященных доказательству аритмогенного действия эндогенных ОП, обычно использовался неселективный антагонист ОР - налоксон [411,647,981,995]. Однако следует иметь в виду, что налоксон, помимо своего взаимодействия с ОР, оказывает неспецифическое мембраностабилизирующее действие [598,819], которое и обеспечивает, согласно данным Y.Sorne [819], антиаритмические эффекты этого препарата. Кроме того, нужно учесть, что антиаритмическое действие налоксона проявляется только при использовании больших доз этого препарата, позволяющих блокировать все типы не только периферических, но и центральных ОР [411,647,981,995]. Такое положение вещей не позволяет говорить о роли конкретных ОР в аритмогенезе.

В работах, посвященных исследованию аритмогенного эффекта динорфина и  $\beta$ -эндорфина на модели изолированного сердца, использовались перфузионные растворы с очень высокой концентрацией этих опиоидов, в сотни и тысячи раз превышающие их физиологический уровень в плазме крови "in vivo" [106,107,527, 583,629,982]. По этой причине однозначная трактовка полученных вышеуказанными авторами результатов в качестве доказательства аритмогенного действия эндогенных опиоидных нейропептидов представляется малоубедительной.

Нарушения электрической стабильности сердца, как мы уже говорили, не являются единственным показателем стрессорного повреждения сердца. Экспериментальные исследования и патологоанатомические наблюдения свидетельствуют, что в миокарде пациентов и экспериментальных животных, погибших от внезапной сердечной смерти, наблюдаются патоморфологические изменения, весьма сходные с теми повреждениями, которые отмечаются при интоксикации катехоламинами [332,553,790]. Следует отметить, что во врачебной практике наибольший эффект в отношении профилактики внезапной сердечной смерти, являющейся "клиническим эквивалентом стрессорного повреждения сердца" [360,651,580,945], дают  $\beta$ -адреноблокаторы [198]. Эти факты свидетельствуют об адренергической природе стрессорного повреждения кардиомиоцитов. Между тем, имеются публикации об антистрессорной [103,104,105], антиадренергической [2,117,103] и кардиопротекторной активности агонистов опиатных рецепторов [99,117]. Однако, исследования, посвященные кардиопротекторной активности опиоидных пептидов, были выполнены проф. Ю.Б.Лишмановым с

использование только одного неселективного агониста периферических ОР - даларгина [99,117], и, следовательно, не позволяют судить о роли конкретных типов ОР в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям.

Сопоставление этих литературных данных и результатов собственных исследований позволило нам предположить, что система эндогенных опиоидных пептидов может играть ключевую роль в регуляции механизмов адаптационной защиты сердца при стрессорных и аритмогенных воздействиях.

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках основной темы НИР отдела экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (шифр 074) "Рецептор-опосредованные регуляторные механизмы адаптационной защиты сердца к действию экстремальных факторов", при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект N 93-0420357) и National Institute on Drug Abuse (США)

Цель исследования. Изучить роль опиоидной системы в регуляции аритмогенеза и механизмов адаптационной защиты сердца при стрессе.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние различных способов адаптации на уровень эндогенного  $\beta$ -эндорфина, лей-энкефалина, мет-энкефалинат в органах и тканях и степень устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

2. Исследовать влияние фармакологических воздействий, вызывающих увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов, на показатели резистентности сердца к аритмиям.

3. Изучить вклад различных типов опиатных рецепторов в реализацию антиаритмического эффекта адаптации.

4. Проанализировать опиатергические механизмы кардиопротекторного эффекта адаптации при стрессе.

5. Исследовать роль вегетативной нервной системы, гормонов, простаноидов, процессов перекисного окисления липидов, циклических нуклеотидов в опиатергических механизмах регуляции резистентности сердца к стрессорным повреждениям и аритмогенным воздействиям.

Научная новизна. В работе впервые проведен комплексный анализ влияния адаптации на уровень лей-энкефалина, мет-энкефалина и  $\beta$ -эндорфина в органах и тканях экспериментальных животных. Установлено, что различные способы адаптации приводят к генерализованному увеличению уровня опиоидных пептидов в плазме крови, надпочечниках, сердце и структурах головного мозга.

В процессе исследования установлено, что активация центральных  $\delta$ -опиатных рецепторов увеличивает устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям, в то время как стимуляция центральных  $\kappa$ -рецепторов увеличивает вероятность возникновения адреналовых и  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных нарушений сердечного ритма. Показано, что антиаритмические или проаритмогенные эффекты агонистов опиатных рецепторов при центральном введении связаны с модулирующим влиянием этих соединений на вегетативную нервную систему.

Принципиально новым является выдвинутое в работе положение о том, что активация периферических  $\mu$ -ОР,

системное введение агонистов  $\kappa$ -рецепторов, и/или блокада  $\sigma$ -рецепторов способствуют увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. В то же время, активация периферических  $\delta$ -опиатных рецепторов не сказывается на электрической стабильности миокарда.

Абсолютную новизну имеют данные о том, что адаптация животных или фармакологические воздействия, вызывающие увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов, приводят к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Принципиально новым является выдвинутое в работе положение о том, что  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатные рецепторы играют ключевую роль в реализации антиаритмического эффекта адаптации, тогда как  $\delta$ -рецепторы не играют существенной роли в регуляции адаптационного повышения устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Установлено, что как центральные, так и периферические  $\mu$ -опиатные рецепторы участвуют в формировании антиаритмического эффекта адаптации.

Впервые установлено, что активация периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов приводит к повышению устойчивости сердца к стрессорным повреждениям, в то время как стимуляция центральных  $\mu$ -опиатных рецепторов способствует возникновению "стрессорной кардиомиопатии". Установлено, что  $\delta$ -,  $\kappa$ - и  $\sigma$ -рецепторы не играют существенной роли в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям.

В работе представлены новые данные об участии циклических нуклеотидов, эйкозаноидов, гормонов и вегетативной нервной системы в реализации

антиаритмических и кардиопротекторных эффектов опиоидных пептидов.

На основании материалов диссертации сформулирована концепция о ключевой роли эндогенных опиоидов и опиатных рецепторов в иерархии стресс-лимитирующих систем, активация которых в процессе адаптации детерминирует степень устойчивости сердца к аритмогенным и стрессорным воздействиям.

Научно-практическая значимость. Полученные данные расширяют и углубляют существующие представления о фундаментальных закономерностях адаптации сердечно-сосудистой системы к экстремальным воздействиям. Основные положения работы могут быть использованы в качестве теоретической основы для прикладных исследований в области разработки принципиально новых фармакологических препаратов, обладающих кардиопротекторным и антиаритмическим действием.

По материалам диссертации опубликована монография (Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. Томск. Изд-во Том. ун-та, 1994. 352с.).

Материалы диссертации используются при чтении лекций по курсу биологической химии для студентов лечебно-профилактического и медико-биологического факультетов Сибирского Государственного медицинского университета (г. Томск), а также при чтении лекций по курсу физиологии для студентов биолого-почвенного факультета в Томском государственном университете.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Адаптация экспериментальных животных с помощью кратковременных иммобилизаций или с помощью курсового введения адаптогена родиолы розовой сопровождается увеличением уровня лей-энкефалина, мет-энкефалина и  $\beta$ -эндорфина в органах и тканях экспериментальных животных.

2. Адаптация или фармакологические воздействия, вызывающие увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов, приводят к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

3. В реализации антиаритмического эффекта адаптации принимают участие  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатные рецепторы.

4. Активация центральных и периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям повышается при стимуляции центральных  $\delta$ -рецепторов.

Периферические  $\delta$ -рецепторы не участвуют в аритмогенезе. Стимуляция центральных  $\kappa$ -опиатных рецепторов, напротив, потенцирует аритмогенные эффекты адреналина и хлористого кальция. Активация  $\kappa$ -рецепторов путем периферического введения агонистов этих рецепторов увеличивает устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям. Такой же эффект обеспечивает блокада  $\sigma$ -рецепторов.

5. Резистентность сердца к стрессорным воздействиям повышается после стимуляции периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов. Активация центральных  $\mu$ -опиатных рецепторов способствует возникновению стрессорных повреждений сердца. Рецепторы  $\sigma$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -типа не участвуют в регуляции устойчивости миокарда к стрессорным воздействиям.

6. В реализации кардиопротекторного и антиаритмического эффекта опиоидных пептидов в условиях стресса, экспериментальной коронароокклюзии и адренергического повреждения сердца важное значение имеют:

- а) система циклических нуклеотидов;
- б) система простаноидов;
- в) ингибирование процессов перекисного окисления липидов.

Апробация диссертации. Материалы диссертации обсуждались на:

1. Всесоюзном совещании "Оценка размера и тактика лечения инфаркта миокарда" (Томск, 1986);

2. Пятой региональной научно-практической конференции "Молодежь и научно-технический прогресс" (Томск, 1986);

3. Третьем симпозиуме советской секции Международного общества по изучению сердца. "Метаболизм, структура и функция сердечной клетки". (Баку, 1986);

4. VI Всесоюзном симпозиуме "Роль циклических нуклеотидов - вторичных посредников в регуляции ферментативных реакций" (Петрозаводск, 1988):

5. Школе-конференции "Механизмы повреждения и регуляции восстановительных процессов" (Новосибирск, 1988);

6. IV Всесоюзном съезде патофизиологов "Нарушение механизмов регуляции и их коррекция" (Кишенев, 1989).

7. Конгрессе Международного Общества Патофизиологов (Москва, 1991).

8. Региональной конференции "Механизмы патологических реакций". (Иркутск, 1991).

9. Первой научной конференции молодых ученых НИИК ТНЦ РАМН (Томск, 1992).

10. Региональной конференции "Профилактика и экспериментальная терапия экстремальных и терминальных состояний". (Омск 1992).

11. Международная конференция "Здоровье и Социальные Проблемы Развития Нефтяных и Газовых Областей в Арктических Регионах" (Надым, 1993).

12. VII Всероссийском симпозиуме "Эколого-физиологические проблемы адаптации", (Москва, 1994).

13. На семинаре "Опиеидные пептиды в адаптационных процессах" в Department of Clinical Neuroscience. Drug Dependence Research Section, (Руководитель - Профессор, Академик Шведской Королевской Академии Наук Л.Терениус) Karolinska Institute (Стокгольм, 1994)

14. На региональной конференции "Актуальные проблемы кардиологии в Сибири и на Крайнем Севере" (Тюмень, 1994).

15. На II Съезде Физиологов Сибири и Дальнего Востока. (Новосибирск, 15-17 июня 1995).

16. На Юбилейной научной конференции НИИ кардиологии "Современные проблемы кардиологии" (Томск, 1995).

17. На региональной конференции "Новое- в практику кардиологии" (Тюмень, 1995).

18. На II Конгрессе Кардиологов Центральной Азии, (Алматы, 14-16 сентября 1995).

19. На семинаре в Department of Clinical Neuroscience. (Руководитель - Профессор, Л.Терениус) Karolinska Institute (Стокгольм, 1995)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 63 работы, из них одна монография, 2 статьи - в международных

журналах, 21 статья – в центральных журналах, 4 статьи – в местных сборниках, 21 публикация – в материалах международных, всесоюзных, всероссийских конференций, 14 публикаций – в материалах региональных конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на ..... страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 997 источника, из которых 250 отечественных и 747 иностранных. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 6 рисунками.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному консультанту, профессору Ю.Б.Лишманову, директору НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, академику РАМН Р.С.Карпову за поддержку в проведении научных исследований, а так же выражает глубокую признательность коллегам, принимавшим непосредственное участие в выполнении отдельных фрагментов исследований по тематике диссертационной работы (С.А.Афанасьев, Л.Н.Маслова, Т.В.Реброва, Т.В.Федотова, Н. В. Нарыжная, И. Г. Халиулин, А. В. Крылатов, Д. С.Угдыжекова, Е. В. Ускина). Автор выражает свою признательность Д.С.Угдыжековой, Е.В.Ускиной, Н.В.Нарыжной и Н.А.Данильченко за техническую помощь при оформлении диссертации.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Нейрогуморальные механизмы аритмогенеза и патогенез стрессорных повреждений сердца

Клеточные механизмы нарушений ритма сердца включают триггерную активность (ранняя и поздняя постдеполяризация), повышенный автоматизм и повторный вход импульса (re-entry) [198]. Последний из этих факторов, возможно, самый частый механизм развития желудочковых аритмий [198]. Триггерная активность является результатом снижения тока  $K^+$  из клетки или повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  [420,457,546]. Такая ситуация *in vivo* может возникать при интоксикации сердечными гликозидами или хинидином [198]. Эктопический автоматизм является следствием снижения тока  $K^+$  из клетки или повышением тока  $Ca^{2+}$  в клетку [198,423,448,449]. Такое нарушение возникает при интоксикации катехоламинами, внутривенной инъекции  $CaCl_2$ , гипокалиемии, инфаркте миокарда [198,423,448,449]. Повторный вход импульса может быть следствием замедления проведения возбуждения, однонаправленного блока или наличия двух путей проведения [198]. Такая патология наблюдается главным образом при инфаркте миокарда [97,153,198,254]. Все эти типы нарушений сердечного ритма могут быть смоделированы *in vitro* на изолированном сердце. Вместе с тем, все авторы отмечают, что изолированное сердце более устойчиво к аритмогенным факторам, чем сердце *in vivo*, где оно подвергается нейрогуморальным воздействиям, усугубляющим течение экспериментальной коронароокклюзии

или реперфузии [149, 367, 368]. Например, экспериментальная коронароокклюзия *in vivo* приводит к возникновению всего спектра наиболее тяжелых нарушений сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, желудочковая фибрилляция), в то время как *in vitro* перевязка коронарной артерии приводит только к возникновению желудочковых экстрасистол [149, 368, 369].

Принимая во внимание все сказанное, мы в данном обзоре не рассматриваем роль в аритмогенезе тех электрофизиологических процессов, которые способствуют возникновению аритмий на уровне изолированного миокарда. Тем более, что эти процессы не являются предметом наших исследований и обсуждений. Основное внимание в данном обзоре будет уделено нейрогуморальным механизмам аритмогенеза.

Известно, что аритмогенное действие ишемии миокарда усиливается, если организм попадает в экстремальные условия. Так, в стрессорной ситуации коронароокклюзия вызывает фибрилляцию в 3 раза чаще, чем в условиях функционального покоя [360, 652, 866], что указывает на возможность участия центральной нервной системы в патогенезе аритмий. Действительно, как было показано в ряде работ [357, 652, 868], раздражение таких образований, как гипоталамус, четверохолмие, где расположены высшие вегетативные центры, регулирующие стресс-реакцию, способствует возникновению аритмий. Важную роль в аритмогенезе играет фронтальная кора [867]. Децеребрация и декорткация животных, напротив, приводили к снижению частоты возникновения нарушений ритма при острой ишемии миокарда (ОИМ) [368]. Антиаритмический эффект пропранолола, по мнению J.P. Skinner

[866, 867, 868], вопреки распространенной точки зрения, связан с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов в головном мозге, а не в миокарде. Так, по данным этого автора, пропранолол проходит через гематоэнцефалический барьер и обладает антиаритмической активностью при интрацеребровентрикулярном введении, в то время как его правовращающий изомер, не взаимодействующий с  $\beta$ -адренорецепторами, при внутримозговом введении не оказывает подобного эффекта [828].

Аритмогенный эффект стрессорных воздействий или раздражения вегетативных центров головного мозга, а также развитие нарушений ритма при ОИМ могут быть ограничены или предотвращены с помощью хирургической или фармакологической десимпатизации миокарда [305, 327, 722, 760].

Лишним аргументом в пользу важной роли нейрогуморальных факторов в аритмогенезе могут служить эксперименты с изолируемым перфузируемым сердцем. Для того, чтобы вызвать нарушения ритма в препаратах изолированного сердца помимо ишемии и реперфузии, авторы вынуждены прибегать к гипокалиевой перузии [26, 481, 448, 618], добавлять в перфузат адреналин [373, 819] или избыточное количество  $\text{CaCl}_2$  [152]. Без этих дополнительных воздействий ишемия миокарда *in vitro* сама по себе редко приводит к нарушениям сердечного ритма [369].

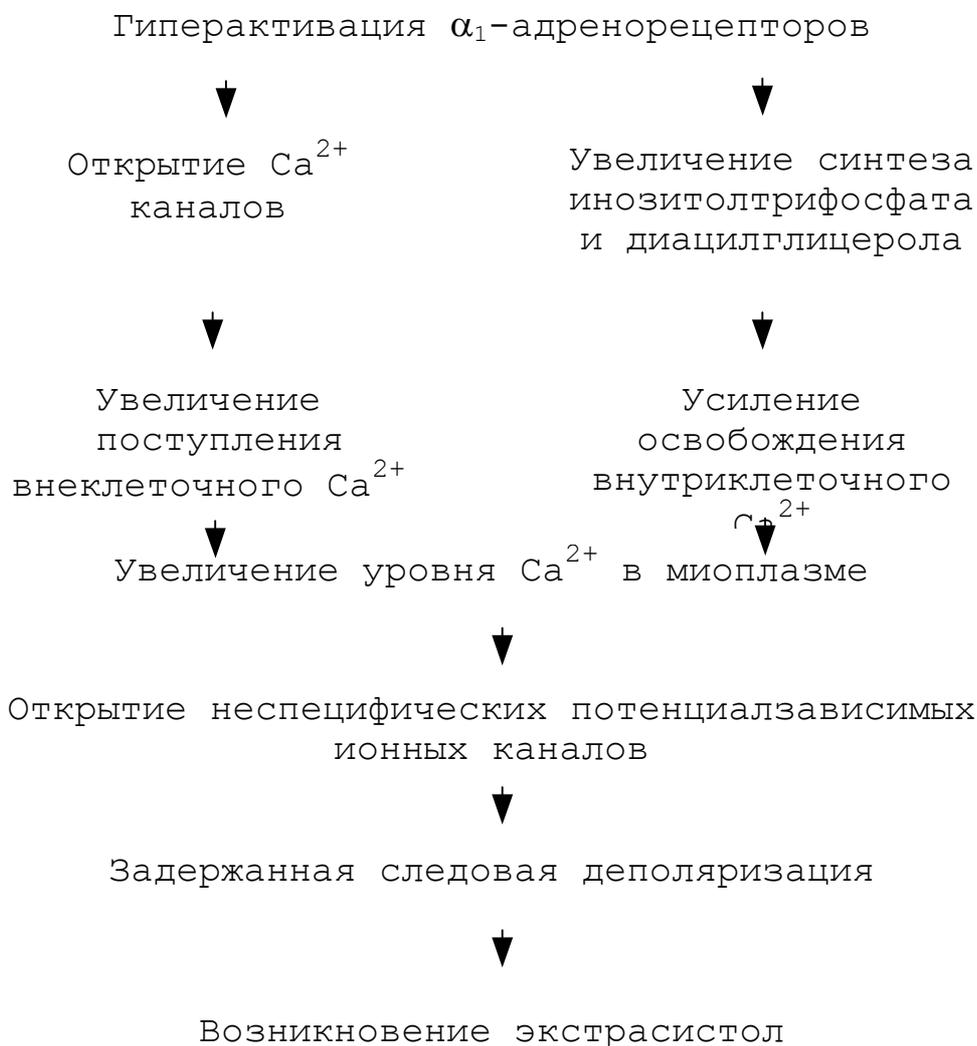
Все изложенное выше позволяет предположить, что нейрогуморальные факторы играют важную, если не ключевую, роль в аритмогенезе. Особо следует отметить, что по мнению многих исследователей, кардиотропные эффекты опиои-дов связаны именно с модуляцией

нейрогуморальных воздействий на миокард [117, 324, 421, 456, 458, 536, 779].

**Роль симпатической системы.** Общеизвестно, что аритмогенный эффект ишемии может быть в существенной степени ограничен или предотвращен с помощью введения адrenoблокаторов [229, 327, 722, 969, 974]. Следует сказать несколько слов о самих адренорецепторах (АР) в миокарде. Бета-адренорецепторы представлены в основном  $\beta_1$ -АР,  $\beta_2$ -АР составляют лишь 25% от общего количества  $\beta$ -АР в предсердиях, а в желудочках количество последних и вовсе незначительно [239, 328]. Особенно велика плотность  $\beta_2$ -АР в синусном узле [239, 328, 501]. С активацией  $\beta_1$ -АР связан инотропный эффект катехоламинов, а с  $\beta_2$ -АР -хронотропный эффект, поэтому эти АР называют "хронотропными  $\beta_2$ -адренорецепторами сердца" [239, 312]. Стимуляция  $\beta_1$ -АР приводит не только к увеличению амплитуды сокращений, но и к увеличению скорости сокращения и скорости релаксации сердца [239, 319]. Бета-адренорецепторы в миокарде расположены не только на сарколемме, но и пресинаптически на симпатических терминалях [239, 319]. Активация пресинаптических  $\beta$ -АР приводит к освобождению норадреналина из адренергических нервных окончаний и, соответственно, потенцирует симпатические эффекты на миокард [239, 316, 662, 889]. Альфа<sub>1</sub>-адренорецепторы в миокарде локализованы на постсинаптической мембране [319], в то время как,  $\alpha_2$ -АР расположены исключительно на симпатических постганглионарных волокнах [290, 319]. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР способствует увеличению амплитуды сокращений, но не влияет на скорость процесса сокращение-

расслабление [290,291]. Активация пресинаптических  $\alpha_2$ -АР ингибирует освобождение норадреналина из адренергических терминалей и, соответственно, ослабляет симпатическое влияние на сердце [376]. Альфа $_1$ -адренорецепторы сопряжены с каналами входа  $\text{Ca}^{2+}$ , активация которых приводит к повышению проницаемости сарколеммы для  $\text{Ca}^{2+}$  [318,319]. Кроме того стимуляция  $\alpha_1$ -АР приводит к активации фосфолипазы С, увеличению синтеза внутриклеточных мессенджеров - инозитолтрифосфата и диацилглицерола [319,683]. Полагают, что инозитолтрифосфат мобилизует  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо [319]. Диацилглицерол стимулирует фосфорилирование белков путем активации протеинкиназы С [319]. Результатом такого усиления фосфорилирования протеинов, по-видимому, является увеличение сродства миофибрил к ионам кальция [319,405]. Конечным итогом этого каскада метаболических процессов является увеличение поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в миоплазму и увеличение амплитуды сокращения миокарда без изменения скорости процесса сокращение-расслабление. Следует отметить, что  $\alpha_1$ -АР не сопряжены с аденилатциклазой и не оказывают влияние на уровень цАМФ [318,319]. Так как  $\alpha_1$ -АР сопряжены с транспортом  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, то блокада этих рецепторов в условиях реперфузии, когда имеет место избыточное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты, должно по логике вещей предупреждать реперфузионные аритмии. Действительно, этот эффект отмечен многими исследователями [292, 309, 564, 666, 862, 865, 921]. Антиаритмический эффект  $\alpha$ -адреноблокаторов авторы связывают с ограничением поступления ионов кальция в

кардиомиоциты [862, 865]. Ниже мы попытались схематически представить механизм аритмогенного эффекта избыточной стимуляции  $\alpha_1$ -АР :



Следует отметить, что хотя большая группа исследователей сходится во мнении о важной роли  $\alpha_1$ -АР в генезе реперфузионных аритмий [359, 862] и нарушений ритма, индуцированных катехоламинами [292], тем не менее эта точка зрения разделяется не всеми исследователями. Так, по данным F. T. Thandroyen и соавт. [921]  $\alpha_2$ -антагонист yohimbine более эффективно предупреждает аритмии, чем  $\alpha_1$ -антагонист prazosin, хотя логичнее

было бы ожидать обратную ситуацию. Это натолкнуло исследователей на предположение, что антиаритмический эффект  $\alpha$ -адреноблокаторов может быть следствием их неспецифической мембраностабилизирующей активности [921]. Действительно, было установлено, что многие антагонисты  $\alpha$ -АР обладают мембраностабилизирующими свойствами и, подобно блокаторам  $\text{Na}^+$ -каналов, уменьшают скорость деполяризации кардиомиоцитов (0-фаза потенциала действия) [392, 564]. Ситуация усложняется тем, что, как нами было установлено, внутривенное введение интактным крысам агониста  $\alpha_1$ -АР фенилэфрина (мезатон) не влияет на электрическую стабильность сердца (неопубликованные результаты), а по данным R. Verrier и соавт. [906] этот препарат даже увеличивает порог желудочковой фибрилляции. Результаты исследований M. V. Waxman и соавт. [960, 961] свидетельствуют, что фенилэфрин даже супрессирует желудочковую тахикардию. По мнению этих исследователей [960], антиаритмический эффект фенилэфрина связан с барорефлекторной стимуляцией n. vagus.

Таким образом, хотя  $\alpha_1$ -адренорецепторы, несомненно, принимают участие в аритмогенезе, реальный вклад активации  $\alpha_1$ -АР в патогенез различных нарушений сердечного ритма еще требует тщательного изучения. Не малую, а возможно и большую роль в патогенезе нарушений сердечного ритма играет активация  $\beta$ -адренорецепторов, связанных через G-белки с аденилатциклазой. Установлено, что увеличение содержания цАМФ предшествует возникновению ЖФ при экспериментальной коронароокклюзии [653, 654, 655, 758, 759]. Кроме того, факторы, способствующие повышению уровня цАМФ в миокарде (катехоламины, ингибиторы

фосфодиэстеразы, холерный токсин), увеличивают частоту возникновения ЖФ при ОИМ [529, 648, 653, 655, 758, 759]. Равным образом инфузия синтетического энзиморезистентного аналога цАМФ – дибутирил-цАМФ или добавление этого соединения в перфузат изолированного сердца также индуцировало фибрилляцию [653, 654, 655, 758]. При этом дибутирил-цАМФ существенно снижал порог желудочковой фибрилляции [653, 654, 655].

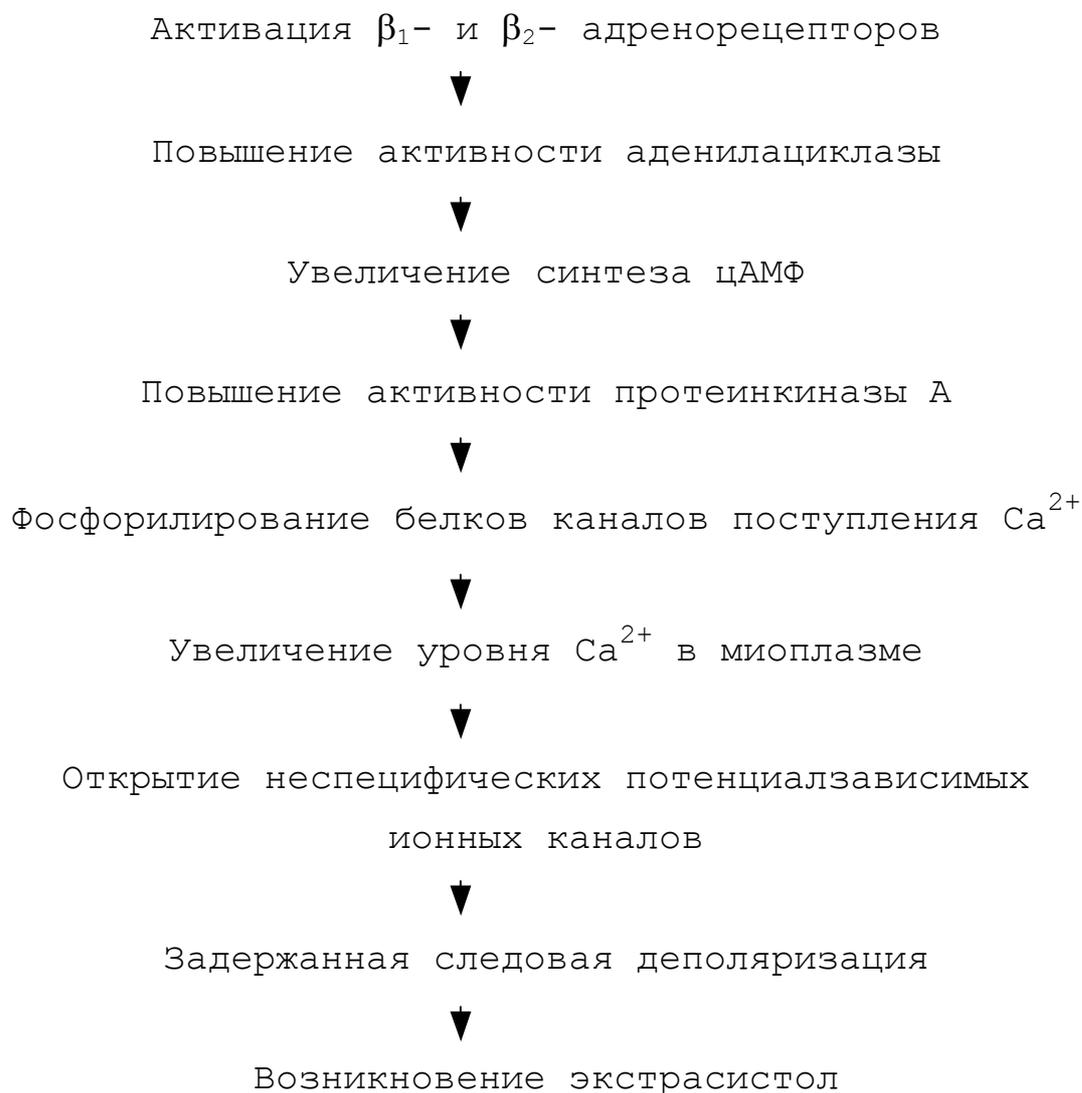
Эти данные позволили многим авторам считать, что увеличение содержания цАМФ в сердце может быть основным триггерным механизмом развития ЖФ или, по меньшей мере, ее важнейшим пусковым фактором [653, 655, 758, 759, 729]. Каков же механизм такого аритмогенного действия цАМФ? Очевидно, он включает активацию целого комплекса патологических процессов. Показана способность цАМФ и дибутирил-цАМФ индуцировать спонтанную осцилляцию мембранного потенциала, которая, по мнению авторов, связана с увеличением медленного тока кальция внутрь клеток [567, 568, 931] и может служить пусковым фактором возникновения фибрилляции. Эту точку зрения разделяют многие другие исследователи [149, 655, 729, 758]. Нами также было показано, что предварительная блокада Са-каналов L-типа верапамилом полностью предупреждает адреналовые аритмии (неопубликованные данные). Следовательно, поступление избыточного количества ионизированного кальция в клетку является тем триггерным механизмом, который обеспечивает нарушение электрической стабильности сердце. Какова же последовательность событий между аккумуляцией цАМФ и поступлением  $Ca^{2+}$  в миоплазму? Известно, что циклический АМФ является важным модулятором каналов кальция в сердце, который действует

через активацию протеинкиназы А с последующим фосфорилированием белков Са-канала или тесно ассоциирующего с этим каналом регуляторного белка [36].

Кроме того, известно, что цАМФ активирует фосфорилирование белков саркоплазматического ретикулума [574, 731, 930, 931]. Конечным результатом этой цепи событий является увеличение во время систолы скорости поступления в цитоплазму кардиомиоцита  $\text{Ca}^{2+}$  с одновременным увеличением скорости удаления  $\text{Ca}^{2+}$  из миоплазмы во внутриклеточное депо во время диастолы [574, 731, 930, 931]. Активация процессов транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивает не только положительный инотропный эффект, но и увеличивает скорость сокращения и расслабления сердца под действием агонистов  $\beta$ -АР. Однако избыточная продукция цАМФ, по-видимому, приводит к нарушению баланса между поступлением  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку и его выведением из клетки, в результате чего в цитоплазме кардиомиоцита аккумулируется избыточное количество ионизированного кальция. Следует обратить внимание и на тот факт, что работа Са-насоса требует больших затрат энергии и любое ограничение продукции АТФ и креатинфосфата, например, в условиях гипоксии с одновременным усилением адренергического влияния на миокард (как это имеет место при инфаркте миокарда или экспериментальной коронароокклюзии) неизбежно будет приводить к увеличению концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме.

Таким образом, как и в случае с  $\alpha$ -АР, стимуляция  $\beta$ -АР приводит к аккумуляции в цитоплазме кардиомиоцитов

$\text{Ca}^{2+}$ , выполняющего роль триггера в возникновении аритмий:



Справедливости ради следует отметить, что не все авторы связывают антиаритмический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов с ингибированием  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде. Имеются данные, что антиаритмический эффект пропранолола связан с ингибированием  $\beta$ -АР во фронтальной коре головного мозга [866, 867, 868]. Кроме того сообщают, что антиаритмический эффект антагонистов  $\beta$ -АР может быть результатом наличия у этих препаратов неспецифического мембраностабилизирующего эффекта,

аналогичного эффекту антиаритмиков I класса [284, 327, 562]. Однако общепринятой является точка зрения, что антиаритмический эффект бета-адреноблокаторов связан с ингибированием  $\beta$ -АР в миокарде и с ограничением поступления в кардиомиоциты  $\text{Ca}^{2+}$ .

Повышение уровня ионизированного кальция в миоплазме кардиомиоцитов приводит к появлению ранней и задержанной последеполяризации [457, 567, 568, 569, 634, 977]. Эти патологические процессы были первоначально обнаружены в клетках пейсмекерах, расположенных в синусном и атриовентрикулярном узлах, в волокнах Пуркинье [457, 634, 567, 568, 569, 977]. Однако в дальнейшем подобное явление было описано для культивируемых клеток сердца эмбриона цыпленка после воздействия гиперполяризующего тока [211]. Затем – для изолированных из сердца собаки волокон Пуркинье, на которые воздействовали *in vitro* строфантидином [567, 569].

Ранние последеполяризации представляют потенциалы действия, возникающие при реполяризации (фаза 3 потенциала действия). Задержанные последеполяризации (ЗПД) – это потенциалы действия, появляющиеся в конце реполяризации или после полной реполяризации (фаза 4) [634].

Причинами ранних последеполяризаций (РПД) являются: гипоксия, низкое рН, цезий, аконитин, антиаритмические препараты, увеличивающие длительность потенциала действия (соталол, N-acetylprocainamide, хинидин), агонист каналов кальция Bay K-8644, избыточное количество катехоламинов [380, 457, 547, 548, 977]. РПД появляются при замедлении ритма сердца и только при уменьшении потенциала покоя [634]. Ранние последеполяризации приводят к появлению

очагов эктопического автоматизма, которые подавляются блокаторами каналов кальция [548, 977], поэтому полагают, что основной причиной РПД является входящий ток  $\text{Ca}^{2+}$  через медленные потенциалзависимые каналы (каналы L-типа) [548, 977].

Задержанные последеполаризации (ЗПД) появляются в условиях увеличения внутриклеточного кальция  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , такие условия создаются при интоксикации сердечными гликозидами, катехоламинами, при увеличении концентрации внеклеточного кальция  $[\text{Ca}^{2+}]_o$ , при высокочастотной стимуляции [457, 420, 546, 977]. ЗПД супрессируются блокаторами каналов кальция [420, 977]. Все вышеперечисленные воздействия повышают  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в миоплазме. Например, оубаин или бескалийевый раствор ингибируют натрий-калиевый насос, что приводит к увеличению уровня внутриклеточного  $\text{Na}$ , а затем и к увеличению  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  по системе натрий-кальциевого обмена. В свою очередь повышение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  "запускает" освобождение эндогенного  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума [122, 634]. Увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  открывает неселективные потенциалозависимые ионные каналы, через которые могут проходить как ионы  $\text{Na}^+$ , так и ионы  $\text{K}^+$  [567, 569]. То, что в этом процессе важна роль освобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, доказывают эксперименты с кофеином. После предварительной обработки миокарда кофеином для истощения запасов  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме ЗПД исчезают [210]. Задержанные последеполаризации появляются не только при патологическом воздействии

на кардиомиоциты *in vitro*. Они были обнаружены в волокнах Пуркинье, выделенных из зоны ишемии через 24 часа после коронароокклюзии, без каких либо повреждающих воздействий на клетки проводящей системы *in vitro* [433].

Таким образом, в развитии аритмий по типу триггерного автоматизма принимают участие задержанные следовые потенциалы. Эти следовые потенциалы обусловлены тем, что при увеличении  $[Ca^{2+}]_i$  открываются потенциалозависимые неспецифические ионные каналы постсинаптического типа. Любые вещества или условия, способствующие увеличению  $[Ca^{2+}]_i$ : гипоксия, ишемия, сердечные гликозиды или катехоламины – усиливают следовые потенциалы, приводят к повышению вероятности запуска потенциала действия из эктопического фокуса и вызывают аритмии по типу эктопического автоматизма. Однако реальный вклад аритмий этого механизма в возникновение нарушений сердечного ритма у человека, по-видимому, не велик, так как антагонисты кальция, предупреждающие увеличение  $[Ca^{2+}]_i$ , по своей эффективности в клинической практике обычно уступают блокаторам натриевых каналов [153, 62].

Роль парасимпатической нервной системы. Если в вопросе о роли симпатической нервной системы в аритмогенезе все исследователи проявляют поразительное единодушие, то при анализе проблемы о роли вагуса в генезе нарушений сердечного ритма мнения авторов часто не совпадают. Повышение тонуса *n.vagus* при ишемии миокарда является общеизвестным фактом [651, 357, 174]. Однако физиологическое значение этого феномена до сих пор является предметом дискуссии. Повышение тонуса вагуса способствует появлению суправентрикулярной тахикардии

[186,39], замедлению внутрижелудочкового проведения, вплоть до возникновения А-V блокады [708]. По данным некоторых авторов, стимуляция n.vagus приводит к усилению эктопического автоматизма и появлению желудочковых экстрасистол [580]. Ацетилхолин вызывает эктопическую активность и re-entry в изолированном правом предсердии кролика [39]. Вместе с тем, все исследователи сходятся во мнении о том, что активация холинергического влияния на сердце уменьшает вероятность возникновения таких "злокачественных" аритмий, как желудочковая фибрилляция и желудочковая тахикардия [961, 984,186]. Раздражение вагуса способствует увеличению электрической стабильности сердца, что находит свое выражение в увеличении порога желудочковой фибрилляции [781,595,545]. Возможно, что существующие в литературе противоречия относительно роли n.vagus в регуляции электрической стабильности сердца связаны с тем, что вагосимпатический ствол содержит не только парасимпатические волокна, но и симпатические нервы и при его электрической стимуляции на сердце фактически действуют ацетилхолин и норадреналин [784,258,263]. Следует сказать несколько слов об экспериментах с введением агониста  $\alpha_1$ -адренорецепторов фенилэфрина, который на первый взгляд должен был бы вызывать аритмии. Между тем, по нашим данным (неопубликованные результаты) этот препарат не влияет на порог желудочковой фибрилляции, а по данным ряда авторов фенилэфрин даже увеличивает электрическую стабильность сердца [545,945]. По мнению этих авторов, защитный эффект  $\alpha$ -адреномиметика связан с барорефлекторным повышением тонуса n.vagus в ответ на

подъем артериального давления [781,545]. По мнению Р.В.Сорр и R.A. Gillis [357] существующие в литературе противоречия относительно парасимпатической регуляции электрической стабильности сердца в условиях ишемии миокарда связаны исключительно со временем, прошедшим от начала коронароокклюзии. В раннем периоде (первые 90 мин от момента прекращения коронарной циркуляции) нарушения сердечного ритма возникают главным образом по механизму re-entry и стимуляция в этот период вагуса или М-холинорецепторов приводит к прекращению желудочковых тахиаритмий [357]. В позднем периоде инфаркта миокарда (24 часа от момента начала коронароокклюзии) в генезе аритмий главную роль играет эктопический автоматизм и стимуляция n.vagus в этот период способствует увеличению частоты возникновения желудочковой экстрасистолии [357].

Каков же механизм вагусного увеличения электрической стабильности сердца? Защитный эффект оказывает не только электрическая стимуляция n.vagus, но и активация миокардиальных М-холинорецепторов [781]. Наиболее отчетливо "антиаритмическое действие" вагуса проявляется на фоне стимуляции симпатической нервной системы [781,595,36]. Это связано с тем, что основной холинергический нейротрансмиттер ацетилхолин на периферии выполняет роль антагониста катехоламинов. Стимуляция пресинаптических М-холинорецепторов, расположенных на симпатических терминалях, приводит к ограничению освобождения норадреналина [98,708,36]. Кроме того, М-холинорецепторы, подобно  $\beta$ -адренорецепторам, через G-белки сопряжены с аденилатциклазой на постсинаптической мембране [402,462]. Стимуляция этих холинорецепторов приводит к ингибированию

аденилатциклазы и снижению продукции цАМФ, а, значит, и к уменьшению адренергического влияния на миокард [402,462].

Важно отметить наличие в миокарде М-холинорецепторов, сопряженных с гуанилциклазой. Активация этих рецепторов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цГМФ [462,658]. Этот мессенджер является функциональным антагонистом цАМФ [462,658]. Установлено, что внесение в культуру кардиомиоцитов синтетического аналога цГМФ 8-бром-цГМФ, способного проникать сквозь клеточные мембраны и устойчивого к энзиматическому гидролизу, приводит к ингибированию кальций-зависимых медленных потенциалов действия [952,951]. Внутриклеточная микроинъекция цГМФ также приводит к блокаде Са-тока [300,951,952]. Предполагают, что цГМФ ингибирует Са-каналы путем стимуляции G-киназы, которая фосфорилирует белок, регулирующий Са-канал [951,952]. Однако по данным других исследователей, цГМФ активирует фосфодиэстеразу, что приводит к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и, как следствие, к уменьшению поступления  $Ca^{2+}$  в цитоплазму [424]. По мнению этих авторов, цГМФ ингибирует Са-каналы только в условиях активации синтеза цАМФ [424]. Таким образом, несмотря на некоторое расхождение во взглядах, обе группы исследователей единодушны в том, что цГМФ ингибирует Са-каналы.

Помимо этого, существуют М-холинорецепторы, сопряженные с  $K^+$ -селективными каналами [210,171,538,80,36]. Активация этих рецепторов приводит к утечке из кардиомиоцитов ионов калия и, как следствие, к увеличению потенциала покоя. Гиперполяризация в свою очередь приводит к закрытию  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа во всех клетках сердца, что

напоминает действие препаратов из группы антагонистов кальция, и блокаде Т-типа  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов в клетках проводящей системы сердца [210]. Предполагают, что именно кальциевые каналы Т-типа ответственны за эктопический автоматизм клеток Пуркинье [634,210]. Потенциал действия укорачивается, а величина потенциала покоя становится более электроотрицательной. Следовательно, активация каналов утечки калия приводит к снижению возбудимости клеток сердца и проводящей системы, уменьшению вероятности возникновения фокусов эктопического автоматизма [210,36]. Заметим, однако, что адреномиметики также способны увеличивать утечку  $\text{K}^+$  в кардиомиоцитах [80,357,174], но этот эффект катехоламинов не способствует увеличению электрической стабильности сердца. Существуют два возможных объяснения данному противоречию: во-первых, агонисты АР вызывают гипокалиемию [891,313] и снижение  $[\text{K}^+]_i$  в клетках рабочего миокарда, что само по себе способствует появлению желудочковой фибрилляции [492,481,448,26,372,654,757]; во-вторых, адреномиметики оказывают неоднозначный эффект на калиевую проницаемость клеток рабочего миокарда и специализированной проводящей системы. В сократительных кардиомиоцитах катехоламины стимулируют открытие  $\text{K}^+$ -каналов [569,929], а в узловых клетках уменьшают проницаемость клеточной мембраны к ионам калия в диапазоне диастолических потенциалов [568,929,80]. Такое угнетение  $\text{K}^+$ -тока в клетках проводящей системы ускоряет процесс медленной деполяризации и, следовательно, увеличивает частоту возникновения потенциалов действия в узловых клетках и частоту сердечных сокращений и, по-видимому, увеличивает

вероятность появления фокусов эктопического автоматизма в волокнах Пуркинье [80]. Ацетилхолин увеличивает пассивную калиевую проницаемость в проводящих сердечных миоцитах и тем самым вызывает элетрофизиологические эффекты, противоположные действию катехоламинов [80].

Таким образом, все эти эффекты вагуса, суммированные вместе, способствуют увеличению электрической стабильности сердца, а так как действие вагуса на сердце главным образом направлено на ограничение адренергического влияния на миокард, то и антиаритмический эффект стимуляции *n.vagus* наиболее ярко проявляется на фоне гиперактивации САС.

Подводя итог всему вышесказанному, следует еще раз отметить, что большая группа исследователей сходится во мнении о ведущей роли дисфункции вегетативной нервной системы в патогенезе аритмий. Вместе с тем ряд исследователей отрицает ключевую роль симпатической и парасимпатической нервной системы в аритмогенезе, отдавая предпочтение гуморальным факторам, под которыми они подразумевают не только те вещества, которые циркулируют в крови, но и биологически активные вещества, образующиеся в самом миокарде [369, 4, 267, 266, 876, 877]. Имеются клинические наблюдения и экспериментальные данные, подтверждающие подобную точку зрения [369, 266, 267, 876, 877]. Например, господствует мнение, что потенциалзависимые каналы  $Na$  в отличие от медленных потенциалзависимых каналов кальция не регулируются ни катехоламинами, ни ацетилхолином [211]. Между тем известно, что блокаторы  $Na$ -каналов по своей антиаритмической активности в клинической практике существенно превосходят антагонисты кальция или блокаторы

$\beta$ -адренорецепторов, а ингибиторы  $\alpha$ -АР еще не нашли своего применения в терапии аритмий [877,198,153,97]. Более того, имеется ряд работ, авторы которых показали, что антиаритмический эффект антагонистов  $\beta$ -АР может быть отчасти связан с их неспецифическим мембраностабилизирующим эффектом, который проявляется в способности этих препаратов блокировать быстрые Na-каналы [327,284,562]. Эта гипотеза хорошо согласуется с литературными данными о том, что антиаритмический эффект  $\beta$ -блокаторов проявляется в дозах, превышающих те дозы этих препаратов, которые достаточны для полной блокады периферических  $\beta$ -АР [327,357,865,284,562]. Антиаритмической активностью среди антагонистов  $\beta$ -АР обладают не только левовращающие изомеры, но и правовращающие изомеры, неспособные специфически взаимодействовать с  $\beta$ -АР [327,284,562]. В работе группы M.J.A.Walker показано, что желудочковые нарушения сердечного ритма одинаково часто возникают при коронароокклюзии у наркотизированных и ненаркотизированных крыс [369,368]. В ряде других публикаций показана более высокая чувствительность к аритмогенному эффекту лигирования коронарных артерий именно ненаркотизированных животных [360,632], что лишний раз подчеркивает важную роль стресса в аритмогенезе. Действительно, в одной из работ В.Lowen и соавт. показано, что у пациентов с желудочковой экстрасистолией психологический стресс достоверно увеличивает частоту возникновения преждевременных желудочковых сокращений [651]. Однако в том же исследовании показано, что различные воздействия, вызывающие рефлекторную стимуляцию

САС или вагуса, не провоцируют желудочковые аритмии у этих пациентов. Следует также упомянуть о тех работах, в которых показано, что декорткация, децеребрация, спинализация экспериментальных животных приводит к достоверному уменьшению вероятности возникновения желудочковых аритмий в ответ на коронароокклюзию [368,369]. В то же время инфузия адреналина и норадреналина этим животным в нетоксических дозировках никак не сказывается на аритмогенном эффекте острой ишемии миокарда [368,369].

Из представленных рассуждений следует, что имеется явное противоречие. Так, с одной стороны многочисленные работы свидетельствуют, что стресс и центральная нервная система играют важную роль в аритмогенезе, а с другой стороны не менее многочисленные публикации опровергают ключевую роль вегетативной нервной системы в генезе нарушений сердечного ритма.

**Роль гуморальных факторов.** Ключом к пониманию этих феноменов явилось предположение о важной роли гуморальных факторов в аритмогенезе, уровень которых изменяется при стрессе и регулируется центральной нервной системой [368,369]. К аритмогенным гуморальным факторам, по-видимому, следует отнести не только те биологические вещества, которые током крови доставляются в сердце, но и те соединения, которые могут образоваться в самой сердечной мышце. Спектр этих эндогенных "проаритмиков" очень широк и продолжает постоянно пополняться, поэтому в данном обзоре мы сознательно не касаемся тех соединений, роль которых в аритмогенезе еще недостаточно изучена. Это - фактор агрегации тромбоцитов, ангиотензин II и недавно открытый эндотелин. Остановимся

лишь на наиболее изученных эндогенных аритмогенных факторах.

Электролитный баланс. Прежде всего необходимо сказать несколько слов о роли нарушений электролитного баланса в аритмогенезе. В 1994 году A.S.Harris и соавт. [492] во время коронароокклюзии у собак наблюдал снижение калия в зоне ишемии. Эти исследователи предположили, что такое снижение может быть причиной желудочковой тахикардии. В этом же году L.Grumbach и соавт. сообщил [481], что спонтанную желудочковую фибрилляцию можно вызвать путем перфузии изолированного сердца кролика раствором с пониженным содержанием калия. Такая перфузия вызывает снижение уровня  $K^+$  в ткани миокарда [448]. Эти исследования были подтверждены многими другими исследователями [26, 372, 654] и в настоящее время гипокалиемическая перфузия используется в качестве стандартного методического подхода для моделирования аритмий на изолированном сердце. Такой аритмогенный фактор, как аконитин, вызывает утечку калия из миокарда [757, 618]. Адреномиметики индуцируют гипокалиемию [891, 313], а блокаторы  $\beta_2$ -АР нормализуют уровень калия в плазме крови, что может вносить определенный вклад в реализацию антиаритмических эффектов ингибиторов  $\beta$ -адренорецепторов [757, 313, 720, 438]. Интересно, что спонтанная или индуцированная желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция (ЖФ) также снижают миокардиальный уровень  $K^+$ , тем самым способствуя возникновению необратимой фибрилляции желудочков [618, 891].

Эти экспериментальные исследования были подтверждены клиническими наблюдениями у пациентов с острым инфарктом миокарда. В этих работах было убедительно показано, что

существует обратная корреляция между концентрацией в сыворотке крови ионов калия и вероятностью возникновения эпизодов ЖФ и ЖФ [561,307,721,878,719]. В случае желудочковой экстрасистолии у пациентов с острым инфарктом миокарда также удалось обнаружить взаимосвязь между гипокалиемией и частотой возникновения этого нарушения сердечного ритма [561,721,397]. Такая же зависимость существует между уровнем  $K^+$  в сыворотке крови и частотой преждевременных сокращений сердца у пациентов с артериальной гипертензией, получавших диуретики. Справедливости ради следует отметить, что не удалось выявить корреляции между уровнем ионов калия и желудочковой экстрасистолией у людей с нестабильной стенокардией или сердечной недостаточностью [561].

Подводя итог вышесказанному, следует рассмотреть электрофизиологические механизмы аритмогенного эффекта гипокалиемии. В условиях низкой концентрации внешнего  $K^+$  происходит увеличение утечки ионов калия из клетки, потенциал покоя становится более отрицательным, мембрана клетки гиперполяризуется [423], но не вследствие высокоэффективной работы  $Na^+,K^+$ -насоса, а как результат снижения  $[K^+]_i$ . Нехватка ионов калия приводит к снижению эффективности работы  $Na^+,K^+$ -АТФ-азы, задержке  $Na^+$  в цитоплазме, нарушению  $Na^+-Ca^{2+}$  обмена, увеличению скорости спонтанной деполяризации в узловых клетках [449] и, по-видимому, появлению этого процесса в волокнах Пуркинье *in vivo*. Как результат, увеличивается длительность потенциала действия (следствие замедления процессов реполяризации), увеличивается поступление  $Ca^{2+}$  в миоплазму кардиомиоцитов (что негативно сказывается на электрической стабильности сердца), увеличивается

частота сердечных сокращений, появляются фокусы эктопического автоматизма [423,449].

В последние годы появились работы, в которых проводится мысль о том, что  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  не являются единственными ионами, определяющими электрическую стабильность сердца. В некоторых исследованиях у больных острым инфарктом миокарда установлена обратная корреляция между уровнем  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови и вероятностью возникновения желудочковых аритмий [786,396]. Справедливости ради следует отметить, что подобную зависимость удалось выявить не всем исследователям [252,253]. При этом непосредственный аритмогенный эффект изолированного снижения уровня магния не установлен и связывается с сопутствующим дефицитом калия [688,525]. Представления о важной роли ионов магния в аритмогенезе сформировались на основе экспериментальных работ и клинических наблюдений, в которых показана высокая антиаритмическая активность экзогенного  $Mg^{2+}$ , особенно в отношении желудочковых аритмий [525].

В рамках настоящей диссертации невозможно обобщить и проанализировать роль всех обнаруженных в настоящее время факторов, имеющих прямое или косвенное отношение к аритмогенезу. В данном обзоре мы сознательно исключили из обсуждения те биологически активные соединения, роль которых в генезе нарушений сердечного ритма изучена недостаточно. Это прежде всего фактор активации тромбоцитов, ангиотензин II, эндотелин, лейкотриены.

Роль липидной триады и эйкозаноидов. В заключение данного раздела необходимо остановиться на гипотезе профессора Ф.З.Меерсона, которая сводится к реализации так называемой липидной триады повреждения биомембран, а

именно: активации липаз, фосфолипаз и перекисного окисления липидов [149]. Конечные продукты каждого из трех названных биохимических процессов способны индуцировать возникновение аритмий. С другой стороны, ингибиторы липидной триады обладают антиаритмической активностью [146, 149, 143, 358, 573, 989]. Таким образом, стрессорное повреждение липидного слоя клеточных мембран может выступать как фактор, нарушающий нормальную возбудимость, проводимость и автоматизм сердца [149, 358, 573, 976]. Комментируя гипотезу профессора Ф.З.Меерсона о липидной триаде, следует отметить, что свободно-радикальное окисление липидов сравнительно медленный процесс, между тем адренергическое нарушение электрической стабильности сердца наблюдается уже через 1-5 минут от начала стимуляции адренорецепторов, поэтому реальный вклад ПОЛ в механизм адренергических аритмий требует дальнейшего более критического анализа.

Другим важным следствием липидной триады является активация синтеза простагландинов (ПГ) в миокарде при ОИМ [354, 900]. Обычно этот процесс лимитирован доступностью субстрата - свободной арахидоновой кислоты, но в условиях активации липаз и фосфолипаз этот предшественник ПГ появляется в избытке.

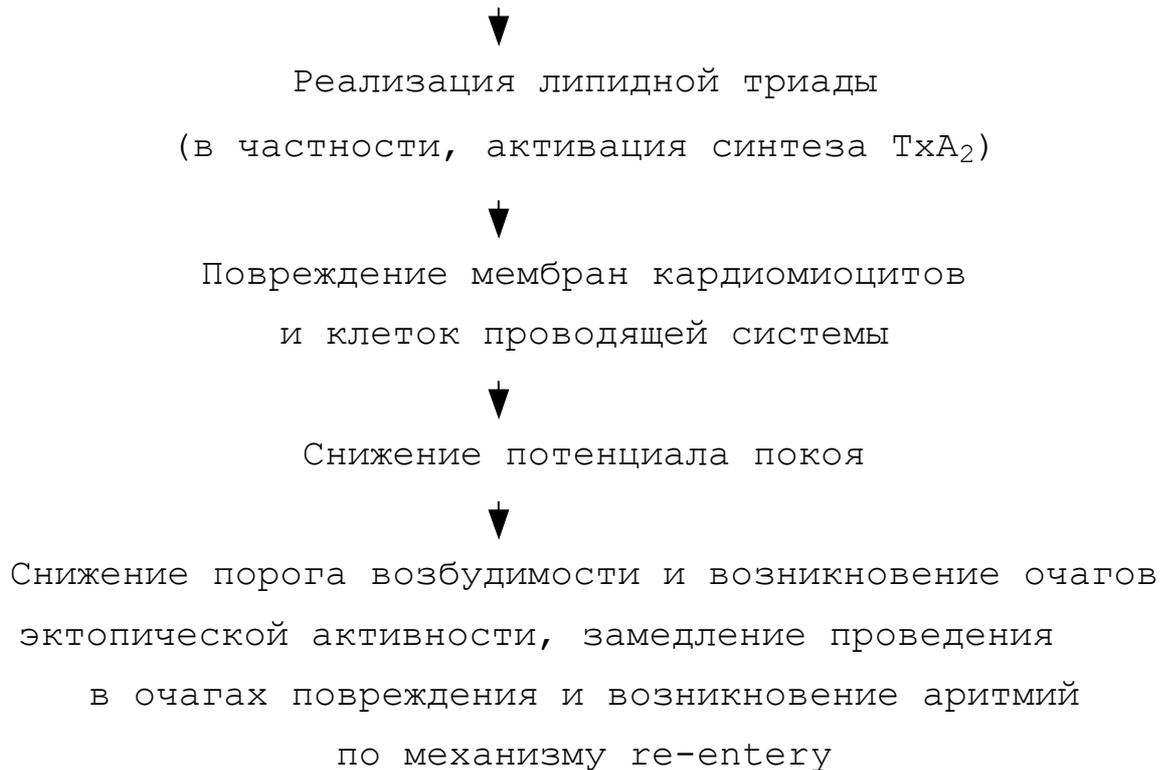
Особенно важную роль при этом играет простациклин (ПЦ) и тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ) [208, 271, 922]. По своему действию на коронарное кровообращение и влиянию на аритмогенез эти простаноиды являются функциональными антагонистами. Простациклин (ПЦ) в условиях коронароокклюзии увеличивает коронарный кровоток, предупреждает возникновение ЖФ, увеличивает выживаемость животных [271, 673, 880]. Тромбоксан  $A_2$ , напротив, вызывает

коронароспазм, агрегацию тромбоцитов, индуцирует нарушение желудочкового ритма при ОИМ [922]. Исходя из этого считается, что нарушение нормальных пропорций между содержанием в миокарде  $\text{TxA}_2$  и ПЦ является фактором, нарушающим электрическую стабильность миокарда [208, 354, 900].

При ОИМ в крови, оттекающей от миокарда, содержание  $\text{TxB}_2$  (стабильный метаболит  $\text{TxA}_2$ ) увеличивается в большей степени, чем концентрация 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$  (стабильный продукт метаболизма ПЦ), поэтому соотношение  $\text{TxB}_2/6\text{-кето-}\text{PGF}_{1\alpha}$  существенно увеличивается, что вносит свой вклад в возникновение аритмий после коронароокклюзии [208, 900]. Избыточная продукция  $\text{TxB}_2$  при ОИМ существенно уменьшается после введения ингибитора фосфолипаз мепакрина и антиоксидантов, что указывает на участие липидной триады в активации избыточного синтеза  $\text{TxB}_2$ .

Циклический АМФ может также выступать в роли индуктора липидной триады. Так, общеизвестна роль цАМФ в активации фосфолипазы  $A_2$  [163, 903]. В лаборатории Ф.З.Меерсона показано, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов пропранолоном предупреждает адренергическую активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердце при стрессе [149, 163], что дало основание для вывода о том, что адренергическая активация ПОЛ реализуется через систему  $\beta$ -адренорецептор - цАМФ [149].

Увеличение проницаемости клеточных мембран  
для ионов кальция и увеличение содержания  
внутриклеточного цАМФ



По мнению проф. Ф.З.Меерсона, липидная триада может быть не только триггером электрической нестабильности сердца, но и патогенетическим субстратом стрессорного повреждения сердца [149].

**Стрессорное повреждение сердца.** Стрессорное повреждение сердца (СПС) является наименее исследованной патологией сердечно-сосудистой системы. Впервые вопрос о стрессорном повреждении сердца поставил Н.Selye [831], позднее это повреждение получило название стрессорной кардиомиопатии [332,553]. Авторы двух последних публикаций, сопоставив морфологическую картину стрессорного повреждения сердца с повреждением миокарда под действием катехоламинов, пришли к заключению об адренергической природе стрессорного повреждения сердца. К сожалению, до 1977г не существовало объективных методов количественной оценки СПС. После публикации D.G.Miller и S.Mallov [689] наука получила простой и надежный метод

оценки СПС по аккумуляции в миокарде  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата. В работе В.В.Малышева и соавторов [124] было установлено, что многие факторы (пропранолол, ионол, гамма-оксимасляная кислота) способны в значительной мере предупреждать стрессорное повреждение сердца [124]. Однако ни одно из этих веществ не устраняло СПС полностью, поэтому следует согласиться с мнением Н. Selye о "плюрикаузальной" природе стрессорной кардиомиопатии [831]. Следует остановиться и на ряде других недостатков работы В.В.Малышева и савторов [124]. Так, использованный авторами гамма-оксибутират натрия не является селективным агонистом какого-то определенного типа рецепторов и в тоже время широко известен как снотворное средство и антигипоксанта, поэтому неясен механизм его защитного действия при СПС. Ионол авторы вводили в виде раствора подсолнечного масла за 5 дней до моделирования стресса. В тоже время хорошо известна кардиопротекторная, антиаритмическая активность полиненасыщенных жирных кислот [631], что не позволяет однозначно судить о механизме защитного действия ионола при стрессе. Казалось бы, об адренергической природе стрессорной кардиомиопатии убедительнее всего говорят эксперименты с пропранололом [124], но и здесь не все ясно, так как авторы использовали этот препарат в дозе 5 мг/кг, в которой, как известно из литературы, он помимо блокады  $\beta$ -АР оказывает выраженный мембраностабилизирующий эффект [405, 327].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что хотя адренергическая природа стрессорного повреждения сердца в настоящее время не вызывает сомнения, тем не менее многие стороны этого

патологического процесса еще остаются недостаточно изученными. Например, остается неясным взаимосвязь между стрессорным повреждением сердца и внезапной сердечной смертью. Недостаточно понятны эндогенные механизмы защиты сердца от стрессорных повреждений. Между тем еще Г.Селье обнаружил, что животные, подвергавшиеся предварительному воздействию стрессора, становятся устойчивыми к негативным воздействиям стресса на сердце [194]. Механизмам формирования подобной резистентности сердца к стрессу, названными Ф.З.Меерсоном "адаптационной защитой сердца", мы посвятим следующий раздел нашего обзора.

## 1.2. Понятие об адаптационной защите сердца и стресс-лимитирующих системах

Адаптационная защита сердца - это профилактика или ослабление различных по этиопатогенезу повреждений сердечно-сосудистой системы с помощью стимуляции эндогенных механизмов неспецифической резистентности организма или фармакологической имитации адаптивных процессов.

В нашей стране учение Г.Селье об адаптационной защите сердца получило развитие, благодаря работам профессора Ф.З.Меерсона, который постулировал существование так называемых стресс-лимитирующих систем (СЛС), которые он подразделил на две группы: центральные, к которым относятся ГАМК-ергическая, опиоидергическая, серотонинергическая и периферические, в число которых входят системы антиоксидантов, простагландинов, адениннуклеотидов [149]. Повышение активности центральных СЛС тормозит формирование инертно-возбужденных центров, индуцирующих аритмии [149]. Аналогичным образом стимуляция периферических СЛС ограничивает аритмогенные эффекты стресса, действуя главным образом на уровне сердца [149]. Отсутствие ЖФ у большинства больных с острым инфарктом миокарда, по мнению Ф.З.Меерсона, связано с активностью СЛС, а функциональная неполноценность СЛС может предопределять возникновение желудочковых аритмий [149].

В рамках настоящего обзора невозможно детально охарактеризовать все аспекты физиологии и патофизиологии СЛС, поэтому мы считаем возможным лишь коротко

остановиться на роли основных из них в патогенезе и предупреждении аритмий.

**Серотонинергическая система** - относится к центральным СЛС и ограничивает активность адренергических центров головного мозга [652]. Совместное введение в организм предшественника серотонина - триптофана, ингибитора окисления серотонина - фенелзина и блокатора синтеза этого нейротрансммиттера на периферии приводило к накоплению этого биологически активного амина в головном мозге [652]. Такое фармакологически детерминированное накопление серотонина в нервной ткани обеспечивало достоверное повышение порога ЖФ [652]. К аналогичному эффекту приводило введение в организм синтетического энзиморезистентного аналога серотонина [149].

**ГАМК-ергическая система.** В недавних исследованиях, выполненных в лаборатории Ф.З.Меерсона, было показано, что ограничение аритмий при ОИМ [148,149] может быть достигнуто путем активации ГАМК-ергической системы. В этих работах установлено, что адаптация к коротким иммобилизационным воздействиям сопровождалась достоверным повышением содержания ГАМК в полушариях головного мозга, активацией ключевого фермента биосинтеза ГАМК - глутаматдекарбоксилазы и при этом достоверно снижала частоту возникновения вентрикулярных аритмий и повышала порог ЖФ при ОИМ [148,149,150,212].

Вышеприведенные результаты, а также данные об антистрессорной активности одного из продуктов метаболизма ГОМК - гамма -оксимасляной кислоты [150,149], позволили авторам предположить, что активация ГАМК-ергической системы, наряду с активацией других СЛС у адаптированных животных, может

предупреждать возникновение желудочковая фибрилляция (ЖФ) при ОИМ. Действительно, введение активатора синтеза эндогенного ГАМК – вальпроата натрия уменьшало частоту возникновения фибрилляции сердца при острой ишемии и предупреждало снижение порога фибрилляции желудочков (ПФЖ) [148,149].

Таким образом, от состояния центральных СЛС во многом зависит возникновение или предупреждение фибрилляции сердца и других аритмий при ОИМ.

**Система простагландинов.** Примером СЛС, действующих преимущественно на уровне органов-мишеней, является система простагландинов. Роль этой системы весьма велика в предупреждении стрессорных аритмий, осложняющих острую ишемию сердца [631]. Так, в условиях бодрствования ОИМ приводила к гибели 81% подопытных крыс, главным образом от нарушений сердечного ритма [631]. У крыс же, находившихся на специальной диете с высоким содержанием предшественника простаноидов – арахидоновой кислоты, смертность от ОИМ снизилась в 5 раз, уменьшилась частота и длительность аритмий. При этом защитный эффект указанной диеты полностью отсутствовал у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов (ПГ) – индометацин [631].

Из изученных в настоящее время ПГ наибольшей антиаритмической активностью обладают: простациклин (ПЦ) и ПГЕ. Оба эти ПГ интенсивно синтезируются в сердечной мышце [84,271,673,880]. Простациклин, синтезирующийся в эндотелии капилляров сердца, ингибирует агрегацию тромбоцитов, увеличивает коронарный кровоток, уменьшает размер зоны ишемии и снижает смертность при экспериментальной коронароокклюзии [271,673,880]. При этом

ПЦ уменьшает количество желудочковых экстрасистол, частоту и длительность ЖФ, пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ) при ОИМ [271,673,880]. В исследованиях T.L.Au и соавт. [271,272] установлено, что введение экспериментальным животным ПГЕ уменьшало частоту желудочковой тахикардии (ЖТ) в два раза и полностью устраняло ЖФ при окклюзии коронарных сосудов. Простагландины группы E : (ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>) увеличивают коронарный кровоток без повышения утилизации кислорода [271,272,496, 673,880]. Очевидно, именно этот эффект обеспечивает уменьшение зоны некроза и снижение уровня креатинкиназы под действием ПГ группы E [84, 272,496]. Механизм антиаритмического действия ПГ в настоящее время изучен недостаточно. Возможно, их антиаритмическая активность связана со способностью ингибировать освобождение норадреналина из симпатических терминалей, иннервирующих сердце [149,581]. С антиадренергическим действием ПГЕ<sub>2</sub>, по-видимому, связано его свойство уменьшать содержание цАМФ в миокарде [41].

**Система антиоксидантов.** Другим представителем СЛС, преимущественно периферического действия, является система антиоксидантов. В экспериментах, выполненных в лаборатории профессора Ф.З.Меерсона, удалось показать, что умеренный дефицит основного естественного антиоксиданта альфа-токоферола сопровождается снижением порога ЖФ и увеличением частоты желудочковых аритмий при ОИМ [14]. Одновременно было продемонстрировано, что умеренный авитаминоз E приводит к увеличению содержания малонового диальдегида в сердечной мышце в 1,5 раза, что свидетельствует об активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14,149].

Об аритмогенном действии продуктов ПОЛ свидетельствуют и другие многочисленные исследования, выполненные в той же лаборатории. Так, установлено, что внесение перекиси водорода в перфузионный раствор ведет к активации свободнорадикального окисления липидов в изолированном правом предсердии и возникновению нарушений сердечного ритма [14,149]. Предварительное введение антиоксиданта ионола в значительной мере предупреждает аритмии, индуцированные коронароокклюзией и реперфузией, а так же ингибирует стресс-индуцированное снижение ПФЖ [146,149].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет предполагать, что состояние как центральных, так и периферических СЛС в высокой степени предопределяет возникновение или, напротив, отсутствие аритмий при острой ишемии миокарда, а также наличие или отсутствие стрессорных повреждений сердца.

Вместе с тем неопровержимых доказательств существования СЛС получено не было. На наш взгляд, таким бесспорным аргументом в пользу наличия в организме СЛС могли послужить только эксперименты с использованием ингибиторов синтеза стресс-лимитирующих соединений или блокаторов специфических рецепторов. Если бы такие антагонисты СЛС оказались способны предупредить или устранить кардиопротекторный эффект адаптации, только в этом случае последние сомнения в существовании СЛС отпали бы. К сожалению, подобные исследования Ф.З.Меерсоном не были выполнены.

За пределами внимания исследователей остался вопрос о механизме взаимодействия СЛС со стресс-реализующими системами (СРС). Нет пока ясности в вопросе о том, как взаимодействуют СЛС между собой. Имеющиеся данные пока

не позволяют сказать с определенностью, какая из СЛС играет ключевую роль и определяет согласованную работу всех СЛС.

По нашему мнению на роль такого "дирижера оркестра", состоящего из СЛС, может претендовать эндогенная опиоидергичекая система. Какие у нас есть основания для этого предположения? Необходимо выделить четыре момента. Во-первых, известно что уровень опиоидных пептидов (ОП) увеличен у стрессированных и адаптированных животных [107, 100, 102, 635]. Во-вторых, некоторые опиоиды обладают антистрессорной и кардопротекторной активностью [99, 103, 104, 105]. В-третьих, лиганды опиатных рецепторов (ОР) проявляют высокую кардиоваскулярную активность [303, 416, 421, 454, 621]. В-четвертых, ОП являются нейромодуляторами и регулируют секрецию практически всех нейротрансмиттеров и гормонов [2, 103, 104, 105, 728, 912, 937, ].

Ниже мы более подробно остановимся на всех этих эффектах опиоидных пептидов.

### 1.3. Основные сведения об опиоидных пептидах и опиатных рецепторах

#### 1.3.1. Общие представления о типах и функциях опиатных рецепторов

Открытие эндогенной системы опиоидных нейропептидов связано с изучением стресс-индуцированной анальгезии [22,659], а также с работами, в которых была показана возможность уменьшать боль с помощью некоторых опиоидных пептидов [240,706].

Второй отправной точкой к изучению эндогенной опиатоподобной системы послужили факты, проанализированные позже в работе E.Way [954] : все соединения с опиоидной активностью имеют, как правило, сходное химическое строение и обладают присущей рецепторным лигандам стереоизомерной специфичностью фармакологических эффектов.

Особенно активно начали прогнозировать существование в организме опиатоподобных субстанций после открытия в мозге мест стереоспецифической рецепции меченного морфина [464,747,854,915]. Результаты этих работ вызвали вопрос о филогенетически детерминированном присутствии в организме лиганда морфиновых рецепторов, поскольку опиатсвязывающие структуры были обнаружены у всех позвоночных, начиная с примитивной рыбы-ведьмы до человека [749], в том числе и у животных, никогда не имевших контактов с наркотическими веществами. Безусловно, что рецепторы, как звенья сложной функциональной системы, сформировались в процессе эволюции не для взаимодействия с растительными алкалоидами или синтетическими аналогами морфина. По

всем признакам, в организме должен был иметься эндогенный лиганд опиатных рецепторов. Этому гипотетическому лиганду, наличие которого было постулировано вышеперечисленными публикациями, E.Simon et al. [854] предложили дать название "эндорфин", что должно было означать - "эндогенный морфин".

Прямым доказательством существования эндогенных веществ с опиатоподобным действием послужили работы шведских ученых L. Terenius, A.Wahlstrom [918,919], показавших, что связывание меченных опиатов специфическими рецепторами заметно угнеталось при добавлении экстрагированных термостабильных фракций мозга с молекулярной массой 1000 дальтон.

В чистом виде опиоидные нейропептиды были выделены и идентифицированы в это же время [723]. Полученные соединения оказались пентапептидами, отличающимися по одной С-концевой аминокислоте: Tyr-Gli-Gli-Phe-Met, Tyr-Gli-Gli-Phe-Met-Leu. Эти соединения не только проявляли лигандную активность в реакциях радиорецепторного тестирования опиатов, но, подобно морфину, угнетали сокращения гладких мышц подвздошной кишки морской свинки и семявыносящего протока мыши при их электростимуляции. Поскольку выделены эти вещества были из ткани мозга, им дали название "энкефалины".

Как выяснилось в дальнейшем, энкефалины не были единственными морфиномиметическими лигандами. Вскоре из гипофиза удалось выделить полипептидную молекулу с опиоидными свойствами, состоящую из 31 аминокислоты [365] и названную  $\beta$ -эндорфином. Оказалось, что последовательность аминокислот  $\beta$ -эндорфина входила в состав  $\beta$ -липотропина, открытого еще в 1964 г [638]. В

свою очередь, ряд фрагментов  $\beta$ -эндорфина также обладал опиатоподобными эффектами. Так, в составе молекулы  $\beta$ -эндорфина были обнаружены уже упоминавшийся выше метионин-энкефалин,  $\alpha$ -эндорфин - олигопептид 61-76 и  $\gamma$ -эндорфин - пептид 61-77 [483]. В 1979 году A. Goldstein и соавт. выделил еще один эндогенный опиоидный пептид (ОП) - динорфин А(1-13), являющийся, по мнению авторов, эндогенным лигандом  $\kappa$ -опиатных рецепторов (ОР).

Из огромного числа работ, посвященных анализу распределения опиоидных пептидов в органах и тканях, а также локализации их в субклеточных структурах пептидергических нейронов, можно сделать ряд общих выводов:

1. Распределение опиоидных пептидов в основных чертах совпадает с топографией опиатных рецепторов. Так, высокий уровень иммунореактивных опиоидов определяется в спинном мозге [533, 818], в гипоталамусе [542, 797], лимбической системе [541, 852], стриопаллидарной области [393, 760]. Указанные совпадения подтверждают гипотезы о существенной роли опиоидных нейропептидов в функционировании соответствующих отделов мозга.

2. Существуют определенные вариации в распределении опиоидных пептидов в структурах мозга. Например, содержание  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе, среднем мозге, перегородке в 4-5 раз выше, чем энкефалинов [797]. В коре головного мозга, полосатом теле, гиппокампе энкефалины, наоборот, преобладают, а в аденогипофизе опиоидные пептиды почти в основном представлены эндорфинами. Эти данные, как и аналогичные работы ряда других исследователей [393, 959], указывали на имеющуюся, по-

видимому, функциональную дифференцировку опиоидных нейропептидов.

3. Присутствие опиоидных нейропептидов в тканях обусловлено, в основном, их наличием в нервных элементах соответствующих органов [515,843]. В экспериментах с иммунофлуоресцентным выявлением опиоидных пептидов было показано, что тела нейронов начинают интенсивно флуоресцировать после их обработки колхицином [516], который, как известно, блокирует аксональный транспорт нейроплазмы. Подобные сообщения утвердили исследователей в мысли, что эндогенные опиатоподобные вещества образуются, по-видимому, в телах нейронов и затем транспортируются по аксонам к эффекторам. Указанные предпосылки обусловили и название этой группы соединений - "опиоидные нейропептиды".

4. Обнаружение в гипофизе молекул пептидов, в состав которых входили  $\beta$ -липотропин, АКТГ,  $\beta$ -эндорфин, энкефалин и еще ряд фрагментов с опиоидной активностью [399,476], позволило предположить в качестве механизма биосинтеза опиоидных пептидов в организме посттрансляционный процессинг крупномолекулярных предшественников до физиологически активных компонентов и начать интенсивно изучать эту сторону вопроса.

5. Высокая концентрация опиатных рецепторов и опиоидных нейропептидов в гипофизе [682,799], называемым образно "эндокринным мозгом", равно как и наличие их в других железах внутренней секреции [321,472,539,845,869], позволили с достаточной долей уверенности предполагать участие опиоидной системы в процессах гормональной регуляции гомеостаза. Позднее это было доказано в целом ряде публикаций, которым мы уделим внимание ниже.

Излишне говорить, что расшифровка строения опиоидных нейропептидов, проводимая в ряде лабораторий, преследовала не только чисто академические цели. В подобного рода исследованиях ясно прослеживалось стремление к тому, чтобы через познание химической структуры и свойств физиологически активных пептидов реально подойти к направленному поиску веществ, специализированных в отношении регуляции определенных функций организма.

В настоящее время уже созданы пептиды с усиленной анальгетической активностью [17,74,792], антиульцерозными свойствами [37,205], иммуномодуляторы [764], аналоги с повышенной резистентностью к энзиматической деградации за счет замещения глицина на D-аланин, или другие D-аминокислоты [364] во втором звене олигопептидной цепи.

В процессе исследования структуры энкефалинов и эндорфинов был обнаружен феномен "специализации" различных участков пептидной молекулы. Так, например, для связывания лиганда с опиатным рецептором необходимо присутствие в молекуле пептида левовращающего тирозина в первом положении [690]. Наличие же в молекуле энкефалинов D-фениланина замедляло их метаболизм и открывало перспективы по созданию анальгетиков, лишенных побочного действия, присущего известным обезболивающим средствам. Развитие этой линии исследований привело к созданию пептидов, которые были во много раз активнее морфина по своим анальгетическим свойствам при экзогенном введении [240,470]. При этом было замечено, что наряду с антиноцицептивными свойствами почти все опиоидные пептиды способны индуцировать еще множество не менее важных физиологических эффектов, основными из которых

были влияние на сердечно-сосудистую систему [139,832,990], дыхание [702], желудочно-кишечный тракт [205], эндокринную систему [246, 321, 680, 870], процессы высшей нервной деятельности [587,674,968] и проч.

Подробнее речь о всех этих свойствах лигандов опиатных рецепторов пойдет ниже. Здесь же следует остановиться на тех сложностях и противоречивых пунктах проблемы, которые заметно сдерживают пока широкое внедрение пептидных аналогов в биологическую и медицинскую практику.

Одним из основных аргументов против прикладного использования опиоидных нейропептидов представлялся поначалу низкий показатель их проникновения через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Однако, некоторые данные последних лет позволяют считать ГЭБ не решающим и практически преодолимым препятствием [8]. Основанием для подобного заявления могли послужить сведения о достаточно высокой проницаемости ГЭБ для некоторых пептидов [870], об эффективности ничтожно малых доз пептидных регуляторов при их внутримозговом введении [832], о наличии центральных эффектов при периферическом введении опиоидов [447,792,932] и о возможности проникновения циркулирующих пептидов в мозг через сосудистое сплетение и ликвор, или через портальную систему гипофиза [870], а также наличие специализированных образований с повышенной проницаемостью ГЭБ в области третьего и четвертого желудочков, так называемых циркумвентрикулярных органов [738]. Наиболее изученными из этих органов являются : *anterioventral hypothalamus*, *subfornical organ*, локализованные в области третьего желудочка, и *area postrema*, расположенная в районе четвертого желудочка

По мнению некоторых авторов, центральные эффекты циркулирующих в крови опиоидных пептидов, ангиотензина II и эндотелина связаны с активацией специфических рецепторов этих пептидов в циркумвентрикулярных органах [454]. Существует и точка зрения о возможности проникновения энкефалинов с периферии в мозг лишь при значительном повышении их концентрации в крови [129]. Однако есть работы, авторам которых удалось синтезировать аналоги энкефалинов и бета-эндорфина с повышенной гидрофобностью и соответственно с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера [739].

Сложность возможного использования пептидных препаратов путем введения их в организм животных и человека связана и с относительно быстрым их распадом под влиянием эндопептидаз. Так, метаболический период полужизни мет-энкефалина составляет всего 3,9 мин [477],  $\beta$ -эндорфин исчезает из плазмы крови биэкспоненциально с начальной быстрой фазой распределения ( $T_{1/2} = 2,6 \pm 0,5$  мин) и последующей относительно медленной фазой исчезновения ( $T_{1/2} = 6,2 \pm 1,6$  час) при скорости клиренса  $2,1 \pm 0,9$  мл/мин/кг [385].

В плане преодоления данного препятствия просматриваются два пути. Первый - это повышение энзимоустойчивости вводимых аналогов [157,261]. Вторым путем, способным содействовать практическому применению опиоидных нейропептидов, является детальное исследование и последующее использование в прикладных целях более поздних или отсроченных эффектов пептидных лигандов опиоидных рецепторов [4].

Вместе с тем вопросы о механизмах запаздывающих проявлений действия пептидов, равно как и о природе

полифункциональности их влияний, остаются открытыми. В этом смысле заслуживает внимания концепция о модуляторном характере функционирования пептидергических систем, когда нейропептиды выступают лишь в роли индукторов изменения функционального состояния клеточных популяций [207,208]. При этом опиоиды могут как бы включать активацию различных физиологических систем [390], обуславливая дальнейшее длительное детерминирование уровней нейрональной возбудимости [22].

Достаточно сложным для интерпретации представляются неоднозначные фармакологические эффекты опиоидных пептидов в зависимости от типа анестезии и способа введения [460], применяемой дозы используемого лиганда и исходного состояния организма.

Трудным для объяснения выглядит факт необычной параболической зависимости эффекта от дозы вводимого препарата [151,179,465,535]: после достижения наиболее эффективной дозы (плато кривой "доза-эффект") с дальнейшим ее увеличением наблюдается снижение амплитуды физиологического ответа.

В рамки традиционных взглядов на механизмы действия биологически активных веществ поначалу трудно было уложить зависимость эффектов, вызываемых регуляторными пептидами, от исходного состояния организма. При этом конечный результат пептидергического воздействия был наиболее выраженным при отклонении организма от нормы, а также мог измениться вплоть до полярного значения [3,23]. Этими причинами можно, по-видимому, частично объяснить неоднозначность результатов фармакологического действия опиоидных пептидов в зависимости от функционального состояния исследуемой биологической системы.

Резюмируя сказанное, следует отметить, что изучение системы опиоидных нейропептидов происходит настолько динамично, что сложно подводить какие-либо итоги.

Опиатные рецепторы - это липопротеидные комплексы с молекулярной массой 150 000 дальтон, локализованные преимущественно на цитоплазматических мембранах клеток-мишеней, сопряженные с G-белками и обладающие способностью обратимо связывать опиаты, опиоидные пептиды и другие специфические лиганды, опосредуя их физиологические эффекты [145].

Присутствие белкового компонента в составе ОР подтверждается разрушением последнего под влиянием трипсина и химотрипсина, а наличие липидного фрагмента доказывается кальцийзависимой инактивацией лигандно-рецепторного взаимодействия при добавлении фосфолипазы А [547].

Выделение ОР в растворимом состоянии [298, 856] позволило подтвердить приведенные выше данные, полученные в экспериментах по стереоспецифическому связыванию меченных опиатных лигандов. Интересно отметить что ОР разных тканей не отличались друг от друга по физико-химической структуре и биохимическим свойствам, на них не оказывали влияние РНК-аза, ДНК-аза, нейраминидаза и почти всегда они солюбилизировались с мембранной аденилциклазой. Концентрация рецепторов в мембране, согласно результатам вышеприведенных исследований, составляет около 1 пмоль/г растворимого белка. Заметим, однако, что концентрация активных ОР на поверхности мембран может значительно изменяться под влиянием самых различных воздействий [170]. Например, в работе Krumius S.A., et al. было показано, что после

геморрагического шока снижается количество ОР в миокарде [603].

Непременным компонентом липопротеидного комплекса в ОР считается и кислый гликолипид - цереброзид-сульфат [92], который обеспечивает контакт опиоидных пептидов с мембраной.

Роль активной химической группировки в составе ОР играют сульфгидрильные группы, которые обеспечивают обратимое связывание с рецептором опиатов и опиоидных пептидов [498].

По топографии и плотности опиатных рецепторов в различных отделах ЦНС можно косвенно судить о роли эндогенных опиоидов в процессах нервной деятельности. Так, обнаружение достаточно большого числа мест связывания опиатов в спинном мозге [269, 611], особенно в желатинозной субстанции и задних рогах, подтверждало участие опиоидов в модуляции проведения ноцицептивной информации. Нахождение опиатных рецепторов в стволе мозга, гипоталамусе и стриатуме [747], лимбической системе [611, 747] указывало на возможное вовлечение эндогенных опиоидов в формирование и внешнее выражение эмоциональной окраски болевых ощущений. Эти же данные можно использовать для аргументации гипотез о более широком предназначении опиоидной системы, нежели просто участие в механизмах эндогенной антиноцицепции. Ведь функции исследованных отделов ЦНС не ограничиваются только реализацией болевых рефлексов. Так, общеизвестно, что гипоталамус является важнейшим центром вегетативных функций, а в стволовой части мозга локализованы основные жизненно важные центры (дыхания, гемодинамики и др.). В подтверждение высказанной мысли можно привести также

факты идентификации опиатных рецепторов в структурах мозга, не имеющих определяющего отношения к болевым рефлексам [512,855]. Достаточно основательно сведения по данному вопросу обобщены в обзоре В.М.Булаева [24], из которого следует, что большая плотность ОР отмечается в структурах мозга, ответственных за воспроизведение и восприятие болевых ощущений. Важно отметить наличие ОР в железах внутренней секреции [321,473,539,682,799,847,869] и миокарде [603, 972]. Более того, по данным J. Burnie et al (1981) плотность опиатных рецепторов в ткани сердца приближается к плотности ОР в мозговой ткани.

Показано, что на клеточном уровне ОР могут располагаться на пре- и постсинаптических мембранах нейронов [503], а также внутриклеточно в микросомальной и митохондриальной фракциях мозга [503], на внутренней поверхности мембран периферических аксонов нервных клеток [893], в хромаффинных гранулах надпочечников, в субклеточных фракциях структурных элементов кишечной стенки [459].

Интересными, с нашей точки зрения, являются факты, приведенные в работе Л.А.Громова и С.В.Криворотова (1991). Эти авторы показали, что ОР в нейронах виноградной улитки находятся не только на наружной, но и на внутренней поверхности клеточной мембраны, более того, сродство "внутренних" ОР к ОП в 100-1000 раз выше, чем у "наружных" рецепторов.

Вместе с тем сформировалось уже достаточно устойчивое мнение о пресинаптической локализации ОР [197,536,972]. Большая группа исследователей сходится во мнении о том, что активация этих рецепторов приводит к

ограничению освобождения нейротрансмиттеров из окончаний аксонов [197,536].

Пресинаптические ОР через G-белки связаны с ионными каналами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{K}^+$  [341,660]. Активация этих рецепторов приводит к ограничению поступления ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в окончания аксонов и увеличению  $\text{K}^+$  - проницаемости мембран. Логическим следствием этих процессов является гиперполяризация мембран нейронов и ограничение освобождения нейротрансмиттеров из терминалей аксонов [197,341,660].

Таким образом, пресинаптическая локализация ОР обеспечивает нейромодуляторную активность опиоидов.

Обнаружение ОР на серотонинергических терминалях [740] и в дофаминергических нейронах [760], изменения характеристик никотинчувствительных холинорецепторов при введении опиатных агонистов [608] и факты взаимодействия моноаминергических и опиатергических нейрональных систем [25,556] подтверждают мнение о функциональной взаимосвязи этих регуляторных комплексов.

К настоящему времени для опиоидов продемонстрировано по меньшей мере 5 основных субпопуляций ОР [337,339]:

а)  $\mu$ -ОР, наибольшим сродством к которым обладают морфин и  $\beta$ -эндорфин, DAGO, DALDA.

б)  $\delta$ -ОР, лигандами которых являются в основном энкефалины, особенно DSLET, DTLET, DPDPE.

в)  $\kappa$ -ОР, наиболее селективно реагирующие с динорфином, нео-эндорфином и кетоциклазоцином, U-50,488H, спирадолином

г)  $\epsilon$ -ОР, которые наиболее чувствительны к  $\beta$ -эндорфину,

д)  $\sigma$ -ОР, акцептирующие аллил-норметазоцин, DuP 734. В ткани головного мозга представлены все вышеперечисленные типы опиатных рецепторов. Сложнее обстоит дело с сердечнососудистой системой. Так, например, по данным P. Illes et al. (1987) в артериях отсутствуют  $\mu$ -ОР. В изолированных артериях энкефалины и этилкетозиклазоцин подавляют вазоконстрикцию, вызванную стимуляцией симпатических нервов, но не экзогенным норадреналином, что является убедительным доказательством их пресинаптической локализации. Артерии существенно различаются по рецепторной специфичности, например, в хвостовой артерии крысы находятся исключительно  $\epsilon$ -ОР, jejunal arteria содержит нервные терминалы только с  $\delta$ -ОР, ileocealic arteria -  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР [536]. Весьма близкие данные были получены при изучении типовой специфичности ОР сердца. По данным [536,603], в сердце преобладают  $\kappa$ - и  $\delta$ -ОР. Хотя в отдельных работах было показано существование  $\mu$ -ОР в предсердиях, однако некоторые исследователи отвергают существование  $\mu$ -ОР в сердце [536,603]. В работе R. Weitzell et al. (1984) показано существование в сердечной ткани как  $\mu$ -ОР, так и  $\delta$ -ОР, однако эта группа исследователей отмечает, что плотность  $\delta$ -ОР существенно превышает плотность  $\mu$ -ОР, что эти ОР расположены непосредственно на цитоплазматической мембране кардиомиоцитов и их активация с помощью D-Ala<sup>2</sup>-Leu-enkephaline (DALE) приводит к увеличению амплитуды сокращений спонтанно сокращающихся кардиомиоцитов эмбриона цыпленка. Амплитуда сокращения увеличивается параллельно увеличению концентрации цАМФ и активности АЦ. Под

действием DALE или лей-энкефалин увеличивается поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{+}$ -influx) на 39% через усиление Na - Ca обмена и активацию медленных Ca-каналов. Лей-энкефалин увеличивает содержание одного из внутриклеточных мессенджеров инозитолтрифосфата в кардиомиоцитах в 4 раза. Эффекты DALE и лей-энкефалин осуществлялись через ОР, так как налоксон полностью блокировал все вышеперечисленные эффекты энкефалинов.

Однако в литературе преобладает мнение, что кардиальные ОР расположены пресинаптически на симпатических и парасимпатических терминалях в периферических органах и тканях, включая сердце. Функциональное назначение этих рецепторов сводится к ограничению освобождения из нервных окончаний в миокарде норадреналина [536] и ацетилхолина. Очевидно, именно пресинаптическим расположением ОР объясняется тот факт, что в опытах на изолированном сердце ОП ингибируют хронотропные и инотропные эффекты, вызванные стимуляцией симпатических нервов и n.vagus и в то же время не влияют на эффекты норадреналина и ацетилхолина [972]. Более того, по данным P. Illes et al. (1987), кардиотропные эффекты ОП удается обнаружить в экспериментах на изолированном сердце только при стимуляции симпатических и парасимпатических нервов, осуществляющих иннервацию миокарда. Эти рецепторы функционально и физиологически активны и под действием экстремальных факторов на организм их плотность может изменяться. Например, в работе S.A. Krumius et al (1985) показано, что содержание ОР в миокарде существенно уменьшается после геморрагии.

Существует, однако, перекрестная активность ОП в отношении рецепторов. Так, лей-энкефалин, являясь

преимущественным лигандом  $\delta$ -ОР, также способен связываться с  $\mu$ - и  $\kappa$ -ОР [361], а  $\beta$ -эндорфин может выступать в качестве агониста  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\epsilon$ -ОР.

Каждый из подтипов ОР имеет более или менее определенную функциональную специализацию. Имеются данные о том, что  $\mu$ -ОР в ЦНС опосредуют анальгетические эффекты опиатных лигандов, а  $\delta$ -ОР участвуют в основном в регуляции эмоционального поведения и висцеральных проявлений [875]. Агонисты  $\mu$ -ОР ингибируют перистальтику кишечника, а  $\delta$ -ОР принимают участие в генезе центральных судорог [872, 935]. Влияние агонистов на  $\mu$ -ОР может вызвать, кроме анальгезии, угнетение дыхания, брадикардию, миоз, гипокинез; через  $\kappa$ -ОР опосредуется, помимо того, седативный эффект, а через  $\sigma$ -ОР - мидриаз и тахикардия [670].

Дифференцировка опиатных рецепторов в отношении выполняемых функций подтверждалась и различным распределением  $\mu$ -ОР и  $\delta$ -ОР по областям мозга [465]. При этом для  $\mu$ -ОР более характерным было нахождение в зонах мозга, регулирующих сенсорные функции, в том числе и болевой рефлекс, а локализация  $\delta$ -ОР в лимбических структурах согласуется с данными об участии их в генезе и модуляции эпилептиформной готовности нейронов [52, 93, 935].

Одновременно рядом исследователей выдвигается гипотеза, объясняющая неоднозначные эффекты опиатных лигандов их связыванием с топографически близкими, аллостерически связанными, но различными по аффинности участками одной и той же рецепторной молекулы [401, 752].

Постоянно растущее количество вновь открываемых эндогенных опиоидных пептидов и их синтетических аналогов позволяет предполагать в недалеком будущем нахождение большого числа новых субпопуляций ОР. В качестве подтверждения этого положения можно привести экспериментальные данные, полученные группой G. Pasternak (1981). Этим исследователям удалось показать, что существует две субпопуляции ОР :  $\mu_1$ -ОР с высоким сродством к морфину и энкефалинам и  $\mu_2$ -ОР с низким сродством к морфину. Встречаются также публикации о способности ОР, например,  $\beta$ -эндорфина взаимодействовать с неопиатными рецепторами [498]. Установлено, в частности, что один из метаболитов  $\beta$ -эндорфина - дезтирозил- $\gamma$ -эндорфин не обладает сродством к опиатным рецепторам, тем не менее обладает высокой биологической активностью [713].

Известно, что основными внутриклеточными мессенджерами действия биологически активных веществ являются ионы кальция, диацилглицерол, инозитолтрифосфат, система циклических нуклеотидов, которые передают сигнал с рецепторов на регуляторные ферменты [197]. Опиоидные рецепторы могут опосредовать воздействия специфических лигандов на активность этих систем. В качестве примера укажем на способность опиоидных пептидов и других опиатных агонистов ингибировать активность аденилатциклазы (АЦ) и снижать уровень цАМФ в культуре клеток нейробластомы [340, 861]. По данным В. Attali et al. (1989),  $\kappa$ -агонисты способны ингибировать базальную и форсколин-стимулируемую активность АЦ. Авторы считают, что этот эффект опиоидов

опосредован через G-белки. Налоксон же и другие антагонисты ОР, наоборот, повышали концентрацию внутриклеточного цАМФ [442]. В экспериментах на животных с коронароокклюзией нами было установлено, что предварительное введение синтетического аналога лей-энкефалина даларгина предупреждает индуцированное острой ишемией миокарда увеличение уровня цАМФ и вызывает подъем содержания цГМФ [134,676].

Высказывается и точка зрения о том, что сигнал с ОР вначале индуцирует повышение уровня цГМФ и ионов кальция в клетке, активирует фосфодиэстеразу и лишь вторично вызывает торможение активности АЦ [693]. Однако в настоящее время наиболее распространено мнение, что основной точкой приложения в действии ОП на клетку являются  $Ca^{2+}$ -каналы и  $K^{+}$ -каналы [197,341,660]. Так, при опиатергическом подавлении входа  $Ca^{2+}$  в терминаль нейрона наблюдалась блокада выхода соответствующего нейромедиатора [341]. На нейронах кишечника было показано, что мет-энкефалин и лей-энкефалин увеличивают выходящий  $K^{+}$ -ток посредством G-белков.

Опиоидные пептиды вызывают торможение спонтанной активности нейронов, которое связано с гиперполяризацией мембран этих нейронов. Гиперполяризация является результатом увеличения  $K^{+}$ -проницаемости мембран нейронов, но не результатом увеличения тока ионов  $Cl^{-}$  [660], как это установлено для агонистов ГАМК-рецепторов [197]. Связь ОР с  $K^{+}$ -каналами опосредуется через G-белки [660]. В процессе исследования эффекта опиоидов на потенциалы действия в телах нейронов и освобождение ацетилхолина в синапсах было показано, что агонисты  $\mu$ -ОР

гиперполяризовали мембрану и тормозили выход ацетилхолина за счет увеличения  $K^+$  -проводимости [660], тогда как аналогичное повышение порога возбудимости нейрональной мембраны и блокада выброса ацетилхолина, опосредованные  $K$ -ОР, были связаны с прямым подавлением входа ионов кальция в терминаль [341].

Лиганды опиатных рецепторов ОР - это пептидные и непептидные агонисты и антагонисты ОР.

В отношении же лигандов ОР алколоидного строения (морфин и его производные, бензоморфин и др.) существует обширная литература, так как эти вещества целенаправленно выделялись или синтезировались для лечебных и иных целей, после чего подвергались тщательному изучению. Эта группа соединений интересна для нас тем, что в нее входят синтетические антагонисты ОР, необходимые для идентификации и изучения свойств последних. В настоящее время созданы агонисты  $K$ -ОР (кетоциклазоцин, бремазоцин, U-50,488, спирадолин и др.) [670], селективный антагонист  $\mu_1$ -ОР- налоксазон [741].

Группа пептидных опиоидов широко представлена в организме как млекопитающих, так и других видов животных, включая моллюсков [883] и земноводных [626]. В настоящее время расшифрована первичная структура  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -эндорфинов [483,642],  $\alpha$ -нео-эндорфина [565], динорфина [463], энкефалинов [531]. Подборка данных о структуре содержащихся в организме энкефалинов и энкефалиноподобных пептидов приведена в обзоре J.Miller [691].

Считают, что опиоидные пептиды возникают путем ограниченного протеолиза по меньшей мере трех

биосинтетических предшественников [521]: проопиомеланокортин (основные представители этой группы - АКТГ,  $\beta$ -эндорфин), проэнкефалин А (мет-энкефалин, лей-энкефалин, пептиды Е, ВАМ-22Р, ВАМ-20Р, ВАМ-12Р) и проэнкефалин В (динорфин 1-17) и  $\alpha$ -нео-эндорфин.

Содержание опиоидных пептидов в тканях определяется активностью, а также региональной и субклеточной локализацией метаболизирующих энзимов. В плазме крови человека имеется две формы энкефалиндеградирующих аминопептидаз, две формы дипептидилдиаминопептидазы и дипептидилкарбоксипептидазы [943]. Подобные же ферменты присутствуют в ликворе [497], в сосудистой стенке [738], в ткани мозга [293]. Наряду с пептидазами в биотрансформации опиоидов принимают участие энзимы, сульфатирующие и ацетилирующие фрагменты нейропептидов [475]. Наиболее чувствительной к действию пептидаз считают связь "Tyr<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup>-" [293]. Этим во многом можно объяснить относительно высокую стабильность синтетических аналогов, в которых Gly<sup>2</sup>- замещен на Ala<sup>2</sup>- [748] или Pro<sup>2</sup>- [364].

### 1.3.2. Нейромодуляторные функции опиоидных пептидов

Можно с достаточной долей уверенности утверждать, что в механизме действия опиоидных пептидов на функцию нервных клеток немаловажное значение имеет их взаимодействие с различными медиаторными системами. Так, мет-энкефалин способен уменьшать высвобождение ацетилхолина из срезов коры, а лей-энкефалин - из полосатого тела мозга крыс [596]. Локальное введение  $\beta$ -эндорфина в перегородку мозга уменьшало скорость оборота ацетилхолина в гиппокампе [699]. Мет-энкефалин при микроионофоретическом введении тормозил вызываемое ацетилхолином усиление частоты разрядов в нейронах синего пятна у крыс [486]. Есть данные о торможении выхода ацетилхолина из пресинаптических симпатических терминалей подвздошной кишки под влиянием эндогенных опиоидов, которые выделяются при электростимуляции нерва [775, 957].

Отмечено свойство энкефалинов подавлять высвобождение норадреналина из нервных окончаний в затылочной области коры головного мозга у крыс [911] и из нервных элементов спинного мозга [958]. Общеизвестно, что больше половины норадренергических терминалей в головном мозге являются аксонами нейронов, тела которых расположены в locus coeruleus ствола мозга. Поэтому, на наш взгляд, особо пристального внимания заслуживают работы, посвященные влиянию ОП на нейроны в locus coeruleus. Установлено, что это ядро содержит не только норадренергические, но и энкефалинергические нейроны. Морфин снижает спонтанную активность нейронов голубого пятна [601]. Опиаты и опиоидные пептиды вызывают

гиперполяризацию нейронов locus coeruleus в экспериментах *in vitro*.

Налоксон в большинстве случаев устранял влияние энкефалинов и эндорфинов на высвобождение норадреналина и ацетилхолина, что говорит о вовлечении в процессы специфических ОР. Примечательно и то, что влияние пептидов на адрено- и холинергические синапсы более выраженным было при электростимуляции, тогда как изменений спонтанного выхода норадреналина и ацетилхолина в присутствии опиоидов обнаружить не удалось [504].

В литературе имеются описания ОР, локализованных на дофаминергических нейронах стриарной и мезолимбических структур мозга [287,760]. Предполагается, что эти рецепторы могут играть модулирующую роль в процессах пресинаптического торможения дофаминергических процессов. Локализация ОР в мозге в значительной мере совпадает с распределением дофаминергических терминалей [747]. Там же отмечена высокая концентрация энкефалинов [541,760]. Опиоидные пептиды стимулировали синтез ДОФА [182], ингибировали связывание дофамина [445] и налоксонзависимо ускоряли оборот последнего [386].

Ускорение оборота дофамина под влиянием опиоидов роднит их с нейролептиками, для которых этот эффект является характерным [726]. Имеются данные и противоположного свойства, то есть о тормозном влиянии опиоидов на выброс дофамина из терминалей [882].

Анальгетический эффект вводимых в мозг морфина и D-Лей<sup>5</sup>-энкефалина усиливался при одновременной инъекции серотонина или блокаде обратного захвата последнего и ослабевал в условиях предварительного введения резерпина [628]. Фармакологическое разрушение

серотонинсодержащих нейронов в околосинаптическом сером веществе заметно ослабляло интенсивность опиатной анальгезии [375]. Учитывая данные о высокой концентрации энкефалинов [852] и ОР [607] в околосинаптической зоне мозга, а также отдельные сообщения о совместной локализации серотонина и энкефалинов в одних и тех же нейронах [702], несложно предположить наличие функциональной взаимосвязи серотонина и опиатергической систем. На это же указывают факты ускорения синтеза и метаболизма серотонина при введении крысам энкефалинов [257], а также обратного захвата 5-окситриптамина (5-ОТ) *in vitro* при внесении в культуру нейробластов лей-энкефалина.

В работе М.Намон *et al.* [488a] было показано, что ОП увеличивают освобождение 5-ОТ из нервных терминалей, что, по мнению автора, обеспечивает анальгетический эффект ОП. Имеется также информация о том, что центральная серотонинергическая система обеспечивает не только анальгетические, но и висцеральные эффекты ОП. Так, установлено, что внутримозговое или периферическое введение блокатора 5-ОТ - рецепторов метисергида устраняет эффекты морфина на моторику кишечника. Повреждение центральных серотонинергических нейронов с помощью внутримозгового введения дигидрокситриптамина приводило к тому, что энкефалины при введении в боковой желудочек вместо брадикардии вызывали тахикардию.

В ряде исследований было показано [488a], что не только ОП влияют на серотонинсодержащие нейроны, но и серотонинергические препараты оказывают существенный эффект на уровень ОП в плазме крови. Через 150 мин после

внутривенного введения добровольцам предшественника 5-ОТ - 5-окситриптофана происходило достоверное увеличение содержания в плазме крови  $\beta$ -эндорфина и  $\beta$ -липотропного гормона ( $\beta$ -ЛТГ). Прием per os флуоксетина, блокатора реаптейка 5-ОТ, тоже приводил к увеличению концентрации этих пептидов в крови. Введение methysergide (блокатора рецепторов 5-ОТ) предупреждало подъем уровня  $\beta$ -эндорфина и  $\beta$ -ЛТГ.

Заслуживают внимания и экспериментальные доказательства взаимодействия опиоидергической и гистаминергической систем, которым, на наш взгляд, в настоящее время уделяется незаслуженно мало внимания. Впервые убедительные доказательства влияния опиатов на высвобождение гистамина были получены W. Feldberg и W.D.M.Paton в 1951 г [415a]. Эти исследователи показали, что морфин увеличивает освобождение гистамина из изолированной перфузированной мышцы, а также увеличивает концентрацию гистамина в плазме крови после внутривенного введения. Освобождение гистамина из тучных клеток может вносить определенный вклад в гипотензивный эффект морфина через 5 - 10 мин после внутривенного введения.

В литературе имеются сообщения об участии ГАМК в реализации эффектов опиоидных нейропептидов [700,833]. Так, введение  $\beta$ -эндорфина в хвостатое ядро сопровождалось уменьшением оборота ГАМК, при этом названная величина возрастала в бледном шаре и не менялась в черном веществе [700]. Синтетический аналог энкефалинов - DAGO увеличивал у крыс секрецию гормона роста. Этот эффект DAGO полностью блокировался не только налоксоном, но и ГАМК-антагонистами : бикикулином и

пикротоксином [572]. В работе Н.Н.Sapru et al. [817a], G.E. Sander et al. [815] были получены убедительные доказательства роли центральных ГАМК-ергических нейронов в кардиоваскулярных эффектах ОП.

Интересными, с нашей точки зрения, являются факты взаимодействия и взаимного влияния опиоидергической системы с рядом других регуляторных пептидов и, прежде всего, с ангиотензином II и субстанцией Р.

Установлено, что введение налоксона блокирует центральный прессорный эффект ангиотензина II [895]. Однократная инъекция налоксона предупреждает повышение АД после 70% констрикции почечной артерии у собак. Этот эффект налоксона, по-видимому, не связан с блокадой  $\mu$ -ОР, так как морфин не влиял на подъем АД и увеличение активности ренина после констрикции почечной артерии.

Роль субстанции Р в нейротрансмиссии ноцицептивной информации на уровне спинного мозга хорошо известна, достаточно сослаться на известные обзоры Т.М. Jessel [551a, 551b]. В настоящее время большая группа исследователей [205] сходится во мнении о том, что опиоиды ингибируют освобождение субстанции Р из терминалей первичных сенсорных нейронов на уровне спинного мозга и тем самым обеспечивают блокаду ноцицептивной информации и анальгезию.

Наконец, в недавно опубликованной работе Scoto G.M. et al., [847a] убедительно показано, что морфин и синтетический аналог энкефалинов FK33-824 предотвращали развитие повреждений желудка, вызванных иммобилизационно-холодовым стрессом. Антиульцерозная активность морфина и FK33-824 связана с активацией биосинтеза простагландинов,

так как предварительное введение индометацина полностью блокирует защитный эффект опиоидов.

Принципиально важным с точки зрения координации функций организма представляется взаимодействие опиоидных нейропептидов не только с медиаторными, но и с основными гормональными системами регуляции гомеостаза. Обнаружение пептидных регуляторов как в нервной ткани, так и в железистых клетках инкретных органов говорит в пользу концепции о наличии единой нейроэндокринной регулирующей системы [745], согласно которой взаимодействие нервной и эндокринной систем происходит не только по общеизвестным нервнопроводниковым путям, но и за счет выделения из нейронов в системную циркуляцию опиоидов и других пептидов.

Ниже мы рассмотрим взаимосвязи опиоидных нейропептидов с гормональными системами, которые традиционно считаются стрессорными.

### 1.3.3. *Нейроэндокринные эффекты опиоидных пептидов.*

Как известно, инициирующим механизмом стресс-реакции является активация симпатико-адреналовой системы (САС). Взаимодействия опиоидных пептидов с медиаторным звеном этой системы были только что рассмотрены. Логично предположить, что взаимодействие САС и эндогенной опиоидной системы распространяется и на хромаффинную ткань адреналовых желез, где отмечено высокое содержание энкефалинов [440, 468, 558, 845] и ОР [394, 633]. Чаще наличие опиоидов выявлялось в адреноцитах [645] или в сети нервных волокон, иннервирующих адреналинсодержащие клетки, реже - в норадреноцитах. В надпочечниках обнаружены все типы ОР:  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ - и  $\sigma$ -ОР. По способности вытеснять эторфин из связи с ОР из мембран надпочечников ОП располагаются следующим образом:  $\beta$ -эндорфин > динорфин (1-17) > динорфин (1-13) > [Arg<sup>6</sup>, Phe<sup>7</sup>]-мет-энкефалин > мет-энкефалин > лей-энкефалин. [394] Встречаются данные о внутриклеточной локализации ОР непосредственно на мембранах хромаффинных везикул [869]. Эти факты указывают на весьма вероятное участие энкефалинов в регуляции медуллярных процессов, особенно тех, которые имеют адреналовую "окраску" и связаны с возникновением тревоги.

Вполне вероятно, что пептидно-гуморальный путь регуляции мозгового вещества надпочечников является эволюционно более древним, чем нервно-проводниковый, поскольку денервация адреналовых желез или курсовое введение резерпина одновременно со снижением в надпочечниках (НП) уровня катехоламинов (КА) вызывали заметное увеличение количества энкефалинов

[33, 425, 610]. Аналогичный эффект оказывал резерпин в культуре хромаффинных клеток. Резерпин увеличивал активность карбоксипептидазы, осуществляющей синтез мет-энкефалина. Установлено, что резерпин увеличивал сродство карбоксипептидазы к субстрату, но не влиял на ее биосинтез. В регуляции уровня энкефалинов в супраренальных железах может принимать участие цАМФ, так как специфический активатор аденилатциклазы - форсколин увеличивал содержание мет-энкефалина *in vitro* в клетках мозгового вещества в 2 раза после 72 ч инкубации. Этот эффект цАМФ, по-видимому, связан с ингибированием энкефалиназ, так как форсколин не влияет на активность карбоксипептидазы.

Энкефалины депонируются в хромаффинных гранулах надпочечников и секретируются совместно с КА. Секрецию энкефалинов и катехоламинов из НП стимулирует ацетилхолин [947]. Установлено, что в культуре хромаффинных клеток НП никотин вызывает одновременную секрецию КА, мет-энкефалина, лей-энкефалина и высокомолекулярных предшественников энкефалинов [799].

Обнаружение энкефалиноподобных пептидов в холинергическом чревном нерве, иннервирующем надпочечники [509], позволяет думать, что этот нерв может модулировать секрецию катехоламинов (КА) через ОР, локализованные на хромаффинных клетках. В экспериментах на изолированных клетках мозгового вещества надпочечников было показано, что опиоидные пептиды налоксонзависимым образом ингибируют стимулирующее действие ацетилхолина на высвобождение КА [301, 812].

Энкефалины подавляют секрецию НА из периферических нервных окончаний, а также освобождение ацетилхолина в

симпатических ганглиях. Бета-эндорфин при внутривенном введении не оказывал подобного эффекта [937]. Показано, что у собак, анестезированных пентобарбиталом, внутривенное введение морфина полностью предупреждало увеличение уровня адреналина в крови и в значительной степени супрессировало увеличение норадреналина в ответ на лапаротомию [898]. Однако не все аспекты этой проблемы остаются достаточно ясными. Так, например, установлено [869], что *in vitro* активация ОР, ассоциированных с хромоаффинными гранулами, вызывает освобождение КА. Налоксон полностью предотвращает этот эффект. Приведенные данные делают достаточно убедительной гипотезу о способности энкефалинов, выделяясь из холинергических нервов, подавлять секрецию КА мозговым слоем надпочечников [988]. Блокада опиатных рецепторов приводит к увеличению уровня норадреналина в плазме крови, что позволило авторам предположить способность эндогенных ОП ограничивать освобождение норадреналина.

Вместе с тем, в литературе имеются сведения о стимулирующем действии опиоидных пептидов на активность САС. Так, при введении их крысам внутрь мозговых желудочков или в передний гипоталамус наблюдалось повышение уровня адреналина и норадреналина в плазме крови [314, 751]. Интрацистернальная инъекция  $\beta$ -эндорфина ведет к увеличению содержания катехоламинов в крови [937]. Однако чрезвычайно высокая лабильность секреции и метаболизма КА не позволяет, на наш взгляд, по содержанию их в плазме адекватно оценить эффект от введения опиоидов или иных воздействий на базальную активность САС. Возможных артефактов можно, по-видимому, избежать, если использовать для решения

указанных задач определение суммарной экскреции КА с мочой за фиксированный промежуток времени. Подобные работы, посвященные влиянию опиоидов на активность САС, являются единичными. В то же время, используя подобный методический подход, нам удалось показать ингибирующее действие энкефалинов на выделение КА [2,103]. Особое внимание следует обратить еще на один аспект взаимодействия опиоидной и симпато-адреналовой систем, связанный со способностью КА стимулировать освобождение опиоидных нейропептидов в кровь [295] и подавлять энзиматическую деградацию последних [323].

Принимая во внимание все сказанное, можно предположить, что эндогенная опиоидная система может выступать в качестве механизма, лимитирующего активность САС. С другой стороны, функции самой эндорфин-энкефалиновой системы, возможно, тесно сопряжены с уровнем секреции адреналовых соединений.

Согласно одной из гипотез, кора надпочечников может являться мишенью для ингибирующего действия энкефалинов мозгового слоя [783]. В ряде исследований было показано, что опиоидные пептиды подавляют биосинтез стероидов в коре надпочечников. Так, снижение уровня кортизола в крови наблюдалось после внутривенных инфузий  $\beta$ -эндорфина [780,912] или энкефалинов [377,382,478,892]. Морфин также снижал уровень кортизола у здоровых добровольцев [446]. Ингибирующий эффект физиологических доз опиоидных пептидов на продукцию кортикостерона и минералкортикоидов был отмечен и в экспериментах *in vitro* [63,896].

С приведенными данными согласуются и результаты работ по оценке влияния налоксоновой блокады ОР на уровне

стероидогенеза. Введение налоксона здоровым добровольцам и экспериментальным животным стимулировало освобождение кортизола [387,478, 479,701,850], что указывало на существование тонической опиатергической суспензии синтеза глюкокортикоидов. По некоторым сведениям, указанные эффекты эндогенных опиоидов могли опосредоваться норадренергическим механизмом [479]. В экспериментах на изолированных надпочечниках *in vitro* установлено, что введение в среду инкубации налоксона усиливает секрецию кортикостерона изолированными НП. Более того, налоксон потенцирует АКТГ-стимулируемую секрецию кортикостерона НП *in vitro*.

В опытах на животных были продемонстрированы ингибирующие эффекты от введения природных энкефалинов и их стабильных аналогов на физиологический уровень кортикостерона [63,82,165].

В свою очередь, кортикостероиды могут специфически тормозить образование опиоидных нейропептидов [251,494].

Данные экспериментов [400,469,850] согласуются с клиническими наблюдениями об усилении продукции глюкокортикоидов в ответ на блокаду ОР налоксоном.

Вместе с тем, в литературе встречаются сведения иного характера. Так, в ряде работ показано, что опиоидные нейропептиды обладают стимулирующим действием на секрецию глюкокортикоидов и минералкортикоидов [202,780], как при введении в организм [201,202,419,491], так и на изолированных культурах клеток [452,860]. Нами было установлено, что реакция эндокринных желез во многом определяется исходным состоянием экспериментальных животных. Так, например, синтетический аналог лей-энкефалина даларгин стимулирует секрецию АКТГ и кортизола

у интактных животных, но ингибирует секрецию гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у стрессированных животных. Обычно мет-энкефалин и лей-энкефалин, согласно литературным данным, действуют на уровень глюкокортикоидов идентично, однако Gibson A., et al. [451] показал, что при эфирном стрессе у мышей мет-энкефалин увеличивает уровень кортикостерона в сыворотке крови, а лей-энкефалин, напротив, снижает.

Встречаются также публикации об отсутствии заметных влияний опиоидов на стероидогенез [469, 578, 955], о противоположном действии различных дозировок одного и того же пептида и о разнонаправленности опиатергических эффектов в отношении секреции глюко- и минералкортикоидов [485, 780]. В одной из наших работ было показано неоднозначное влияние энкефалинов на секрецию ряда стрессорных гормонов [104].

Таким образом, взаимоотношения опиоидных пептидов и основных гормонов коры надпочечников не представляются на сегодня достаточно ясными, что обусловлено, по-видимому, различиями в дозировках, способах введения препаратов, методах индикации, которыми пользовались разные авторы. В литературе пока еще не представлены должным образом результаты изучения указанных явлений в условиях физиологического и патологического стресса, а также при адаптации.

Принимая во внимание известные факты об общности происхождения АКТГ и некоторых опиоидных пептидов из единого предшественника - проопиомеланокортина [399, 476], синхронные колебания уровней  $\beta$ -эндорфина и АКТГ при действии кортикотропин-рилизинг-фактора [791] и после гипофиз- или адреналэктомии [384, 643], высокую

концентрацию энкефалинов в воротной вене гипофиза [330], наличие ОР и опиоидных нейропептидов в гипофизе [503,585], а также вышепредставленные сведения о взаимосвязях опиоидов с инкреторными функциями надпочечников, необходимо обсудить возможную роль опиоидной системы в модуляции гипофизарных влияний на эндокринную регуляцию гомеостаза.

Большая группа исследователей сходится во мнении о супрессирующем характере влияния опиатных лигандов на секрецию АКТГ. В их работах отмечалось, что введение опиоидов здоровым добровольцам приводило к снижению уровня АКТГ в крови [390, 892,912], такой же эффект давало внутривенное введение мет-энкефалина и  $\beta$ -эндорфина [912] здоровым добровольцам. Энкефалины и их аналоги подавляли образование кортикотропина в культуре клеток аденогипофиза [615,616], а блокада основных типов ОР высокими дозами налоксона растормаживала секрецию этого гормона [478,560,850].

Однако одновременно появились публикации о стимулирующем действии энкефалинов, эндорфинов, дерморфина на продукцию АКТГ [201,202,789,936] или об отсутствии каких-либо их эффектов [735,419]. Согласно данным Pfeiffer A., et al [753] внутривенное введение селективных агонистов  $\mu$ - и  $\kappa$ -ОР приводит к увеличению уровня АКТГ в плазме в 10 раз. Такой же эффект дает внутримозговое введение селективных  $\mu$ - и  $\kappa$ -агонистов. В то же время налоксон сам по себе увеличивает уровень АКТГ и кортикостерона [753]. По мнению авторов экзогенные и эндогенные агонисты  $\mu$ - и  $\kappa$ -ОР стимулируют секрецию АКТГ и кортикостерона. В то же время эндогенные ОП представлены преимущественно агонистами  $\delta$ -ОР, которые

супрессируют секрецию АКТГ и кортикостерона, поэтому блокада  $\delta$ -ОР налоксоном в конечном итоге приводит к усилению секреции АКТГ.

Резюмируя сведения о взаимосвязях опиоидных нейропептидов и гормонов гипофизарно-адреналовой системы, можно сказать, что проблема эта полна противоречий. Хотя большее число сторонников находит гипотеза о физиологическом антагонизме между опиоидами и гормонами гипофизарно-надпочечникового комплекса [418,430], не следует сбрасывать со счетов мнения о способности опиатоподобных пептидов активировать нейроэндокринные системы [518]. Более того, в отдельных исследованиях предварительное введение лей-энкефалина уменьшало степень стрессорного подъема кортикостерона, а инъекция мет-энкефалина еще более потенцировала это повышение [452], одновременное же введение лей-энкефалина и мет-энкефалина не влияло в данных опытах на стимулирующие эффекты в отношении кортикостерона. Если аналог энкефалина подавлял базальную секрецию АКТГ в культурах клеток, то  $\beta$ -эндорфина не влиял на освобождение последнего [616].

Приведенные результаты заставляют думать о существовании реципрокного антагонизма между компонентами внутри самой опиоидной системы и предполагать их функциональную неоднозначность. Убедительных экспериментальных доказательств этих гипотез пока не предложено.

В отношении других гормонов аденогипофиза можно сказать, что их взаимоотношения с опиоидными нейропептидами в физиологических условиях к настоящему времени изучены достаточно хорошо. Большинство

специалистов, работающих по данной проблеме, считают, что энкефалины и эндорфины обладают активирующим влиянием на синтез и секрецию СТГ и ПРЛ. [201, 202, 224, 333, 377, 382, 469, 477, 746, 892, 939] и ингибирующим налоксонзависимым действием на образование и выход в кровь ЛГ и ФСГ [156, 377, 390, 469, 892], хотя эффект в отношении ФСГ не всегда ярко выражен.

С приведенными данными согласуются и результаты работ по оценке влияния налоксоновой блокады ОР на уровень анаболических гормонов. Введение налоксона снижало уровень СТГ и ПРЛ [320], содержание ФСГ и ЛГ, напротив, увеличивалось [320].

Наряду с этим имеются единичные сообщения о том, что секреция пролактина и СТГ угнеталась под действием лей-энкефалина [246] и морфина [446]. Уровень ЛГ при этом не менялся, но усиливалось его выделение в ответ на люлиберин [381]. Авторы последних работ, кроме того, считают, что опиоиды не влияют на синтез ПРЛ и ФСГ.

Несколько затрудненным остается понимание механизмов названных эффектов. Так, В.П.Федотов с соавт. [224] обнаружили стимулирующее действие  $\beta$ -эндорфина на секрецию ПРЛ при введении в организм, но не смогли подтвердить это опытами *in vitro* на изолированном гипофизе. По мнению Katakami H., et al [572], усиление секреции СТГ под действием мет-энкефалина связано с активацией ГАМК-ергической системы, так как введение наряду с налоксоном блокаторов ГАМК-рецепторов : бикикулина или пикротоксина полностью устраняло эффекты энкефалинов на уровень СТГ. По-видимому, логично думать, что опиоиды способны модулировать освобождение агонистов соответствующих рецепторов и тем самым менять

характер секреции гормонов гипофиза. По некоторым данным секреция СТГ увеличивается при активации центральных  $\mu_1$ -ОР, а секреция пролактина - при активации  $\mu_2$ -ОР [746].

В свою очередь, секреция  $\beta$ -эндорфина и энкефалинов, например, может находиться под влиянием дофаминергического ингибирования [414,446].

В процессе анализа литературы создается впечатление, что опиоидные нейропептиды не влияют, по крайней мере выражено, на секрецию ТТГ в гипофизе [378, 417, 518, 939,992]. Однако имеются данные об ингибирующем действии опиатов и ОП на секрецию ТТГ и гормонов щитовидной железы [156,320].

Существует также мнение о том, что лиганды ОР, не влияя на базальную секрецию ТТГ, способны модулировать активирующие эффекты тиролиберина. Так, лей-энкефалин уменьшал стимулированную тиролиберинном секрецию ТТГ в изолированном аденогипофизе, и этот эффект не устранялся налоксоном. В то же время, налоксон не блокировал усиленного выхода ТТГ в кровь после инфузии дерморфина [801], увеличивал реакцию ТТГ на экзогенное введение тиролиберина [992], но снижал уровень ТТГ у лиц с гипотиреозом [277]. По-видимому, речь может идти об опосредовании влияний разных лигандов различными типами ОР.

Универсальная роль опиоидных нейропептидов в регуляции гормонального гомеостаза проявляется и в их влиянии на функции задней доли гипофиза. Аргументом в пользу такого утверждения служит обнаружение энкефалинов в нервных волокнах, окружающих питуициты [938], и в клетках нейрогипофиза [682,799]. Некоторые исследователи утверждают, что мет-энкефалин локализован в нервных

терминалях вместе с окситоцином, а лей-энкефалина – с вазопрессином [671]. Выдвигаются также гипотезы о том, что окситоцин или вазопрессин сосуществуют в одной клетке с опиоидными пептидами в целях регуляции избирательного освобождения одного из них в зависимости от требований, предъявляемых организму [895].

Данные о физиологическом действии опиоидов на синтез и секрецию вазопрессина (ВП) и определяемые им эффекты многочисленны и в то же время достаточно противоречивы. Известно, что лиганды ОР индуцировали торможение диуреза у добровольцев и экспериментальных животных [342, 532, 932], а также повышение уровня вазопрессина [422, 542]. Вместе с тем, получены доказательства ингибирующего влияния эндорфинов и энкефалинов на выброс вазопрессина и окситоцина из задней доли гипофиза [297, 315, 422, 592]. Снижение секреции вазопрессина у людей под действием синтетических аналогов энкефалинов связано с активацией  $\delta$ -ОР [592]. Во многом изменение уровня вазопрессина в ответ на введение агонистов ОР, по-видимому, зависит от исходного состояния организма. Так, результаты наших собственных наблюдений свидетельствуют о том, что у животных с экспериментальным инфарктом миокарда или при стрессе, вызванном сдавлением мягких тканей, синтетический аналог лей-энкефалина даларгин снижает уровень вазопрессина, тогда как введение энкефалинов интактным крысам вызывает увеличение концентрации вазопрессина [99].

Примечательно, что морфин и энкефалины способны тормозить как спонтанную, так и стимулированную электрическим током [592], ионами калия, вератридином, катехоламинами [255] секрецию вазопрессина *in vitro*.

Считают, что эффект энкефалина на секрецию вазопрессина *in vitro* опосредован через ОР и связан с их способностью блокировать каналы кальция. В то же время, в экспериментах *in vitro* не обнаружили никакого эффекта энкефалина на базальную и стимулируемую секрецию вазопрессина. Введение налоксона крысам не меняло базального уровня вазопрессина в крови, но увеличивало его содержание в случае катехоламиновой стимуляции [591].

Все сказанное дает основание предполагать модулирующую, ("усредняющую") функцию опиоидных пептидов в отношении гормонов гипофиза.

Важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы играет система "ренин - ангиотензин II". Роль этой системы в патогенезе почечной гипертензии общеизвестна. В последние годы появились работы, в которых показано модулирующее влияние опиоидов на состояние системы "ренин - ангиотензин II". Показано, что курсовое введение налоксона экспериментальным животным препятствует возникновению почечной гипертензии и блокирует усиление секреции ренина в ответ на констрикцию почечной артерии [591]. Налоксон препятствует развитию гипертензии у линейных крыс со спонтанной гипертензией. Поэтому изучение опиоидергической регуляции системы ренин-ангиотензин II представляет несомненный интерес для теоретической и клинической кардиологии.

В настоящее время не вызывает сомнения, что опиоидные пептиды оказывают существенное влияние на активность ренинангиотензиновой системы. Показано, что введение деморфина приводит к увеличению активности ренина плазмы крови [780]. Аналогичный эффект оказывает  $\beta$ -эндорфин [780]. Авторы последней работы [780] считают,

что  $\beta$ -эндорфин может оказывать прямое влияние на юкстагломерулярный аппарат. Другие исследователи считают, что эффекты ОП на активность ренина опосредованы через вегетативную нервную систему, так как налоксон не влияет на секрецию ренина у экспериментальных животных с денервированными почками.

Заслуживают внимания и экспериментальные доказательства участия опиоидергической системы в регуляции секреции функционального антагониста ренина – предсердного натрий уретического пептида (ПНУП). Установлено, что селективные агонисты  $\mu$ -ОР – фентанил и морфин увеличивают содержание ПНУП в плазме крови в 10 раз [667]. Этот эффект опиатов связан с активацией центральных  $\mu$ -ОР, так как блокатор ОР – налоксон, проникающий через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), ингибирует эффект фентанила, а N-метилналтрексон, не проникающий через ГЭБ, не оказывает подобного эффекта.

Последним гормоном, на котором мы хотели бы остановиться по причине доказанного его участия в механизмах стресса [169], является инсулин. При введении его здоровым лицам содержание  $\beta$ -эндорфина у них в крови повышалось более, чем в 2-2,5 раза [356, 667]. В свою очередь, опиоидные пептиды стимулировали выделение инсулина из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса *in vitro* [205, 471, 506, 787]. Считают, что эндогенные опиоидные пептиды стимулируют секрецию инсулина у больных инсулиннезависимой формой сахарного диабета [678].

В поджелудочной железе имеются различные типы ОР [321, 471]. Относительно модулирующего действия опиоидов, все-таки просматриваются их супрессирующие эффекты в отношении катаболических медиаторов и гормонов (КА,

кортикостероиды, вазопрессин) и, наоборот, активирующие влияния на секрецию анаболических агентов (СТГ, ПРЛ, инсулин). Можно предположить, что характерным для эндорфинов и энкефалинов является отсутствие выраженных влияний на базальную секрецию биологически активных веществ, но при этом – способность изменять характер действия возбуждающих стимулов.

Активное влияние опиоидных нейропептидов на процессы центральной регуляции гомеостаза связано и с их воздействием на ряд эффекторных систем, таких как гемодинамика, дыхание, пищеварение и др. Все эти системы активно включаются в ответ организма на действие стрессоров в процессе адаптации и, кроме того, могут повреждаться в ходе развития патологического стресс-синдрома. Ниже мы и постараемся кратко охарактеризовать влияние опиоидов на сердечно-сосудистую систему.

#### *1.3.4. Влияние опиоидных нейропептидов на сердечно-сосудистую систему.*

Учитывая тематику диссертации, необходимо наиболее подробно остановиться на эффектах ОП в отношении сердечно-сосудистой системы.

Литературные данные, посвященные этому вопросу, носят противоречивый, порою казалось бы взаимоисключающий характер. Так, например, имеются сведения как о гипотензивных, так и о гипертензивных эффектах опиоидов. Ключом к пониманию неоднозначности сердечно-сосудистых эффектов опиоидов, на наш взгляд, являются : а) существование нескольких типов опиатных рецепторов (ОР), б) наличие ОР как в центральной нервной системе, так и в периферических органах и тканях, в) различная проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиатов и ОП, г) неодинаковое исходное состояние, в котором находилось экспериментальное животное, например: наркоз или бодрствование, г) видоспецифичность. Во многом сходную с нами позицию в этом вопросе занимает другие исследователи [770, 919, 923].

Попытаемся продемонстрировать эти положения на конкретных примерах.

В настоящее время не вызывает сомнения факт существования нескольких типов опиатных рецепторов. При этом селективность эндогенных лигандов ОР весьма низка [197, 205, 727].

Сказанное позволяет предполагать, что в зависимости от дозы ОП могут оказывать различное воздействие на ССС, поскольку один и тот же пептид в различных дозах будет реагировать с различными типами ОР. Действительно, в

литературе имеются сведения, что ОП могут оказывать двухфазное действие. Например, малые дозы  $\beta$ -эндорфина при введении в ствол мозга анестезированных крыс вызывают снижение артериального давления (АД), а большие - его подъем. Субнаномолярные дозы мет-энкефалина при инъекции в передний вентральный гипоталамус увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а высокие дозы мет-энкефалина не оказывают подобного эффекта.

Один и тот же аналог энкефалинов в зависимости от дозы может снижать ЧСС и АД, или, наоборот, вызывать при системном введении тахикардию и гипертензию [727].

В некоторых случаях эффекты ОП на ЧСС и АД были неоднозначными: у бодрствующих крыс мет-энкефалин и лей-энкефалин увеличивал АД и не влияли на ЧСС. У наркотизированных крыс синтетический аналог лей-энкефалина - DALA увеличивал АД, но снижал ЧСС [727]. Этот же аналог лей-энкефалина при внутрижелудочковом введении у кошек, наркотизированных хлоралозой, в дозе 20-100 мкг увеличивал ЧСС, а в дозе 400 мкг вызывал брадикардию и снижал АД [416].

В один ряд с этими данными можно поставить работы Sapru H.N., et al (1987), Pfeiffer A., et al., (1983), в которых было обнаружено, что агонисты  $\kappa$ -,  $\delta$ -,  $\mu$ - и  $\epsilon$ -ОР при микроинъекции в ядра продолговатого мозга оказывают существенное влияние на ССС, в то же время селективные  $\sigma$ -агонисты при внутримозговом введении не изменяют ни ЧСС, ни АД. При введении в третий мозговой желудочек сердечно-сосудистые эффекты оказывают  $\mu$ - и  $\kappa$ -агонисты, но не селективные  $\delta$ -агонисты [753].

Депрессорный эффект аналога мет-энкефалина - DAME при внутрижелудочковом введении у наркотизированных

хлоралозой кошек блокируется дипренорфином, но не налоксоном, что указывает на вовлечение различных ОР, так как эти антагонисты обладают разной селективностью к опиатным рецепторам [990].

Приведенные данные дают основания полагать, что эффекты ОП на ССС зависят от сродства различных лигандов к ОР. Однако нередко один и тот же агонист опиатных рецепторов у различных исследователей даже при использовании близких дозировок вызывает различные эффекты на ССС. Анализ литературы позволяет предполагать, что эффект ОП на сердечно-сосудистую систему во многом зависит от исходного состояния организма экспериментального животного. Аргументируем это положение некоторыми примерами.

По мнению Caffrey J.L. et al. (1985), опиоиды при внутривенном введении увеличивают ЧСС и АД у бодрствующих животных, но продуцируют гипотензию, брадикардию и снижение силы сокращения левого желудочка у наркотизированных крыс. Такую же точку зрения в своих обзорных статьях высказывает Olson G.A., et al, [727].

Действительно, у ненаркотизированных кошек и собак морфин при внутривенном введении вызывает увеличение ЧСС через 2-5 мин, увеличивает сократимость сердца в 2 раза через 2.5 мин после внутривенного введения. Аналогичный эффект оказывает мет-энкефалин при внутривенном введении собакам и людям. У бодрствующих собак и крыс лей-энкефалин увеличивает АД, но этот эффект обращается в гипотензию после наркоза пентобарбиталом.

У наркотизированных крыс морфин, лей-энкефалин,  $\beta$ -эндорфин, агонисты каппа-рецепторов при системном введении вызывают снижение АД, брадикардию и уменьшение

сердечного выброса. Идентичные данные были получены рядом авторов в экспериментах на наркотизированных кошках и собаках.

Интересно отметить, что те же закономерности сохранялись при введении ОП в мозговые желудочки. Так, по данным Yukimura T., et al., (1981) синтетический аналог мет-энкефалина DAME при интравентрикулярном введении бодрствующим крысам вызывал дозозависимое увеличение АД, а у крыс, анестезированных хлоралозой, напротив, те же дозы DAME вызывали гипотензию. В одной из работ [684] были представлены аналогичные данные.

По мнению Caffrey J.L. et al., (1985), эффект опиоидов зависит не только от вида наркоза, но и от того, какой из отделов вегетативной н.с. в данный момент доминирует. По мнению этого исследователя, ОП могут ослаблять эффекты как возбуждения симпатической нервной системы, так и возбуждения парасимпатической. Например, опиаты оказывают депрессорное действие на ССС при шоке у анестезированных животных, т.е. в условиях, когда симпатическая нервная система доминирует, но активирует ССС у ненаркотизированных животных с преобладанием тонуса вагуса [325]. Величина гипотензивного эффекта ОП пропорциональна тяжести хирургического стресса. Пептиды, малоэффективные при легком хирургическом вмешательстве, становятся высокоактивными, если после тяжелых, осложненных процедур повышается тонус симпатической нервной системы. Считают, что при внутривенном введении ОП действуют опосредованно через изменение адренергического тонуса [325].

Общеизвестно, что любой стресс приводит к активации симпатической нервной системы, поэтому, если следовать

гипотезе Caffrey J.L. et al., (1985) о депримирующем влиянии опиоидов на симпатoadреналовую систему (САС) в случае ее возбуждения, представляется вполне логичным предположить, что у животных, находящихся в условиях стресса, ОП должны снижать ЧСС и АД.

Действительно, в одной из публикаций показано [801], что морфин в дозе 1мг/кг предупреждал увеличение ЧСС и АД, вызванное эмоционально-болевым стрессом (ЭБС) у ненаркотизированных павианов. Хотя, как мы уже отмечали выше, у ненаркотизированных животных опиоиды обычно вызывают гипертензию и тахикардию.

Справедливости ради необходимо отметить, что имеются отдельные работы, результаты которых не укладываются в концепцию Caffrey J.L. et al., (1985) о том, что у наркотизированных и стрессированных животных опиоиды оказывают исключительно кардиодепрессорное действие, а у бодрствующих животных - только стимулирующее влияние на ССС.

В настоящее время не вызывает сомнения, что природные ОП и большинство синтетических аналогов опиоидных пептидов при системном введении не достигают ОР, расположенных на нейронах головного мозга [738,739]. Это связано не только с низкой проницаемостью гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для этих пептидов, но и с высокой скоростью энзиматического гидролиза последних на уровне капилляров головного мозга. Только при использовании больших дозировок ОП наблюдается сколько-нибудь существенное поступление ОП через ГЭБ. Например, синтетический аналог лей-энкефалина гексапептид даларгин связывается с ОР мозга крыс только при системном введении в дозе, превышающей 0,5 мг/кг

[176] . Нам представляется вполне логичным предположить, что при использовании малых доз ОП их эффект на ССС связан с активацией периферических ОР, а при использовании этих пептидов в больших дозах они способны взаимодействовать с центральными ОР.

На наш взгляд, именно низкой проницаемостью ГЭБ для  $\beta$ -эндорфина [739] объясняются противоречия в работах Holaday J.W., et al., (1982), Sitzen J.M.A., et al. (1982).

Согласно результатам некоторых исследователей [816],  $\beta$ -эндорфин при внутривенном введении в дозе 30-50 мкг/кг вызывает брадикардию и гипотензию у наркотизированных крыс, а по данным Holaday J.W. et al., (1982) у бодрствующих крыс  $\beta$ -эндорфин только в дозе 3-10 мг/кг при системном введении вызывал гипотензию и брадикардию. Учитывая низкую проницаемость ГЭБ для ОП [536] и, в частности, для  $\beta$ -эндорфина [739], можно предположить, что в первом случае эффект  $\beta$ -эндорфина мог быть связан с активацией периферических ОР, а во втором - центральных ОР.

Анализируя публикации, посвященные роли опиоидных нейропептидов в регуляции сердечно-сосудистой системы, нельзя не остановиться на видовой специфичности кардиотропных эффектов ОП.

В связи с этим интересными являются факты, полученные в экспериментах *in vitro* на изолированном сердце собаки и кролика [875]. Автором было обнаружено, что изолированные сердца собаки реагировали на очень маленькие концентрации морфина, чего нельзя было сказать о сердцах кроликов. У крыс аналоги лей-энкефалина при инъекции в *n. tractus solitarius* увеличивают АД и ЧСС, а у кошки вызывали гипотензию.

Было установлено, что лей-энкефалин при внутривенном введении наркотизированным пентобарбиталом и кетамином собакам и кроликам вызывает дозозависимое снижение ЧСС и АД, а при введении лей-энкефалина обезьянам в тех же дозах эффект прямо противоположен [881].

Таким образом, при анализе сердечно-сосудистых эффектов ОП всегда необходимо учитывать тот факт, что данные, полученные на одном экспериментальном животном и на одной модели, не могут автоматически переноситься на другую модель, другого животного или человека даже при использовании одного и того же опиоида.

Как мы уже отмечали выше, ГЭБ отличается низкой проницаемостью для ОП [176, 536, 738, 739], поэтому можно предположить, что эффекты этих пептидов на ССС при периферическом и центральном введении могут существенно отличаться.

Выше мы уже достаточно подробно останавливались на кардиотропных эффектах опиоидных пептидов при системном введении.

Вместе с тем, имеются сведения о высокой плотности опиатных рецепторов в структурах головного мозга, участвующих в регуляции ССС [176, 205, 852], поэтому представляется вполне уместным предположить, что при центральном введении ОП могут оказывать существенное влияние на функцию сердца и сосудов.

Сердечно-сосудистые эффекты ОП при центральном введении, так же как и при периферическом, во многом зависят от того, бодрствующие или наркотизированные животные использовались в эксперименте. Так, по данным ряда авторов [617, 872], ОП и их синтетические аналоги при

введении бодрствующим животным обычно увеличивали АД и ЧСС, а при введении наркотизированным - оказывали кардиодепрессорный эффект [139, 304, 416, 727, 990].

Исключением из правила является работа [620], в которой показано, что при введении фентанила и D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>-enkephalinamide в четвертый мозговой желудочек как бодрствующим, так и наркотизированным хлоралозой собакам наблюдается брадикардия.

Эффект опиоидов при внутримозговом введении во многом зависит не только от того, какой пептид вводят, но и в какую структуру мозга производится инфузия. Так, если Pfeiffer A., et al. [753] не обнаружил сердечно-сосудистые эффекты у  $\delta$ -агониста при введении в третий желудочек, то другие исследователи [682] установили, что агонист  $\delta$ -OP - DADLE при интратекальном введении в спинальное субарахноидальное пространство наркотизированных крыс оказывал выраженный кардиодепрессорный эффект.

В подтверждение высказанной мысли можно привести результаты работ Laubie M. и Schmitt H. [621], Feldberg W., Wei E. [416]. Эти исследователи установили, что морфин при введении в боковой или третий желудочек мозга кошек вызывает тахикардию и гипертензию, тогда как при введении в 4-й желудочек - брадикардию. Сходные результаты были получены другими исследователями [764], которые показали, что при введении фентанила и D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>-enkephalinamide в четвертый мозговой желудочек у собак наблюдается брадикардия, которая отсутствует при введении тех же пептидов в боковой желудочек. Центральные эффекты ОП зависят не только от того, в какой желудочек мозга они вводятся, но даже от того,

в какое ядро производится микроинъекция. Так, установлено, что в продолговатом мозге существует два центра, регулирующие ССС: ventrolateral pressor area (VLPA) и ventrolateral depressor area (VLDA). Активация VLPA приводит увеличению АД и ЧСС. Активация VLDA, напротив, оказывает выраженный кардиодепрессорный эффект. Микроинъекция агонистов ОР в VLPA приводит к брадикардии и гипотензии, введение опиоидов в VLDA вызывает увеличение ЧСС и АД. Таким образом, на каждый из этих центров опиоиды оказывают тормозное влияние, конечным результатом которого является изменение состояния ССС. Аналогичные два центра, состояние которых регулируется агонистами ОР, обнаружены в гипоталамусе.

Таким образом, экзогенные опиоиды оказывают существенное влияние на ССС, как при периферическом, так и при центральном введении. Однако приведенные выше данные не позволяют ответить на вопрос, какую роль в регуляции ССС играют эндогенные ОП.

Большая группа исследователей [727] сходятся во мнении о том, что в условиях функционального покоя эндогенная опиоидергическая система не играет существенной роли в регуляции ССС.

Так, рядом исследователей показано, что блокаторы ОР - налорфин и налоксон сами по себе при введении интактным животным не влияют на АД и ЧСС [727]. Анализируя эти работы, важно отметить, что в них, как правило, использовались небольшие дозировки налоксона, достаточные для блокады только  $\mu$ -ОР. Между тем, в миокарде и кровеносных сосудах сосредоточены главным образом  $\kappa$ - и  $\delta$ -ОР [536, 603], сродство к которым у налоксона в 10 раз ниже, чем к  $\mu$ -ОР [176]. Отсюда

следует, что налоксон у интактных животных будет оказывать эффекты на ССС только в дозах, достаточных для блокады  $\kappa$ - и  $\delta$ -ОР.

Действительно, в отдельных исследованиях было показано, что налоксон в дозе, превышающей 4 мг/кг, способен увеличивать АД у интактных животных. В экспериментах, выполненных на наркотизированных собаках, было показано, что налоксон при введении в левую коронарную артерию увеличивает амплитуду сокращений сердца на 38%, оказывает гипертензивный эффект, в 1,5 раза увеличивает коронарный кровоток, в 2 раза стимулирует потребление кислорода, но не влияет на ЧСС [325].

В условиях стресса налоксон оказывал более выраженное влияние на ССС. Например, Holaday J.W., et al [517] показано, что предварительное внутривенное введение крысам 10 мг/кг налоксона предотвращает снижение АД, вызванное введением бактериального эндотоксина. Налоксон эффективно увеличивал артериальное давление у животных с геморрагическим шоком [519,727]. Так же действовал налтрексон у крыс при голодании, у людей при гипертонической болезни [727]. Налоксон увеличивал АД при стимуляции афферентных волокон *n.vagus* или *n.superior laryngealis*, потенцировал увеличение АД и ЧСС при эмоционально-болевым стрессе у обезьян.

Какова же причина большей выраженности эффектов налоксона на ССС в экстремальных ситуациях? На наш взгляд, это связано с тем, что в условиях стресса активируется эндогенная опиоидергическая система и происходит освобождение из депо ОП. Это, в свою очередь, ведет к усилению конкуренции за ОР между ОП и налоксонем

и, в конечном итоге, приводит к выраженным кардиотропным эффектам именно у стрессируемых животных.

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживают факты, изложенные в оригинальной работе Laubie M., и Schmitt H. [621]. Авторами показано, что микроинъекция либератора эндогенных энкефалинов - киоторфина в продолговатый мозг не изменяла АД, но через 20 мин снижала ЧСС в 1,5 раза. Налоксон (1мг/кг) блокировал этот эффект киоторфина, что дало основание авторам считать причиной брадикардии, вызванной киоторфином, высвобождение эндогенных энкефалинов. Микроинъекция ингибитора энкефалиназ - D-фенилаланина (10мкг) в *n.ambiguus* снижала ЧСС через 20 мин после инъекции. Налоксон предупреждал эффект D-фенилаланина. Через 20 мин после инъекции в *n.ambiguus* других ингибиторов энзимов, гидролизующих энкефалины, также наблюдается брадикардия, устраняемая налоксоном [621].

Подводя итог вышесказанному, важно отметить, что как эндогенные, так и экзогенные опиоидные пептиды играют важную роль в регуляции ССС. Эффекты экзогенных агонистов ОР во многом определяются состоянием экспериментального животного, дозой используемого препарата и его сродством к ОР, структурой головного мозга, в которую производится инфузия ОП. Приведенные выше данные не позволяют окончательно ответить на вопрос о механизме кардиотропных эффектов опиоидных нейропептидов.

В настоящее время не вызывает сомнения, что все эффекты ОП на ССС связаны с активацией ОР, так как они ингибируются специфическими блокаторами ОР. Что же

касается локализации этих ОР, то этот вопрос до настоящего времени окончательно не решен.

Отдельные исследователи считают, что они расположены непосредственно на мембране кардиомиоцитов. Основанием для подобных утверждений могут служить многочисленные литературные данные о наличии ОП в миокарде [514,966] и высокой плотности ОР в сердце [603].

Так, некоторые исследователи [824] обнаружили положительный иноторпный эффект DALE на спонтанно сокращающиеся кардиомициты эмбриона цыпленка. Амплитуда сокращений клеток увеличивалась дозозависимым образом с полумаксимальным эффектом при концентрации DALE - 0.53 мкМ и максимальным эффектом при концентрации DALE равной 10 мкМ. Параллельно с этим в кардиомиоцитах увеличивалось содержание сАМР и активность аденилатциклазы. При концентрации DALE - 10 мкМ увеличивался входящий ток кальция ( $Ca^{2+}$ -influx) на 39% через усиление  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  обмена и активацию медленных  $Ca^{2+}$  - каналов. Эффекты DALE осуществлялись через ОР, так как налоксон (10 мкМ) полностью предупреждал увеличение содержания цАМФ под действием DALE, пропранолол подобным действием не обладал.

Согласно данным С.Ventura et al. (1991), в изолированных кардиомиоцитах крысы лей-энкефалина (50мкМ) вызывал осцилляцию  $Ca$ -influx и увеличивал концентрацию инозитол-(1,4,5)-трифосфата в 4 раза. Налоксон (5мкМ) блокировал эти эффекты лей-энкефалина. Авторы считают, что лей-энкефалин вызывает истощение запасов  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме. Этот эффект опосредован через активацию ОР и фосфолипазы С и,

соответственно, через увеличение концентрации инозитолтрифосфата в кардиомиоцитах.

Таким образом, в представленных двух работах показано существование функционально активных ОР непосредственно на мембране кардиомиоцитов. Однако большинство исследователей склоняется к мысли, что опиоиды не оказывают прямого действия на кардиомиоциты, а их влияние на миокард реализуется через изменение состояния вегетативной нервной системы, иннервирующей сердце [323, 324, 325, 536, 727, 965, 973].

В подтверждение высказанной мысли можно привести работы, авторы которых обнаружили ОР непосредственно на периферических симпатических и парасимпатических афферентных и эфферентных волокнах [324, 519, 536].

В работе Illes P. et al. (1987) было показано, что при стимуляции постганглионарных симпатических нервов изолированного сердца или предсердия кролика морфин не влиял на хронотропный эффект стимуляции. Селективный каппа-агонист этилкетозиклазацин подавлял тахикардию, вызванную симпатической стимуляцией. Этот эффект этилкетозиклазацин ингибировался налоксоном. В то же время этот  $\kappa$ -агонист не влиял на хронотропный эффект норадреналина [536]. Считают, что на терминалях постганглионарных симпатических нейронов содержатся пресинаптические  $\kappa$ -ОР, но не  $\mu$ -ОР [536]. На изолированном предсердии морской свинки эторфин (неселективный опиоидный агонист ОР) уменьшал инотропный эффект симпатической стимуляции, но не экзогенного норадреналина [536]. Установлено, что ОР, расположенные пресинаптически на симпатических терминалях

в предсердии морской свинки, относятся главным образом к  $\kappa$ -ОР [536].

Однако не все исследователи согласны со столь категоричным утверждением Illes P., et al. (1987) об отсутствии  $\mu$ -ОР в миокарде. Так, согласно результатам исследований Weitzell R., et al. (1984) морфин ингибирует брадикардию, вызванную раздражением *n.vagus* или стимуляцией постганглионарных нейронов. Морфин снижает освобождение ацетилхолина из терминалей постганглионарных нейронов, но не ослабляет эффекты экзогенного ацетилхолина на сердце. Эти данные свидетельствуют о локализации  $\mu$ -ОР на постганглионарных нейронах.

В ряде исследований было показано существование в миокарде физиологически активных  $\delta$ -ОР [325, 603].

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце установлено, что морфин, мет-энкефалин и D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>-enkephaloin (DADLE) ингибировали брадикардию, вызванную стимуляцией *n.vagus* в концентрации 148, 25 и 3.2 nM соответственно. Налоксон конкурирует с морфином и мет-энкефалином при концентрации 1.1 и 33 nM соответственно, а селективный антагонист  $\delta$ -ОР ICI 174864 антагонизирует с мет-энкефалином  $K_b = 28$  nM, но не с морфином. Авторы считают, что вагусная трансмиссия в сердце может ингибироваться посредством активации  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР, причем последние активней. Хотя в работе стимулировались преганглионарные волокна, авторы считают, что эти ОР локализованы на постганглионарных нейронах.

По мнению Caffrey J.L. et al [325], опиаты ингибируют освобождение норадреналина (НА) и ацетилхолина из

симпатических и парасимпатических терминалей в миокарде и артериях через активацию  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР [325].

В один ряд с этими данными можно поставить работы Illes P., et al., (1986,1987), посвященные действию ОП на кровеносные сосуды. В различных артериях морфин и другие  $\mu$ -агонисты не влияют на релизинг норадреналина из симпатических терминалей [535,536]. В изолированных артериях энкефалины и  $\kappa$ -агонист - этилкетозиклазоцин подавляют вазоконстрикцию, вызванную стимуляцией симпатических нервов, но не экзогенным норадреналином [535,536]. Симпатические терминали в артериях существенно различаются по рецепторной специфичности, например, в хвостовой артерии крысы находятся исключительно  $\epsilon$ -ОР, jejunal arteria содержит нервные терминали только с  $\delta$ -ОР, ileocealic arteria -  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР [535].

Таким образом, важная роль в реализации кардиотропных эффектов опиоидов принадлежит периферическим ОР, локализованным на симпатических и парасимпатических терминалях, иннервирующих сердце и сосуды.

В подтверждение высказанной мысли можно привести многочисленные работы, в которых убедительно показано, что симпатэктомия, ваготомия, введение ганглиоблокаторов, адреноблокаторов и атропина полностью или частично устраняют вышеназванные эффекты опиоидов [536,727,965].

Анализ литературы позволяет предполагать еще по меньшей мере две точки приложения периферических кардиоваскулярных эффектов ОП : опиатные рецепторы в надпочечниках и симпатическом стволе. Данные о возможности участия надпочечников в реализации этих

эффектов опиоидов получены группой американских ученых [617]. Так, в экспериментах на наркотизированных уретаном крысах показано, что агонисты  $\kappa$ -ОР (бремазоцина, тифлуадом и U-50,488H) вызывают гипотензию и брадикардию, которые исчезают после билатеральной демедулляции надпочечников или введении блокатора периферических ОР - налтрексона метилбромида. Эти данные свидетельствуют о том, что кардиоваскулярные эффекты  $\kappa$ -агонистов опосредованы через периферические ОР, локализованные, вероятнее всего, в мозговом веществе надпочечников. В заключение следует отметить, что до сих пор не ясен конкретный механизм участия мозгового вещества надпочечников в реализации кардиоваскулярных эффектов лигандов  $\kappa$ -ОР.

Роль симпатического ствола в регуляции ССС общеизвестна. Любое воздействие, которое оказывает влияние на межнейронную трансмиссию в симпатическом стволе, изменяет состояние ССС, поэтому такой большой интерес вызывают работы, посвященные роли ОП в модуляции синаптической передачи в *truncus sympaticus*. Так, например, Feldberg W. и Wei E. (1978) установлено, что брадикардия, индуцированная DADLE, существенно ослабевает после предварительного удаления *g.stellatum*. В верхнем шейном ганглии кролика морфин (25 мкМ) снижает амплитуду потенциала действия, вызванного стимуляцией преганглионарных нервов [536]. Налоксон блокирует эти эффекты морфина. В верхнем шейном ганглии крысы морфин блокирует ганглионарную трансмиссию при концентрации 500 мкМ. Этот эффект, по-видимому, не связан с ОР, так как налоксон его не устраняет. Таким образом, средство селективного агониста  $\mu$ -рецепторов к ОР в симпатических

ганглиях низко и отличается видовой специфичностью. Мет-энкефалин ингибирует синаптическую передачу в симпатических ганглиях при концентрации 1мкМ, поэтому авторы [536] считают, что энкефалины на пресинаптическом уровне, путем активации  $\delta$ -ОР, но не  $\mu$ -ОР, блокируют холинергическую трансмиссию в *truncus sympathicus*, что может вносить свой вклад в реализацию гемодинамических эффектов ОП.

В последнее время все более пристальное внимание исследователей привлекает роль циркумвентрикулярных органов (субфорникальный орган, антериовентральный отдел гипоталамуса и *area postrema*) в реализации кардиоваскулярных эффектов ОП. Для указанных органов характерна высокая проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для пептидов и высокая плотность пептидных рецепторов, в том числе и опиатных рецепторов.

Субфорникальный орган и антериовентральный отдел гипоталамуса находятся в бассейне сонных артерий, в то время как *area postrema*, расположенная в области четвертого желудочка, кровоснабжается позвоночными артериями. Sander G.E. et al.(1986) установили, что интравентрикулярное введение мет-энкефалина вызывает прессорный ответ в дозах от 0.05 до 0.1 мкг/кг, а инъекция в каротидные артерии - только в дозах 0.5 - 5 мкг/кг. Это указывает на то, что ОР, ответственные за гемодинамические эффекты ОП, локализованы в зоне кровоснабжения вертебральных артерий. У собак с разрушенными *area postrema* и *area subpostrema* полностью блокируется действие мет-энкефалина на ССС как при системном, так и при интравентрикулярном введении, что указывает на ведущую роль этих областей в

энкефалинергической регуляции гемодинамики при системном введении.

Представленные авторами данные не позволяют ответить на вопрос о том, к возбуждению каких структур головного мозга приводит активация ОР в *area postrema*.

В подтверждение высказанной мысли о ведущей роли VLPA и VLDPA в реализации кардиоваскулярных эффектов ОП при центральном введении и при инфузии в позвоночные артерии можно привести многочисленные работы, авторами которых показано, что наиболее выражены гемодинамические эффекты ОП при введении в четвертый и третий мозговой желудочки, но не при инфузии в боковые желудочки : Медведев О.С., и др. 1981, Bolme P. et al., 1978, Feldberg W. и Wei E., 1978, Schaz K. et al. 1980, Pfeiffer A. et al., 1983, Laubie M. и Schmitt H. 1987.

При введении в третий желудочек обычно наблюдается активация симпатической нервной системы и, соответственно, тахикардия и гипертензия [416,621,753]. Инфузия в четвертый желудочек или интрацистернальное введение приводят к усилению тонуса *n.vagus* и, соответственно, к брадикардии и гипотензии [139,303,416,621].

Более того, имеется достаточное число публикаций, свидетельствующих, что наиболее выраженные сердечно-сосудистые реакции отмечаются после микроинъекции ОП в определенные ядра гипоталамуса и продолговатого мозга, но в не другие структуры ЦНС [304,621].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что ведущую роль в регуляции состояния ССС играют ОР, расположенные в продолговатом мозге и гипоталамусе.

В литературе господствует мнение, что ОП по механизму действия являются тормозными нейромодуляторами. В качестве примера можно сослаться на известный обзор Olson G.A., et al [727]. Нам не встретилось ни одной публикации, где бы приводились данные о роли ОП в качестве возбуждающих нейротрансмиттеров. Поэтому принципиально важным с нашей точки зрения является вопрос, через какие нейроны или системы осуществляются центральные кардиоваскулярные эффекты ОП. Литературные данные по этому вопросу носят весьма скупого характера.

Так, в одном экспериментальном исследовании [723] было установлено, что введение в боковой желудочек наркотизированных уретаном крыс энкефалинов или их синтетических аналогов вызывает брадикардию и гипотензию. Деструкция центральных адренергических нейронов с помощью 6-оксидопамина почти полностью устраняла эффект DAMEA на ССС. Повреждение центральных серотонинергических нейронов с помощью внутримозгового введения дигидрокситриптамина приводило к тому, что энкефалины при введении в боковой желудочек увеличивали ЧСС. Считают, что центральные эффекты DAMEA на ССС связаны с серотонинергическими, холинергическими и адренергическими нейронами. Сходные данные приводят в своем обзоре Olson G.A., et al [727].

Однако моноаминергические нейроны не являются единственной мишенью ОП в головном мозге. В работе Sander G. E., et al., [815] были получены убедительные доказательства роли центральных ГАМК-ергических нейронов в кардиоваскулярных эффектах ОП. Этой группой исследователей было установлено, что при внутривенном введении ненаркотизированным животным

энкефалинов они вызывают гипертензию и тахикардию, а после барбитуратного наркоза или седации диазепамом эффект мет-энкефалина меняется на противоположный. Введение ГАМК-антагониста пикротоксина (в дозах, не изменяющих глубины наркоза и не влияющих на ССС у бодрствующих животных), полностью восстанавливает прессорные эффекты мет-энкефалина у собак, получавших барбитураты, но не у тех, которые получали активатор ГАМК-комплекса из группы бензодиазепинов. Альфа-хлоралоза, в отличие от барбитуратов, не влияет на состояние ГАМК-комплекса и не ингибирует прессорные ответы на мет-энкефалин.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает работа, в которой были получены убедительные доказательства тесного взаимодействия центральной опиоидергической и центральной ренин-ангиотензиновой систем в регуляции ССС. Установлено, что введение налоксона блокирует центральный прессорный эффект ангиотензина II. Инфузия налоксона в течение 7 дней нормотензивным собакам приводила к снижению уровня ренина в плазме. Немедленно после прекращения инфузии налоксона возникало увеличение активности ренина плазмы крови. В то же время налоксон не влиял на уровень вазопрессина и катехоламинов в крови. Однократная инъекция налоксона предупреждала увеличение АД после 70 % констрикции почечной артерии у собак. Этот эффект налоксона, по-видимому, не связан с блокадой  $\mu$ -ОР, так как морфин не влиял на подъем АД и увеличение активности ренина после констрикции почечной артерии. В одной из работ [629], выполненной на изолированном сердце, также было показано, что ЛЭ влияет на биосинтез ангиотензина-II.

В заключение мы хотели бы еще раз отметить исключительно важную роль центрального и периферического звеньев опиоидергической системы в регуляции ССС как в норме, так и при патологии. Нам представляется важным еще раз подчеркнуть, что многие аспекты кардиоваскулярных эффектов опиоидных пептидов остаются недостаточно понятными. Например, неясна роль мозгового вещества надпочечников в реализации кардиоваскулярных эффектов ОП, чрезвычайно слабо изучена роль центральных нейромедиаторных систем в реализации кардиотропного действия опиоидных пептидов. Изучение роли опиоидных пептидов в патогенезе различных сердечно-сосудистых нарушений и адаптации организма к действию экстремальных факторов, на наш взгляд, только начинается. Анализу этой проблемы посвящен следующий раздел данного обзора.

*1.3.5. Опиоидергическая регуляция стресс-реакции. Представление о стресс-лимитирующих свойствах опиоидных пептидов.*

Уже в ранних сообщениях по проблеме опиоидных нейропептидов были отмечены факты увеличения уровня опиоидов в плазме крови, в ЦНС и ликворе при стрессе [256, 261, 484, 684]. В последствии данные об активации опиоидной системы при стрессе были неоднократно подтверждены [28, 34, 215, 450], но биологический смысл этой стимуляции оставался неясным.

Мы провели анализ изменений активности эндогенной опиоидной системы в процессе развития эмоционально-болевого стресса (ЭБС) по О.Дезидерато [385] и при стрессе, вызванном острой окклюзией коронарной артерии. Эти виды экспериментальной патологии оказались наиболее адекватными для решения наших задач, поскольку сочетали в себе возможность воспроизведения и анализа последствий острой ишемии миокарда, протекающей на фоне выраженной стресс-реакции, а также - собственно стрессорных повреждений миокарда, когда прямое влияние коронароокклюзии на кардиомиоциты было исключено.

Моделирование эмоционально-болевого стресса (ЭБС) индуцировало через 1 ч подъем уровня иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина в плазме крови подопытных крыс более, чем в 6 раз по сравнению с интактными животными. Увеличение времени стрессирования до 4 ч вызывало уменьшение концентрации  $\beta$ -эндорфина по сравнению с одночасовым сроком на 31%, но относительно контроля сохранялось достоверное увеличение его содержания в крови более, чем в 4 раза. Через 6 часов опыта

начиналась вторая волна повышения иммунореактивности  $\beta$ -эндорфина, которая сохранялась до конца эксперимента (24 часа) [107,100,135].

Стрессорное усиление секреции  $\beta$ -эндорфина - факт достаточно известный и является, по-видимому, результатом неспецифической активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку  $\beta$ -эндорфин, как известно, происходит из того же предшественника (проопиомеланокортина), что и ключевой гормон стресса - АКТГ [399,476], а изменения уровня опиоидных пептидов при стрессе происходят, как правило, синхронно с АКТГ [484,817]. Кроме того, опиоиды и АКТГ удалось обнаружить в одних и тех же секреторных гранулах кортикотрофов [962]. Параллелизм реакции АКТГ и эндорфинов просматривался также после стимуляции гипофиза кортикотропин-рилизинг-фактором и  $\beta$ -адреномиметиками [602,791], гипофизэктомии или удаления надпочечников [384,643].

Эти данные позволяют считать, что активация системы эндогенных опиоидов может происходить при стрессе синхронно с усилением секреции АКТГ и быть частью общей реакции организма на чрезвычайные воздействия. Была проведена оценка динамики эндогенных опиоидных пептидов при стрессе в сопоставлении с уровнем гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы.

В течение 1 ч стрессирования уровень АКТГ в плазме крови крыс повысился на 84%, а через 4 ч он уже достоверно не отличался от исходного. Повторное увеличение концентрации АКТГ наблюдалось через 24 ч [104,107,100,135].

Уровень лей-энкефалина в крови крыс после 1 ч стрессирования повышался на 66% по сравнению со значениями, полученными у интактных животных [104, 107, 100, 135]. Через 4 ч непрерывного стрессорного воздействия содержание лей-энкефалина оставалось высоким, даже с некоторой тенденцией к дальнейшему увеличению. Через 6 ч эксперимента данный показатель хотя и оставался еще выше контроля, но уже несколько снижался по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, а через 24 ч стрессирования этот параметр не отличался от контрольного уровня [100, 104, 107, 135]. Изменения концентрации мет-энкефалина в плазме крови крыс при стрессе по О.Дезидерато характеризовались кратковременным ее повышением через 1 ч эксперимента на 63%. На всех последующих этапах наблюдения содержание мет-энкефалина не отличалось от контроля [100, 104, 107, 135].

Сопоставляя между собой динамику колебаний  $\beta$ -эндорфина, лей-энкефалина и мет-энкефалина в процессе развития "невроза тревоги", можно видеть, что изменения энкефалиновых звеньев при стрессе являются более лабильными по сравнению с  $\beta$ -эндорфином, поскольку нормализация повышенного уровня мет-энкефалина наблюдалась уже к 4 часам, лей-энкефалина - к 12 ч стресса, а уровень  $\beta$ -эндорфина продолжал оставаться повышенным до конца наблюдения (24 ч). В свою очередь, отмеченные различия между лей-энкефалином и мет-энкефалином по времени реакции на действие стрессора могли быть связаны с более высокой реактивностью пептидов, содержащих последовательность мет-энкефалина, к действию эндопептидаз [508].

В целом же активация основных компонентов эндогенной опиоидной системы в наших опытах явилась, по-видимому, частью общей неспецифической реакции организма в ответ на действие эмоционально-болевого раздражителя. Кроме отмеченной выше синхронности колебаний количества  $\beta$ -эндорфина и АКТГ на ранних сроках опыта, в правомерности высказанного мнения убеждает также динамика изменений уровней кортизола и альдостерона [100,104,107,135], реакция которых была весьма характерной для стресса. Так, через 1 ч от начала воздействия, когда, как мы отмечали выше, содержание АКТГ максимально возросло, повышение уровня кортизола было незначительным и статистически недостоверным. Однако через 4 ч опыта концентрация кортизола достигала своего пика, повышаясь по сравнению с аналогичным показателем у интактных крыс более, чем в 2,5 раза. Содержание иммунореактивного АКТГ к этому времени снижалось до нормы. Подобный эффект "запаздывания" выброса кортизола корой надпочечников по отношению к возрастанию уровня АКТГ объясняется, видимо, более быстрыми изменениями кортикотропиновой реакции при стрессе. В создавшейся ситуации снижение уровня АКТГ на более поздних сроках наблюдения могло быть обусловлено угнетением выброса кортикотропина из гипофиза в ответ на сигнал об увеличении количества глюкокортикоидов в крови (длинная обратная связь), а также в результате непосредственного влияния высоких концентраций АКТГ (короткая обратная связь) [40].

Согласно существующим представлениям об эндокринной регуляции стресса, минералокортикоидные реакции адреналовых желез при действии чрезвычайных факторов

являются более инертными, чем ответ глюкокортикоидов. Наблюдаемые в наших опытах изменения уровня альдостерона подтверждали эту точку зрения. Действительно, достоверное усиление иммунореактивности указанного стероида на 42% по отношению к контролю мы отмечали, начиная с 6-часового срока непрерывного стрессирования, то есть тогда, когда содержание АКТГ и кортизола уже возвращалось к нормальным значениям.

В дальнейшем увеличение концентрации альдостерона в плазме крови прогрессивно нарастало, что отражало, по всей видимости, переход стресс-реакции от стадии тревоги к стадии резистентности.

Достоверное повышение уровней АКТГ и кортизола через 24 ч стрессирования по сравнению с предыдущим сроком опыта соответствует представлениям о цикличности секреторных процессов в гипофизарно-надпочечниковой системе [184] и также может служить одним из гормональных критериев наступления фазы резистентности стресса.

Можно предположить, что к механизмам полифазности гормональных изменений, которую мы наблюдали у крыс при "неврозе тревоги", имеет отношение система эндогенных опиоидных нейропептидов, активность которой существенно менялась в зависимости от продолжительности стресса.

Исследования эндогенных лигандов ОР у крыс с лигированной коронарной артерией [117] выявили изменения уровней опиоидных нейропептидов, принципиально сходные с теми, что мы наблюдали в предыдущей серии опытов. Уже через 15 мин после воспроизведения острой ишемии миокарда содержание иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина в плазме крови

подопытных крыс возросло в 10 раз и оставалось на высоких цифрах до последнего срока наблюдения (24 ч).

В параллельных исследованиях [72], проведенных в нашей лаборатории, было показано, что концентрация  $\beta$ -эндорфина в крови крыс с лигированной коронарной артерией сохраняется повышенной до 5 суток наблюдения, хотя, начиная с 3 суток, определяется явная тенденция к нормализации указанного параметра. Повышение уровня  $\beta$ -эндорфина было также отмечено и при использовании других моделей стресса (острый геморрагический и компрессионный шок), что можно расценивать как аргумент в пользу неспецифической, стрессорной природы наблюдаемого повышения уровня  $\beta$ -эндорфина при коронароокклюзии.

Нами не отмечено практически никаких изменений количества  $\beta$ -эндорфина в ткани гипоталамуса через 15 мин и 6 ч после перевязки венечного сосуда [117]. Это позволяет думать о том, что гипоталамус не является источником зарегистрированного нами подъема уровня  $\beta$ -эндорфина в крови. Скорее всего, означенный феномен мог быть следствием форсированного выброса этого пептида из гипофиза, где, как известно, происходит посттрансляционный процессинг проопиомеланокортина [246,521], и где концентрация эндорфинов достаточно высока.

Через 24 ч, прошедших после коронароокклюзии, мы зарегистрировали достоверное увеличение абсолютного количества иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе. Вполне реально, что данный факт отражает активацию биосинтетических процессов в подбугорном отделе головного мозга.

Развитие событий, видимо, происходит по следующему сценарию. Действие стрессора вызывает неспецифическую стимуляцию нервных клеток подбугорья, импульс с которых поступает на гипофиз, индуцируя инкреторные функции последнего. Усиленный выброс гипофизарных агентов (в том числе АКТГ и  $\beta$ -эндорфин) в кровь обуславливает уменьшение концентрации этих веществ в ткани железы. Сигнал об этом поступает в гипоталамус и индуцирует активацию синтеза биологически активных пептидов в гипоталамо-гипофизарной системе, которая проявляется повышением уровня  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе у крыс в наших опытах через 24 ч после перевязки коронарной артерии.

В качестве альтернативной гипотезы, объясняющей механизм усиления биосинтеза  $\beta$ -эндорфина, можно предположить стресс-индуцированную активацию центральных опиоидцептивных систем мозга, так как известно, что опиоидные пептиды являются основными агентами стрессорной анальгезии [22, 199, 346].

Доказательствами стрессорного характера изменений в системе опиоидных нейропептидов можно считать принципиальную их однотипность как при ишемии миокарда, так и при "неврозе тревоги", а также зафиксированные при этом значения гормональной активности.

Уже через 15 мин после перевязки коронарной артерии в плазме крови подопытных крыс выявлялся резкий подъем уровня иммунореактивного АКТГ [117], что является типичным для стресса. Через 6 ч от начала ишемии миокарда повышенный уровень АКТГ в крови крыс сохранялся, но подъем этот становился статистически недостоверным сравнительно с исходным уровнем. Через 24 ч опыта

наблюдалось достоверное уменьшение концентрации кортикотропина в плазме крови ниже значений, полученных во всех других группах сравнения. Характерной для стресса была и динамика гормонов коры надпочечников: содержание кортизола и альдостерона в крови, не претерпевая изменений первые 15 мин повреждения миокарда, увеличивалось через 6 и 24 ч [117].

Означенное повышение концентрации кортизола в крови при острой ишемии миокарда могло стать причиной разнонаправленности изменений в содержании АКТГ и  $\beta$ -эндорфина.

На этом факте следует, видимо, остановиться несколько подробнее. Дело в том, что в литературе сформировалось довольно устойчивое мнение о синхронности и однонаправленности количественных изменений  $\beta$ -эндорфина и АКТГ при стрессе [484,817]. Результаты наших экспериментов вносят известный диссонанс в эти представления, однако не являются столь уж экстраординарными.

Следует учесть, на наш взгляд, тот факт, что АКТГ синтезируется только в передней доле гипофиза крыс, тогда как  $\beta$ -эндорфина образуется как в передней, так и промежуточной долях [59,944]. При этом молекулярные механизмы регуляции синтеза и секреции  $\beta$ -эндорфина в названных структурах гипофиза в корне отличаются друг от друга. Так, например, в экспериментах *in vitro* было показано, что глюкокортикоид дексаметазон ингибирует продукцию АКТГ и  $\beta$ -эндорфина в передней доле гипофиза, но не влияет на освобождение  $\beta$ -эндорфина из промежуточной доли этой железы [59,944]. Нам представляется уместным

предположить, что под влиянием кортизола происходит общеизвестное торможение секреции АКТГ и  $\beta$ -эндорфина в передней доли гипофиза по принципу отрицательной обратной связи, а синтез и секреция  $\beta$ -эндорфина в промежуточной доле не подвергается супрессии, поддерживая тем самым повышенный уровень его в крови.

Вторым моментом, способным прояснить отсутствие параллелизма в реакции АКТГ и  $\beta$ -эндорфина при ОИМ, можно считать способность катехоламинов селективно стимулировать секрецию  $\beta$ -эндорфина в гипофизе только из промежуточной доли [944]. Нам представляется вполне вероятным, что известная гиперсекреция катехоламинов при ОИМ может явиться одной из основных причин повышения уровня  $\beta$ -эндорфина в крови.

Концентрация иммунореактивного лей-энкефалина в крови крыс через 15 мин и 6 ч после воспроизведения острой коронароокклюзии также повышалась [117], что можно расценивать как признак стресс-индуцированной стимуляции энкефалинового звена эндогенной опиоидной системы при острой ишемии миокарда. Примечательно то, что при этом не наблюдалось изменений количества лей-энкефалина в надпочечниках. По-видимому, повышение уровня названного пептида в плазме крови в первые минуты ишемии миокарда происходило не за счет выброса из надпочечников, а в результате поступления из других мест депонирования [117].

В качестве иного механизма указанных изменений можно предположить синхронное с освобождением лей-энкефалина усиление синтеза его в надпочечниках, что постепенно приводило к преобладанию процессов образования пептида и обуславливало достоверный подъем содержания

лей-энкефалина в ткани адреналовых желез через 6 ч на 118% и через 24 ч в 5 раз по сравнению с контрольными данными [117].

Последнее предположение выглядит достаточно убедительно, если принять во внимание, что надпочечники играют чрезвычайно важную роль в гормональной регуляции гомеостаза при стрессе и одновременно являются основным местом образования циркулирующих энкефалинов [908].

Необходимо остановиться еще на факте заметного уменьшения лей-энкефалина в плазме крови через 24 ч после лигирования венечной артерии. Данное снижение могло быть результатом истощения функциональных резервов пептидергической системы надпочечников. Однако повышение концентрации лей-энкефалина в ткани адреналовых желез в это время ставило под сомнение тезис о стрессовом угнетении энкефалинового синтеза. Более логичным выглядело бы предположение о нарушении процессов поступления лей-энкефалина из надпочечников в системный кровоток.

Картина изменений другого опиоидного пентапептида - мет-энкефалина в надпочечниках крыс с ишемией миокарда была совершенно иной. Так, уже через 15 мин после лигирования коронарной артерии уровень мет-энкефалина был в 3, через 6 ч - в 4, а через 24 ч - в 8 раз меньше, чем у интактных животных.

Представленную динамику количества мет-энкефалина в надпочечниках крыс с коронароокклюзией можно предположительно объяснить различиями путей биосинтеза и функционального предназначения природных энкефалинов. В силу указанных причин образование лей-энкефалина в надпочечниках при экстремальных воздействиях может

усиливаться, а мет-энкефалина, наоборот, угнетаться. Сказанное можно дополнительно аргументировать сведениями о различных предшественниках и альтернативных путях процессинга для лей-энкефалина и мет-энкефалина [619].

Данный обзор имел бы фрагментарный характер без анализа эффектов острой коронароокклюзии в отношении уровня различных ОП в самом сердце, тем более, что многочисленные литературные данные свидетельствуют о высоком содержании энкефалинов в миокарде [617,966] и об их выраженном влиянии на сердечно-сосудистую систему [455,519]. В то же время содержание  $\beta$ -эндорфина в миокарде сравнительно невелико [514].

Воспроизведение острой коронарной ишемии индуцировало достоверное уменьшение уровня лей-энкефалина в миокарде через 15 мин в случае возникновения необратимой фибрилляции желудочков [117,677]. При этом снижение указанного показателя в неишемизированном миокарде было в 2 раза более выраженным, чем в зоне ишемии. У животных без желудочковой фибрилляции изменений содержания этого пептида в сердечной мышце не выявлялось [117,677].

Причина уменьшения количества лей-энкефалина в миокарде животных с фибрилляцией остается невыясненной. Можно предположить, что у этих крыс происходило более интенсивное освобождение лей-энкефалина, депонированного в симпатических нервных окончаниях и хромоаффинных клетках сердца [617]. Следствием этого могло явиться повышение доступности лей-энкефалина для энкефалиназ с последующим активным расщеплением свободной формы пептида.

Обнаруженное нами снижение уровня лей-энкефалина имело обратную корреляционную связь с суммарной длительностью фибрилляции : для ишемизированной зоны  $r = -0,51$  ( $P < 0,05$ ), для неишемизированной  $r = -0,56$  ( $P < 0,05$ ) [117, 677]. На основании этих данных можно предположить, что лей-энкефалин играет определенную роль в поддержании нормального ритма сердца, а уменьшение его содержания в миокарде может быть одним из патогенетических факторов возникновения аритмий при ОИМ.

Содержание мет-энкефалина в миокарде крыс при острой ишемии, наоборот, заметно повышалось [117,677] как в зоне ишемии, так и вне ее. Достоверных различий в содержании мет-энкефалина у животных с ЖФ и без фибрилляции мы не обнаружили. Следовательно, вызванные ишемией миокарда изменения уровня мет-энкефалина в ткани сердца, по-видимому, не имеют существенного значения в возникновении желудочковой фибрилляции. Достоверных различий по уровню энкефалинов в крови между животными с фибрилляцией и без нее выявить не удалось.

Резюмируя изложенные выше результаты, необходимо отметить, что тонкий молекулярный механизм изменения уровня энкефалинов в миокарде неясен и трактовка полученных результатов может носить только гипотетический характер.

Так, в механизме повышения уровня мет-энкефалина в сердечной мышце при ОИМ может играть роль ингибирование аминопептидаз и энкефалиназ под влиянием эндогенных катехоламинов [324], высвобождение которых из симпатических терминалей при ОИМ усиливается [460,881].

Представленные данные, демонстрируя достоверные изменения уровня энкефалинов при ОИМ, тем не менее не

отвечают на вопрос: являются ли они результатом стрессорного воздействия на обмен ОП в миокарде, или пул энкефалинов в сердце непосредственно реагирует на возникшую ишемию миокарда? Ответить на этот вопрос помогли эксперименты по изучению уровня энкефалинов при ишемии изолированного сердца. Установлено, что тотальная аноксия изолированного сердца приводит к достоверному и достаточно стойкому (не менее 15 мин) двукратному увеличению в нем количества мет-энкефалина уже через 1,5 мин [117]. Динамика содержания лей-энкефалина носила иной характер, что проявлялось кратковременным снижением его уровня в первые 1,5 мин и последующим медленным накоплением, приводившим к достоверному подъему только через 15 мин. Указанные различия, по-видимому, обусловлены неодинаковыми путями биосинтеза и утилизации мет-энкефалина и лей-энкефалина, связанными с локализацией этих пептидов в различных нейронах [466, 875].

Возвращаясь к вопросу о механизмах снижения уровня лей-энкефалина в миокарде животных с фибрилляцией, можно сказать, что он явился результатом стресс-индуцированного релизинга этого пептида из нервных терминалей с последующим быстрым гидролизом энкефалиназами. В этом смысле важно подчеркнуть, что энкефалины депонируются в вегетативных нервных терминалях сердца, а факт возбуждения автономной нервной системы последнего в остром периоде инфаркта является общеизвестным.

Таким образом, при экстремальных воздействиях на организм экспериментальных животных мы можем констатировать закономерную стимуляцию эндогенной

опиоидной системы. В контексте наших рассуждений важно акцентировать внимание на том, что стресс-индуцированные изменения уровня энкефалинов в органах и тканях являются более динамичными по сравнению с бета-эндорфином. Не менее интересным представляется нам феномен падения уровня лей-энкефалина в крови и миокарде при коронароокклюзии ниже базального уровня и зависимость этого процесса от развития желудочковой фибрилляции, что порождает, как минимум, два вопроса: а) о роли и месте энкефалинов в аритмогенезе и б) о возможной перспективности применения синтетических аналогов этих пептидов с заместительными целями.

Результаты исследования опиоидной системы в клинике некоторых острых состояний, протекающих с ярко выраженными элементами "патологического" стресса. В качестве таковых были использованы инфаркт миокарда, как клинический прототип экспериментальной коронароокклюзии и психогенная (реактивная) депрессия, как пример эмоционального стресса. Определение концентрации иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина, лей-энкефалина и мет-энкефалина, а также АКТГ, кортизола и альдостерона - основных стресс-гормонов - проводили в плазме крови 26 пациентов с клинически верифицированным диагнозом острого инфаркта миокарда в 1, 2, 3 и 6 сутки заболевания. Контролем служила сходная по полу и возрасту группа из 17 больных ишемической болезнью сердца без признаков острой коронарной патологии [117].

В первые сутки заболевания у лиц с инфарктом миокарда (ИМ) уровень  $\beta$ -эндорфина повысился по сравнению с контролем более, чем в 2 раза [117]. Начиная со 2-х суток от начала заболевания наблюдалось снижение уровня

$\beta$ -эндорфина в плазме крови по сравнению с предыдущим сроком и в последующем содержание его достоверно не отличалось от контрольных величин. Однако у 5 больных в динамике течения ОИМ наблюдалось повторное повышение концентрации  $\beta$ -эндорфина на 3–6 сутки заболевания. Следует отметить, что у этих больных отмечалось или более тяжелое течение ИМ, или рецидивирующий его характер с повышением уровня трансаминаз крови, характерной ЭКГ-динамикой и одновременным подъемом содержания АКТГ, кортизола и альдостерона.

Эти данные позволяют думать, что подъем концентрации  $\beta$ -эндорфина отражает универсальную неспецифическую реакцию эндогенной опиоидной системы при стрессе, обусловленном некрозом ткани миокарда. Развитие стресс-реакции, которая, как известно, играет заметную роль в патогенезе инфаркта миокарда, подтверждалось в наблюдениях характерными гормональными изменениями.

Характеристика спектра изучаемых стресс-гормонов у больных острым инфарктом миокарда в 1 сутки заболевания указывала на существенную гиперфункцию гипофизарно-надпочечниковой системы. Так, уровень АКТГ, кортизола и альдостерона на этом сроке был соответственно на 61%, 135% и 98% выше, чем у пациентов из группы сравнения [117]. В периоде последующих наблюдений содержание АКТГ, как более динамично изменяющегося гормона, возвращалось к контрольному уровню уже на 2 сутки, а кортизола и альдостерона – лишь в промежутке между 3 и 6 сутками.

Достоверных изменений уровня мет-энкефалина в плазме крови у больных острым инфарктом миокарда нами выявлено не было, что связано со значительным

разбросом индивидуальных результатов в анализируемой выборке. Нам не удалось зафиксировать и фазу стресс-индуцированного увеличения количества лей-энкефалина в крови больных инфарктом миокарда [117].

Известно, что энзиматическая деградация энкефалинов, как правило, протекает более динамично по сравнению с  $\beta$ -эндорфином [508]. Следовательно, увеличение мет-энкефалина и лей-энкефалина в крови обследуемых больных инфарктом миокарда (по аналогии с подъемом их концентрации в крови крыс с коронароокклюзией) могло носить транзиторный характер и содержание этих пептидов у большинства пациентов возвращалось, видимо, к базальному уровню еще до поступления их в клинику.

Для дальнейших сроков исследования характерным явилось достоверное снижение уровня лей-энкефалина в крови инфарктных больных [117]. Эти результаты неплохо согласуются с экспериментальными данными об уменьшении концентрации лей-энкефалина в плазме крови крыс через 24 ч после перевязки коронарной артерии [117]. Аналогичные сведения сообщают и другие исследователи, обнаружившие падение иммунореактивности лей-энкефалина по истечении 1 суток после ишемического или изадринового некроза миокарда [83].

В основе подавления секреции лей-энкефалина как у больных инфарктом миокарда, так и при экспериментальном некрозе сердечной мышцы, лежат, скорее всего, одни и те же механизмы, о которых мы уже упоминали. Кроме того, в патогенезе наблюдаемого угнетения энкефалинового звена опиоидной системы могли играть роль характерные для стресса гормональные сдвиги, в частности повышение уровня глюкокортикоидов. Так, известно, что экзогенное

введение кортикостерона способствует торможению синтеза энкефалинов [251, 484, 494, 852].

Таким образом, количественные изменения компонентов эндогенной опиоидной системы в плазме крови пациентов с инфарктом миокарда имели неоднозначный характер и, вероятно, во многом были обусловлены стрессом, сопровождающим развитие некроза сердечной мышцы, а также теми гормональными реакциями, которые при этом имели место. Факт снижения уровня лей-энкефалина на 2-6 сутки заболевания заставляет думать о перспективах заместительной коррекции нарушений в системе опиатных лигандов. Приведенные данные позволяют предполагать универсальную роль эндогенных опиоидов в патогенезе самых различных заболеваний, протекающих с компонентами патологического стресса. В качестве одного из примеров таких заболеваний мы избрали реактивную депрессию, в механизме возникновения которой ведущая роль принадлежит психоэмоциональному стрессу [158]. Подтверждением сказанному служило и характерное для стресса усиление глюкокортикоидной активности надпочечников у больных реактивной депрессией [117]. В процессе лечения концентрация кортизола в крови наблюдаемых пациентов достоверно уменьшилась [117], а вот содержание  $\beta$ -эндорфина в плазме крови у этих больных, которое перед началом психофармакотерапии было более, чем в 2 раза выше, чем у практически здоровых доноров, несмотря на клинические признаки улучшения психического состояния пациентов, существенно не изменялось.

Подводя краткий итог разделу о состоянии эндогенной опиоидной системы при стрессе, следует отметить закономерные изменения активности основных ее звеньев в

ответ на действие чрезвычайных факторов различной природы. Эти изменения могут быть использованы для оценки выраженности стресс-реакции или предрасположенности к возникновению адаптационного синдрома, а также для решения вопроса о целесообразности проведения "заместительной терапии" лигандами ОР. Обнаружен определенный параллелизм в содержании эндогенных опиоидов и основных стресс-гормонов при состояниях напряжения.

Для оценки предполагаемых антистрессорных влияний опиоидных пептидов использовали подвешивание крыс за шейную складку на 22 часа, что вызывало формирование тирады Г.Селье [117]. D-Ала<sup>2</sup>-Лей<sup>5</sup>-Арг<sup>6</sup>-энкефалин (даларгин) заметно подавлял гипертрофию надпочечников у стрессированных крыс, в результате чего степень увеличения массы супраренальных желез была на 33% меньше, чем в стресс-контроле. В 4 раза уменьшилось число образующихся язвенных поражений слизистой желудка, что указывало на наличие у даларгина стресс-лимитирующих свойств [117]. При уменьшении дозы даларгина на один порядок, как и при увеличении ее в 5 раз, наблюдалось ослабление их антистрессорных свойств.

Представленные данные подтверждают известное положение о параболическом характере дозозависимой кривой при использовании пептидных лигандов ОР [205, 625, 727].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что опиоидные пептиды, в частности - энкефалины, способны активно включаться в механизмы формирования и регуляции ответа организма на чрезвычайные воздействия. Результаты хронического опыта с многократным подвешиванием крыс за шейную складку показали, что даларгин при ежедневном

введении в дозе 50 мкг/кг наиболее иллюстративно влиял на развитие первой фазы стресса - стадии тревоги, существенно ослаблял ее проявления. Следствием ограничения стрессовой реакции в стадию тревоги явилось, по-видимому, формирование более выраженной по сравнению с контролем резистентности крыс к патогенному действию.

Согласно данным литературы, опиоидные пептиды способны оказывать модулирующее влияние на секрецию большинства гормонов. С другой стороны, мы только что отметили активное влияние энкефалинов на развитие стресс-реакции, наиболее выраженное в отношении морфологических проявлений стадии тревоги.

Общеизвестно, что иницирующую и ключевую роль в генерации первой стадии общего адаптационного синдрома играют симпато-адреналовая (САС) и гипофизарно-надпочечниковая системы. Именно на эти системы мы и обратили свое первоочередное внимание при изучении опиатергических воздействий на гормональные механизмы стресса.

Кроме того, массивный выброс катехоламинов (КА) в кровь при экстремальных состояниях способствует развитию гистотоксических повреждений, в том числе и в миокарде [141]. Особую патогенетическую роль гиперсекреция КА играет при острой коронарной патологии, способствуя возникновению нарушений сердечного ритма [455, 648] и потенцируя дальнейшее распространение некроза миокарда. Об этом свидетельствует, в частности, тесная корреляция повышенной экскреции адреналина и норадреналина с тяжестью состояния больных инфарктом миокарда [73].

Было установлено, что синтетические аналоги энкефалинов достоверно снижают концентрацию норадреналина

и адреналина в плазме крови крыс с экспериментальной коронароокклюзией, а также уменьшают экскрецию катехоламинов с мочой [2,117].

Проведенные исследования показали, что энкефалины оказывают существенное влияние на состояние САС при стрессе, вызванном острой ишемией миокарда. Суть этого воздействия можно свести к торможению неадекватной гиперфункции этой системы на ранних сроках экстремального воздействия и профилактике истощения депонированных в надпочечниках предшественников биосинтеза катехоламинов.

Вышеизложенные данные об активном энкефалинергическом ингибировании САС на начальных этапах стресс-реакции заставляли предполагать, что эффекты опиоидов должны распространяться и на другую, не менее важную в регуляции стресса, систему - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую.

С целью аргументации этого положения исследовали влияние опиоидных пептидов на уровень АКТГ, кортизола и альдостерона в плазме крови, а также содержание цАМФ, который служит индикатором интенсивности стероидогенеза, в ткани надпочечников при стрессе, вызванном острой ишемией миокарда (ОИМ) или дозированным сдавлением мягких тканей (СМТ) [117].

Было установлено, что через 6 ч ОИМ уровень АКТГ в крови экспериментальных животных возвращался к контрольным значениям как в группе с введением даларгина, так и у крыс, не получавших его. Концентрация кортизола у нелеченных крыс продолжала увеличиваться и была через 6 ч ОИМ в 4,6 раза больше, чем у интактных особей и в 1,5 раза выше, чем на предыдущем сроке опыта. В группе

крыс, которым вводили энкефалин, содержание кортизола было на 43% сниженным по отношению к группе крыс с ОИМ без препарата и практически не отличался от значений у интактных крыс. Количество иммунореактивного альдостерона в крови крыс через 6 ч после коронароокклюзии было выше, чем у интактных особей на 166%, а введение энкефалина проявлялось достоверным снижением этого показателя по сравнению с соответствующим сроком ОИМ без инъекции препарата на 44% [117]. Подобные изменения являлись, видимо, проявлениями стресс-лимитирующего действия опиоидных пептидов.

Способностью тормозить гиперсекрецию глюкокортикоидов обладали наряду с D-Ала<sup>2</sup>-Лей<sup>5</sup>-Арг<sup>6</sup>-энкефалином и другие опиоиды [117]. Супрессивное действие энкефалинов на эффекты кортикостероидов, способных потенцировать кардиотоксическое действие КА [197], могло быть фактором защиты сердца от стрессорных повреждений.

О точке приложения стероид-ингибирующего действия энкефалинов при их периферическом введении трудно ответить однозначно. Существуют работы о прямом энкефалиновом подавлении биосинтеза стероидов в коре надпочечников. Так, в экспериментах *in vitro* лей-энкефалин и мет-энкефалин угнетали синтез кортикостерона и альдостерона [63]. Лей-энкефалин и мет-энкефалин вызывали снижение концентрации кортикостерона в крови и надпочечниках интактных крыс [165]. С приведенными данными согласуется ряд работ [783].

Вместе с тем, можно привести данные о способности энкефалинов к торможению гиперфункции ГГНС на всех уровнях [105]. Центральное влияние энкефалинов при

парентеральном введении может быть опосредовано проникновением пептидов через гематоэнцефалический барьер. Однако проницаемость ГЭБ для пептидов достаточно низка [176]. Можно допустить также рефлекторное действие опиоидных пептидов, так как показано их свойство возбуждать вагусные афференты [335,973].

Возникает вопрос: через какие ОР осуществляют опиоиды свое действие на функцию надпочечников? Достаточно распространенным подходом к решению данного вопроса является фармакологическая блокада опиатных рецепторов различными антагонистами. В ряде работ введение блокатора ОР налоксона способствовало увеличению концентрации кортизола в плазме крови [378,400,469,701,850], что можно было бы считать доказательством опиатергической супрессии кортикостероидогенеза в надпочечниках. Однако хорошо известно, что налоксон не является селективным антагонистом какого-либо ОР [197]. Наибольшим сродством он обладает к  $\mu$ -ОР, но в больших дозах может взаимодействовать с другими типами ОР:  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\epsilon$ -ОР [197,647].

В экспериментах Н.М.Поминовой (1992) с моделированием ОИМ у крыс предварительное введение налоксона в дозе 0,5 мг/кг, достаточной для полной блокады центральных и периферических  $\mu$ -ОР [621,753,965], полностью предупреждало супрессирующее влияние тетрапептида на уровень кортикостерона в крови. Следовательно, есть все основания полагать, что ингибирующий эффект тетрапептида реализуется в большей степени через активацию  $\mu$ -ОР.

Действительно, в экспериментах с селективным агонистом  $\mu$ -ОР морфином нами было установлено, что

предварительное внутривенное введение этого опиоида в дозе (5 мкМ/кг) перед 6-часовым моделированием "невроза тревоги" по O.Desiderato устраняло стресс-индуцированное повышение уровня кортизола [117]. Вместе с тем, введение селективного агониста  $\delta$ -ОР DADLE оказывало аналогичный эффект, но в дозировке, которая была в 25 раз меньше примененной дозы морфина (0,17 мкМ/кг) [117]. Следует принять во внимание и данные Полонского В.М. с соавт. (1987), согласно которым энкефалины не проникают через ГЭБ, если их концентрация в крови не достигает определенного "порогового" уровня, который достигается, как минимум, в 5 раз более высокими дозами препарата, чем в наших опытах.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют, что секрецию глюкокортикоидов у стрессированных животных снижают как  $\mu$ - так и  $\delta$ -агонисты, однако супрессирующая активность  $\delta$ -агонистов во много раз выше. Эти данные позволяют нам высказать мнение о том, что периферические  $\delta$ -рецепторы играют ключевую роль в регуляции секреции глюкокортикоидов.

В механизме отмеченного ингибирующего влияния опиоидных нейропептидов на глюко- и минералкортикоидную активность адреналовых желез при ОИМ можно выделить, по-видимому, прямое действие опиатных агонистов на кору надпочечников.

Высказанное мнение основано на том, что введение одного из лигандов ОР (даларгина) сопровождалось через 6 ч ОИМ достоверным снижением концентрации цАМФ в ткани надпочечников на 32% по отношению к животным с такой же продолжительностью ОИМ, получавшим физиологический раствор [117]. При этом не наблюдали существенного

воздействия препарата на уровень АКТГ [117], который является специфическим стимулятором стероидогенеза посредством активации аденилатциклазной системы клеток коры надпочечников. Так, в ряде исследований на изолированных органах было показано, что АКТГ вызывал подъем уровня цАМФ в коре надпочечников, а введение стабильных аналогов цАМФ стимулировало стероидогенез [809, 837].

В ходе клинических испытаний, проводимых в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН, были обследованы 18 больных острым инфарктом миокарда и 8 лиц идентичного возраста без признаков острой коронарной патологии.

Изменения в содержании иммунореактивных гормонов в наших наблюдениях указывали на развитие у больных ИМ характерной стресс-реакции. Так, у этих пациентов на 61% увеличивалось содержание АКТГ, на 34,5% – кортизола и на 98,7% – альдостерона в 1 сут заболевания по сравнению с контрольной группой лиц без острой коронарной патологии [117]. В группе больных, получавших даларгин, не наблюдали подобного повышения уровней АКТГ и кортизола в 1 сут ОИМ. Концентрация альдостерона под действием даларгина не изменялась [117].

Таким образом, результаты клинических испытаний даларгина у больных инфарктом миокарда совпадают с данными, полученными на крысах с ОИМ.

Влияние энкефалина на динамику активности гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе, вызванном сдавлением мягких тканей, в общих чертах соответствовало эффектам, отмеченным выше при ОИМ [117]. Указанная универсальность отвечала представлениям о

неспецифическом характере пептидергических воздействий на систему гормональной регуляции стресса. Было показано, что введение крысам D-Ала<sup>2</sup>-Лей<sup>5</sup>-Арг<sup>6</sup>-энкефалина в условиях сдавление мягких тканей ограничивало гиперстимуляцию всех основных звеньев данного эндокринного ансамбля [105]. Это выразилось в уменьшении степени стрессорного подъема уровней кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе, АКТГ в гипофизе, 11-ОКС в плазме крови и в ткани надпочечников. Возможно, что подобное действие энкефалина могло быть направлено на профилактику истощения коры надпочечников при тяжелом стрессе.

В целях проверки этой гипотезы была проведена серия исследований по оценке способности энкефалинов влиять на реактивность коры надпочечников к специфическим АКТГ-стимулам в условиях "истощающего" стресса [117]. В связи с поставленными задачами все крысы были произвольно разделены на несколько групп. В первой группе животных декапитировали партиями через 1, 3, 5, 10 и 15 сут ежедневного 12-часового подвешивания за шейную кожную складку, во второй группе в процессе многократного подвешивания крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили даларгин до и после сеанса стрессирования (разовая доза - 50 мкг /кг). В конце опыта (10 или 15 сут) в обеих группах подопытных крыс оценивали реакцию надпочечников на кортикотропиновую стимуляцию по уровню кортизола в плазме крови, которую получали через 30 мин после внутрибрюшинной инъекции АКТГ (1,5 МЕ на 150 г массы тела). Результаты этих экспериментов в основном подтверждает уже высказываемую нами мысль о супрессирующем влиянии энкефалинов на

глюкокортикоидную активность коры надпочечников в стадии тревоги стрессорной реакции. В данном случае нас интересовало другое: проявлением какого процесса явилось связанное с введением энкефалина уменьшение секреции кортизола – быстрого истощения или своеобразного "охранительного торможения"?

Результатом кортикотропиновой стимуляции коркового слоя надпочечников было повышение уровня кортизола на 10-суточном сроке опыта в крови у крыс группы стресс-контроля с  $12,65 \pm 2,17$  нг/мл до  $19,43 \pm 1,86$  нг/мл, то есть на 53,6%, а у крыс, получавших энкефалин, с  $8,34 \pm 1,28$  нг/мл до  $42,19 \pm 2,82$  нг/мл, или в 5 раз [117]. На 15 сут хронического стрессирования достоверного увеличения секреции кортизола в ответ на введение АКТГ в группе стресс-контроля мы не наблюдали. Более того, концентрация этого гормона в плазме крови уменьшилась после инъекции кортикотропина с  $6,50 \pm 0,48$  нг/мл до  $4,37 \pm 0,50$  нг/мл, что могло быть следствием стрессорного истощения коры надпочечников. В то же время у крыс, получавших в ходе опыта энкефалин, введение АКТГ на 15-суточном сроке стрессирования сопровождалось повышением содержания кортизола в крови с  $8,10 \pm 0,52$  нг/мл до  $15,18 \pm 1,06$  нг/мл, то есть на 87,4% [117].

Таким образом, под влиянием курсового введения опиоидного нейропептида реакция глюкокортикоидного аппарата коры надпочечников на кортикотропиновую стимуляцию при тяжелом хроническом стрессе заметно усиливалась, что говорило о сохранении более высоких инкреторных потенциалов надпочечников у крыс данной группы.

Подводя итог настоящему фрагменту исследований, остановимся на феномене противоположного действия даларгина на уровень кортизола у интактных животных по сравнению со стрессированными крысами [117]. Введение препарата в этом случае вызывало кратковременное увеличение концентрации кортизола в крови до  $11,4 \pm 1,36$  нг/мл через 1 ч, что на 98% выше, чем у животных, которым вместо пептида вводили физиологический раствор ( $p < 0,01$ ). Через 3 ч после инъекции энкефалина интактным крысам содержание кортизола в их плазме крови достоверно не отличалось от контроля. Сходные результаты были получены другими исследователями [202]. Эти данные подтверждают существующую точку зрения о модулирующем характере пептидергических эффектов, зависящих от функционального состояния организма [8, 9, 29, 30, 32, 205, 237, 541, 621, 896].

Эксперименты с моделированием эмоционально-болевого стресса по О.Дезидерато различной продолжительности позволяют дополнить высказанную мысль положением о зависимости модулирующего эффекта опиоидов не только от исходного состояния биологического объекта, но и от интенсивности воздействия стрессора. Так, введение даларгина индуцировало даже более выраженный по сравнению со стресс-контролем подъем кортикотропиновой и глюкокортикоидной активности на ранних сроках опыта (1-2ч) [117]. Продолжение непрерывного стрессирования животных сопровождалось угасанием этого эффекта, а через 16-24 ч отмечалось энкефалинергическое торможение секреции АКТГ и кортизола.

Известно, что при стрессе имеет место тесное функциональное взаимодействие гипофизарно-надпочечникового и гипофизарнотиреоидного эндокринных

комплексов [184]. Естественно думать, что отмеченные выше изменения, вносимые энкефалинами в характер ответных реакций системы "АКТГ-кора надпочечников", могли прямо или опосредованно отразиться на регуляции гормонпродуцирующей способности щитовидной железы, а также на метаболической активности ее инкретов, которые способны при стрессе увеличивать потребление кислорода органами-мишенями [218], разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях [652] и, наряду с этим, оказывать общее анаболическое действие за счет индукции синтеза новых дыхательных ферментов [910].

В ходе опыта в плазме крови крыс при стрессе, вызванном ОИМ или СМТ, определяли уровни тироксина ( $T_4$ ) и его свободной формы (св. $T_4$ ), трийодтиронина ( $T_3$ ), тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксинсвязывающего белка (ТСБ) [117].

Кроме того, рассчитывали соотношение абсолютных величин тироксина и трийодтиронина ( $T_4/T_3$ ); интегральный индекс щитовидной железы (ИИ), который представляет собой отношение  $(СТ_3+СТ_4) : СТТГ$ , где  $СТ_3$ ,  $СТ_4$  и  $СТТГ$  — процентное содержание соответствующего гормона по сравнению с " нормой " в группе интактных крыс; коэффициент  $T_4/ТСБ$  [117].

Было установлено, что воспроизведение ОИМ вызывало через 3ч уменьшение концентраций  $T_4$  и  $T_3$  по сравнению с интактными животными [117]. Фактором, способствующим развитию стрессорного гипотиреоза, могло быть показанное в предыдущих сериях повышение уровня глюкокортикоидов, которые способны тормозить функцию щитовидной железы [714]. Одновременное повышение уровня ТТГ позволяло

констатировать периферический характер подавления функциональной активности щитовидной железы при ОИМ, когда стимуляция тропной функции гипофиза была вторичной и развивалась по механизму отрицательной обратной связи в ответ на уменьшение содержания тиреоидных гормонов в крови.

Повышение концентрации св.Т<sub>4</sub> на 48% по отношению к интактным крысам могло быть обусловлено существенным уменьшением количества ТСБ. Косвенным индикатором относительного увеличения свободной фракции тироксина служил также подъем коэффициента Т<sub>4</sub>/ТСБ.

Острая ишемия миокарда вызывала резкое уменьшение интегрального индекса щитовидной железы у крыс с ОИМ и подъем коэффициента Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub>. Если снижение ИИ более, чем в 8 раз в сочетании с вышеприведенным уменьшением концентрации Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> говорили о существенном угнетении функций щитовидной железы, то рост коэффициента Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub> указывал на подавление процесса дейодирования тироксина (Т<sub>4</sub>) в Т<sub>3</sub>, которое могло быть обусловлено гиперсекрецией глюкокортикоидов при стрессе [946].

Снижение уровня тиреоидных гормонов при стрессе достаточно хорошо известно, но значение и биологический смысл этого явления подвергаются дискуссии. В применении к ОИМ можно сослаться на работы, в которых было показано, что снижение уровня гормонов щитовидной железы, как правило, коррелирует с тяжестью инфарктов миокарда [64,244] и сопутствующим ацидозом, вызывающим резкое усиление утилизации тиреоидных гормонов в тканях [439].

Введение даларгина предупреждало уменьшение количества общего  $T_4$  в сыворотке крови крыс после коронароокклюзии [117]. Данный показатель через 3 ч ОИМ на 96% превышал таковой у крыс с ОИМ, не получавших препарата, и достоверно не отличался от уровня интактных животных. В отношении  $T_3$ , св. $T_4$  и ТТГ статистически убедительного эффекта энкефалина мы не наблюдали.

Введение даларгина не отразилось на количественных изменениях  $T_4$  через 6 ч ОИМ, но сопровождалось увеличением на 41% концентрации  $T_3$  в крови по сравнению с ОИМ-контролем. Это указывает на усиление процессов дейодирования  $T_4$  в  $T_3$  под действием энкефалина. Аналогичный эффект даларгин оказывал через 24ч от начала коронароокклюзии [117]. Сходный эффект на уровень тиреоидных гормонов даларгин оказывал при использовании других моделей стресса [117].

Мы склонны трактовать эти данные как еще одно свидетельство антистрессорного действия энкефалина, направленного на профилактику угнетения функций щитовидной железы в экстремальной ситуации. Здесь можно сослаться также на мнение о том, что  $T_3$  (сохранению уровня которого при ОИМ способствовал аналог энкефалина) может выступать в роли стимулятора сократимости сердечной мышцы, а уменьшение его концентрации в крови при ОИМ считается одним из патогенетических факторов развития сердечной недостаточности [226].

При анализе всей совокупности полученных результатов создавалось впечатление, что наиболее заметно энкефалины проявляли свое действие в тех случаях,

когда параметры гормонального гомеостаза в наибольшей мере отклонялись от нормы.

По-видимому, это обусловлено модулирующим характером проявления физиологических эффектов опиоидных пептидов, зависящих от функционального состояния организма [9,30,518].

Эту мысль в определенной степени иллюстрируют результаты исследования гормонов гипофизарно-тиреоидного комплекса после введения D-Ала<sup>2</sup>-Лей<sup>5</sup>-Арг<sup>6</sup>-энкефалина intactным крысам. В отличие от вышеизложенных фактов опиатергического противодействия стрессорному угнетению гипофизарно-тиреоидной системы, через 3 ч после введения энкефалина intactным крысам мы наблюдали признаки первичного ингибирования гормонпродуцирующей функции щитовидной железы [117].

Таким образом, проведенные эксперименты доказывали способность энкефалинов оказывать модулирующее действие на активность гипофизарно-тиреоидной системы и в определенной степени предупреждать угнетение ее функциональных способностей и истощение резервов при тяжелом стрессе.

Следует обратить внимание на модулирующий эффект энкефалинов в отношении секреции вазопрессина. Интерес к вазопрессину и его взаимоотношениям с опиоидными пептидами при стрессе был вызван у нас несколькими следующими соображениями.

Во-первых, усиленный выброс данного гормона наблюдается как качественно стереотипная реакция на действие стрессоров [656], независимо от того, связано это с нарушением водного баланса, или не затрагивает параметров гидро-ионного обмена. Так, содержание

вазопрессина возрастало при кровопотере [620], а также - при гипоксии [806], болевом стрессе [229], при электрошоке, компрессии тела или взятии животного в руки. Во-вторых, известно, что в концентрациях, превышающих физиологические, вазопрессин индуцирует констрикцию коронарных сосудов [737] и может, следовательно, включаться в патогенез стрессорных повреждений миокарда. В-третьих, имеются работы об опиатергическом торможении секреции вазопрессина в физиологических условиях [315, 422, 427, 592].

Окклюзия коронарной артерии вызывала выраженное усиление вазопрессина плазмы крови крыс 2-3,6 раза по сравнению с группой интактных животных [117]. При стрессе, вызванном СМТ, повышение вазопрессина плазмы крови было гораздо более выраженным: через 1 ч после декомпрессии данный параметр увеличился в 14 раз, а через 24 ч - в 17 раз. Полученные данные соответствуют гипотезе о гипервазопрессинемии как характерной метаболической реакции на экстремальные воздействия различного генеза, детально представленной в обзоре В.В.Фролькис с соавт [230].

Введение крысам даларгина полностью предупреждало повышение уровня вазопрессина в плазме крови при обоих способах стрессирования [117]. Более того, через 1 и 24 ч опыта концентрация вазопрессина в плазме крови крыс, получавших при ОИМ данный аналог лей-энкефалина, была даже ниже уровня, зафиксированного у интактных особей соответственно в 4,3 и в 2,4 раза. Последние результаты наводят на мысль о способности энкефалинов к прямому ингибированию секреции вазопрессина в питуицитах. Это подтверждается и данными Forsling M. et al. [427] об

уменьшении секреции вазопрессина в изолированных нейрогипофизах после введения в инкубационную среду энкефалинов. Вместе с тем не исключена возможность физиологического антагонизма лигандов ОР с катехоламинами в их действии на нейрогипофиз. Предположение такого рода мы основываем на фактах адренергической стимуляции образования вазопрессина в перфузируемой системе гипофиза [255,838] и уменьшения его секреции после добавления лей-энкефалина [255].

Аргументами в пользу высказанных суждений могут служить также сведения литературы о способности опиоидных пептидов ингибировать высвобождение КА из изолированных клеток мозгового вещества надпочечников [301,810] и, кроме того, наши собственные данные свидетельствуют о супрессирующем влиянии энкефалинов на активность САС при стрессе, вызванном ОИМ.

Супрессирующий эффект даларгина на секрецию вазопрессина полностью блокировался налоксоном [117]. Следовательно можно считать, что супрессирующее действие на секрецию антидиуретического гормона (АДГ) при ОИМ энкефалины реализовали путем взаимодействия со специфическими опиатными рецепторами.

Выявленные закономерности пептидергического контроля вазопрессинового реакции при экстремальных воздействиях обнаруживали себя и при моделировании "невроза тревоги" по О.Дезидерато [117].

Через 1 ч эмоционально-болевого стресса (ЭБС) мы наблюдали подъем уровня иммунореактивности вазопрессина с  $14,64 \pm 0,9$  пг/мл до  $32,30 \pm 3,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), который сохранялся и через 4ч опыта ( $28,72 \pm 3,2$  пг/мл;  $p < 0,01$ ).

Введение крысам D-Ала<sup>2</sup>-Лей<sup>5</sup>-Арг<sup>6</sup>-энкефалина способствовало заметному торможению секреции вазпрессина в указанных условиях. Так, у крыс, получавших энкефалин, содержание АДГ в плазме крови составило через 1ч стресса -  $20,35 \pm 1,9$  пг/мл и через 4ч -  $14,77 \pm 1,61$  пг/мл. Приведенные значения концентрации АДГ были в обоих случаях достоверно меньшими, чем у крыс группы стрессконтроля. Предварительная блокада ОР налоксоном нивелировала этот эффект опиоида.

Таким образом, проведенные исследования показали, что энкефалины способны тормозить подъем уровня иммунореактивного вазопрессина и ингибировать его антидиуретическую активность при различных экстремальных воздействиях. Указанный эффект энкефалинов является одним из аспектов их стресс-лимитирующего действия и, вероятнее всего, направлен на ослабление негативных влияний избытка вазопрессина на сердечно-сосудистую систему и состояние гидроионного равновесия при "патологическом" стрессе.

В предыдущих разделах нашего обзора мы обращали внимание на неоднозначность эффектов опиоидных нейропептидов в отношении уровня ряда гормонов (АКТГ, кортизол, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, инсулин) в зависимости от характера развития стресс-реакции или ее отсутствия. Исходя из этого, мы исследовали изменения активности вазопрессина в плазме крови после внутрибрюшинного введения опиоидных нейропептидов интактным крысам.

Введение даларгина не вызывало достоверных изменений вазопрессина плазмы крови через 30 и 60 мин, но способствовало уменьшению этого показателя на 34% через 3 ч опыта [117]. Введение других опиоидов сопровождалось

развитием двуфазных изменений изучаемого показателя: вслед за кратковременным снижением вазопрессина плазмы отмечался заметный ее подъем [117].

Можно предположить, что неоднозначная реакция задней доли гипофиза на экзогенные пептиды связана: во-первых, с различной рецепторной специфичностью исследованных пептидов; во-вторых, неодинаковой их устойчивостью к энзиматической деградации. Несколько неожиданной для нас явилась высокая активность дез-тирозил- $\gamma$ -эндорфина - пептида, являющегося продуктом метаболизма опиоидного пептида  $\gamma$ -эндорфина, но не обладающего опиоидной активностью [197, 205]. Эти результаты свидетельствуют, что на секрецию вазопрессина могут оказывать влияние не только ОП, но и их дериваты, лишенные опиоидных свойств.

Отмеченные различия вазопрессиновых реакций в ответ на действие опиоидных пептидов в условиях физиологического покоя или при стрессе могли быть обусловлены и зависимостью числа активных рецепторов того или иного лиганда от функционального состояния организма. Аналогичная точка зрения была высказана Caffrey J.L. (1984), Caffrey J.L. et al (1985).

Если быть внимательными, то можно заметить, что до сих пор мы вели речь о влиянии опиоидных пептидов на стресс-индуцированные изменения гормонов, в спектре физиологического действия которых доминируют катаболические эффекты. Ниже мы приводим наши данные о воздействии лигандов опиатных рецепторов на уровень анаболических инкретов (инсулин, тестостерон) в плазме крови стрессированных животных, поскольку степень патологического воздействия экстремальных факторов

определяется во многом именно балансом указанных групп биологически активных веществ. Выше мы уже отмечали, что энкефалины способны тормозить секрецию КА, которые, как известно, могут ингибировать секрецию инсулина, действуя через  $\alpha$ -адренорецепторы в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса [705,768]. Исходя из этого, мы предположили, что опиоиды, подавляя секрецию КА, могут модулировать уровень инсулина в плазме крови при стрессе. Литературных данных, посвященных опиоидергическим влияниям энкефалинов на секрецию тестостерона в экстремальных ситуациях, мы вообще не встретили.

У животных, стрессированных по методу O.Desiderato, непосредственно после окончания эмоционально-болевого воздействия наблюдалось достоверное снижение концентрации инсулина и тестостерона [117], что соответствует данным литературы [169].

Надо сказать, что и прочие протестированные нами энкефалины, в той или иной степени, предупреждали стресс-индуцированное уменьшение концентрации инсулина, но наиболее активным оказался  $\delta$ -агонист DADLE [117]. Селективный  $\mu$ -агонист морфин проявлял аналогичные свойства, но только в многократно больших дозах, в 28 раз превышающих те дозы, в которых активны энкефалины (морфин 5 мкМ/кг, DADLE 0,17 мкМ/кг).

Таким образом, модулирующей активностью в отношении секреции инсулина при стрессе обладают как  $\mu$ -агонисты (морфин), так и  $\delta$ -агонисты (DADLE). Эту мысль подтверждает и достаточно выраженный эффект смешанного ( $\mu$ - и  $\delta$ -) агониста ОР - даларгина.

По имеющимся в литературе данным, синтетические аналоги энкефалинов при системном введении проникают через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в достаточно больших дозах, превышающих 0.5 мг/кг [176]. В данном случае была использована доза пептидов, в весовом выражении равная 0.1 мг/кг. Следовательно, уместно предположить, что модулирующий эффект энкефалинов на функцию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса связан с активацией периферических  $\delta$ -ОР. Центральные ОР тоже, по-видимому, принимают участие в регуляции уровня инсулина, так как морфин и неселективный антагонист налоксон блокируют стрессорное изменение концентрации этого гормона.

Должны признаться, что эффекты налоксона в анализируемой ситуации оказались достаточно сложными для обсуждения, так как блокатор опиатных рецепторов - налоксон, подобно агонистам ОР, способствует предупреждению стрессорной гипоинсулинемии [117].

Остается достаточно спекулятивно предположить, что у стрессированных животных активируются центральные ОР, возбуждение которых потенцирует стресс-индуцированное снижение концентрации инсулина в плазме крови. В случае блокады этих рецепторов налоксоном, способным после периферического введения проникать через гемато-энцефалический барьер, стрессорное изменение уровня этих гормонов может нивелироваться. Безусловно, такая гипотеза требует дополнительного экспериментального обоснования, однако заставляет задуматься о гетерогенности функционального предназначения центральных и периферических опиатных рецепторов. Нам представляется вполне логичным предположить также, что эффект налоксона

на секрецию инсулина может быть связан и с блокадой центральных, неидентифицированных на сегодняшний момент, рецепторов, отличающихся по своим свойствам от центральных  $\mu$ - и периферических  $\delta$ -ОР.

Наиболее заметное стимулирующее действие на секрецию тестостерона оказывал селективный агонист  $\delta$ -ОР - DADLE, который не только предупреждал стресс-индуцированное снижение уровня этого гормона, но даже способствовал увеличению его концентрации в плазме крови выше, чем у интактных животных [117]. Видимо, периферическим  $\delta$ -ОР принадлежит определяющая роль в энкефалинергической модуляции процессов биосинтеза и секреции тестостерона. Эту точку зрения подтверждает тот факт, что неселективные лиганды  $\delta$ -ОР были заметно менее активными (лей-энкефалин, тетрапептид) или не действовали вовсе (даларгин, энкефалинамид). На специфическую зависимость секреции тестостерона от активации  $\delta$ -ОР указывает и отсутствие изменений уровня тестостерона при введении крысам  $\mu$ -агониста морфина. Утверждение же о периферической локализации задействованных в данном случае  $\delta$ -ОР мы основываем на низкой проницаемости энкефалинов через ГЭБ [176].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что энкефалины стимулируют секрецию анаболических гормонов (инсулина, тестостерона) у стрессированных животных. Этот эффект энкефалинов связан с активацией периферических  $\delta$ -ОР. Центральные опиатные рецепторы также могут в определенной степени опосредовать регуляторные влияния на секрецию инсулина.

Резюмируя данный раздел обзора мы хотели бы отметить ряд моментов, на наш взгляд, наиболее важных.

Анализ литературных данных и полученные собственные результаты утвердили нас в мысли, что опиоидные пептиды, в частности – энкефалины, способны активно включаться в регуляцию ответной реакции организма на чрезвычайные воздействия и механизмы формирования неспецифической резистентности.

Наиболее иллюстративно опиоидные пептиды влияют на развитие первой фазы стресса – стадии тревоги, существенно ослабляя ее проявления, следствием чего является формирование более выраженной устойчивости крыс к патогенному действию стрессора.

Энкефалины ингибируют стресс-индуцированное усиление секреции катехоламинов, кортикотропин-рилизинг фактора, АКТГ и глюкокортикоидов, причем о главной точке приложения стероид-ингибирующего действия энкефалинов при их периферическом введении трудно ответить однозначно. Можно привести аргументы как в пользу прямого энкефалинергического подавления биосинтеза стероидов в коре надпочечников, так и данные о способности энкефалинов к торможению гиперфункции ГГНС на всех уровнях.

Центральное влияние энкефалинов при парентеральном введении частично опосредовано проникновением пептидов через гематоэнцефалический барьер [486], но можно допустить и рефлекторное действие опиоидных пептидов за счет возбуждения вагусных афферентов [334].

Совокупность современных данных убедительно свидетельствует, что секрецию глюкокортикоидов у стрессированных животных снижают как  $\mu$ - так и  $\delta$ -агонисты

опиатных рецепторов, однако супрессирующая активность лигандов  $\delta$ -ОР во много раз выше. Следовательно, мы можем высказать достаточно обоснованное мнение о том, что периферические  $\delta$ -рецепторы играют ключевую роль в супрессии глюкокортикоидной секреции.

Опиатергическое ограничение стрессорной гиперфункции всех основных звеньев ГГНС [105], по аналогии с симпато-адреналовой системой, видимо, направлено на профилактику истощения коры надпочечников при тяжелом стрессе. Об этом же свидетельствует сохранение достаточно высокой реактивности глюкокортикоидного аппарата коры надпочечников на кортикотропиновую стимуляцию при тяжелом хроническом стрессе у крыс, получавших опиоидный пептид.

Представленные в настоящем обзоре данные о предупреждающем эффекте энкефалинов в отношении стрессорного угнетения тиреоидных функций подтверждают концепцию о стресс-лимитирующих свойствах опиоидных пептидов.

Энкефалины способны тормозить подъем уровня иммунореактивного вазопрессина и ингибировать его антидиуретическую активность при различных экстремальных воздействиях. Указанный эффект энкефалинов является одним из аспектов их стресс-лимитирующего действия и, вероятнее всего, направлен на ослабление негативных влияний избытка ВП на сердечно-сосудистую систему и состояние гидро-ионного равновесия при "патологическом" стрессе.

Агонисты опиатных рецепторов способны предупреждать стресс-индуцированную супрессию секреции инсулина и тестостерона. Модулирующей активностью в отношении

секреции инсулина при стрессе обладают как  $\mu$ -агонисты (морфин), так и  $\delta$ -агонисты (DADLE). Эффект энкефалинов в отношении уровня анаболических гормонов связан с активацией периферических опиатных рецепторов  $\delta$ -типа.

Физиологическое действие пептидного регулятора на эндокринную систему зависит от функционального состояния организма и может резко различаться, вплоть до полярного эффекта [9, 30, 518], что связано с модулирующим характером пептидергических влияний [8, 9, 29, 30, 32, 205, 237, 518, 541, 621, 896]. Эксперименты с моделированием стресса различной силы и продолжительности позволяют дополнить высказанную мысль положением о зависимости модулирующего эффекта опиоидов не только от исходного состояния биологического объекта, но и от интенсивности воздействия стрессора.

### 1.3.6. О роли опиоидных пептидов в аритмогенезе.

Литературные данные об участии опиатергической системы в патогенезе нарушений сердечного ритма носят весьма противоречивый характер. Нередко одни и те же исследователи публикуют сообщения об антиаритмической активности агонистов опиатных рецепторов (ОР) [412] и блокаторов ОР [411].

Известно, что агонисты ОР центрального действия (проникающие через гемато-энцефалический барьер) морфин, фентанил, мептазинол уменьшают частоту и длительность желудочковой тахикардии (ЖТ) и ЖФ, индуцированных ОИМ, как в эксперименте [412, 431, 432], так и в клинике [696]. Агонисты  $\mu$ -ОР фентанил, морфин практически полностью предупреждают возникновение желудочковых экстрасистол, вызванных введением токсических доз адреналина [432]. При этом антиаритмическая активность опиоидов сравнима с таковой для пропранолола [432] и, по мнению некоторых исследователей, связана с ограничением стресс-индуцированной секреции адреналина [898] или повышением тонуса *n.vagus* [431, 432]. Стимуляция последнего, как известно, ведет к повышению электрического порога ЖФ при ОИМ [579, 997]. Катехоламины же, напротив, понижают электрическую стабильность миокарда, что позволяет использовать их для моделирования аритмий [149, 432, 648, 729, 868]. В силу этого, ограничение секреции катехоламинов надпочечниками после введения морфина [898] может вносить свой вклад в механизм антиаритмического эффекта опиоидов. По-видимому, агонисты  $\mu$ -ОР предупреждают нарушения сердечного ритма, действуя, главным образом на центральные вегетативные

центры головного мозга [304, 416, 431, 432, 621, 832], так как по мнению некоторых исследователей, в сердце отсутствуют  $\mu$ -ОР [603].

В 80-х годах появились работы, в которых убедительно доказано, что блокада ОР налоксоном предупреждает возникновение аритмий [412, 630, 981, 995] и даже купирует уже возникшее нарушение сердечного ритма при коронароокклюзии и интоксикации хлороформом [995]. Эти данные получены как на изолированном сердце [995], так и на целом организме [411, 630, 981]. Это позволяет предполагать вовлечение в антиаритмическое действие налоксона, как центральных, так и миокардиальных ОР, в отличие от морфина и фентанила, которые, как известно, действуют преимущественно центрально [304, 416, 621, 832]. Следует отметить, что во всех работах по влиянию налоксона на электрическую стабильность миокарда [412, 630, 981] использовались дозировки, превышающие 1мг/кг массы тела. Между тем известно, что полное "насыщение"  $\mu$ -ОР достигается уже при дозе данного препарата 0,5 мг/кг [621, 753, 965]. Введение же более высоких доз налоксона позволяет блокировать другие типы ОР:  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\sigma$ -ОР [197, 410, 621, 753, 965]. Принимая во внимание, что ОР сердца представлены главным образом  $\delta$ - и  $\kappa$ -ОР, которые обладают низким сродством к налоксону, многие исследователи сходятся во мнении, что миокардиальные ОР можно блокировать, используя только высокие дозы этого антагониста [410, 621, 753, 965].

Можно также предположить, что антиаритмические свойства налоксона связаны с блокадой  $\delta$ - и  $\kappa$ -ОР миокарда или головного мозга. Косвенным подтверждением участия

этих типов ОР в патогенезе аритмий является тот факт, что максимальная антиаритмическая активность налоксона проявляется в дозах 10 - 20 мг/кг, позволяющих заблокировать не только периферические рецепторы, но и все типы центральных ОР [647]. В исследованиях, выполненных "in vitro" на изолированном сердце, для купирования аритмий используются, как правило, столь высокие дозы налоксона (0,6 мг на сердце крысы) [995], что позволяет некоторым исследователям связывать антиаритмические свойства налоксона не с "оккупацией", а с прямым мембраностабилизирующим действием этого препарата [410,412].

Таким образом, суммируя литературные данные, можно прийти к выводу, что активация  $\mu$ -ОР и блокада других типов ОР приводит к повышению электрической стабильности миокарда. Низкая специфичность налоксона не позволяет ответить на вопрос о конкретной роли каждого типа ОР, а литературные данные по этому вопросу, полученные с использованием специфических антагонистов ОР, чрезвычайно скупы.

К моменту начала данной работы нам встретилось только одно сообщение о том, что синтетический аналог ЛЭ - даларгин обладает антиаритмической активностью при нарушениях ритма, индуцированных жировой эмболией сонных артерий [225]. Однако отсутствие цифрового материала в этой работе не дает возможности убедиться в достоверности полученных результатов.

В исследованиях, выполненных "in vitro" на изолированном сердце, обнаружено аритмогенное действие смешанного агониста  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -ОР  $\beta$ -эндорфина и агониста  $\kappa$ -ОР динорфина [197,630,629]. Однако авторы

использовали такие высокие концентрации этих ОП в перфузате, которые в 1000 раз превышали содержание соответствующих пептидов в плазме крови [45, 107, 135, 527]. Отсутствие убедительных доказательств о синтезе и депонировании динорфина и  $\beta$ -эндорфина в миокарде [972], низкая концентрация этих ОП в плазме крови также заставляют усомниться в том, что динорфин и  $\beta$ -эндорфин способны действовать на сердечную мышцу [972].

Подводя итог сказанному, мы хотели бы акцентировать внимание на узловых, с нашей точки зрения, моментах проблемы, анализ которых позволил нам сформулировать следующую рабочую гипотезу:

Известно, что секреция опиоидных нейропептидов усиливается при стрессе; введение экзогенных ОП ограничивает стрессорные повреждения миокарда, что позволяет нам предположить, что система ОП является одной из стресс-лимитирующих систем (СЛС). Следовательно, опиоидные пептиды должны (согласно концепции Ф. З.Меерсона) проявлять свойства, характерные для других СЛС, а именно: уровень этих пептидов должен увеличиваться в крови и тканях при адаптации, а введение в организм экзогенных ОП или воздействия, стимулирующие их синтез в организме, должны предупреждать возникновение аритмий и увеличивать электрическую стабильность сердца при коронароокклюзии.

Экспериментальному анализу этой гипотезы и посвящена, по сути дела, настоящая работа.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 2982 белых крысах линии Вистар. При проведении экспериментов руководствовались рекомендациями, изложенными в Приказе N 755 МЗ СССР от 12 августа 1977 г. Животных умерщвляли методом дислокации шейного отдела позвоночника под эфирным наркозом. Ниже мы приводим распределение животных по сериям экспериментов в таблице 1.

**2.1. Экспериментальные модели.***2.1.1. Модели острой ишемии миокарда.*

Для оценки нарушений ритма сердца и антиаритмической активности различных фармакологических агентов моделировали острую ишемию миокарда [412]. Для этого крыс наркотизировали эфиром, производили торакотомию в четвертом межреберье слева, тупо раздвигали межреберные мышцы и ребра, в образовавшееся отверстие "вывихивали" сердце, перевязывали левую нисходящую коронарную артерию на 2 мм ниже конус пульмоналис и возвращали сердце обратно в грудную полость. В течение первых 15 мин после коронаоокклюзии регистрировали ЭКГ. Определяли характер, частоту и длительность аритмий, а также смертность животных от необратимой фибрилляции желудочков.

Антиаритмический эффект адаптации к периодическому действию холода и физической нагрузке оценивали на модели острой ишемии миокарда (ОИМ), разработанной I. Lerman и соавт. [632], которая позволяет воспроизводить ишемию в отсутствии наркоза при закрытой грудной клетке, то есть в условиях максимально выраженной стресс-реакции, что очень важно для изучения стресс-лимитирующих систем

(СЛС). Этот метод предусматривает два этапа. На первом под эфирным наркозом производили торакотомию и под левую коронарную артерию подводили атравматическую лигатуру, снабженную специальным окклюдером. Свободные концы лигатуры, не затягивая, выводили на кожу, рану послойно ушивали. На втором этапе (через 5 - 7 суток после оперативного вмешательства) у животных, фиксированных на спине, под эфирным рауш-наркозом производили кожный надрез длиной 3 - 5 мм, извлекали свободные концы лигатуры и через 5 - 7 минут, по окончании действия наркоза, концы лигатуры затягивали, в результате чего развивалась коронароокклюзия.

*2.1.2. Адреналовые и хлоридкальциевые модели нарушений сердечного ритма.*

Аритмии моделировали при помощи внутривенного введения адреналина (100 мкг/кг) или  $\text{CaCl}_2$  (100 мг/кг) под легким эфирным наркозом. Адреналин инфузировали за одну минуту. Хлорид кальция вводили за две минуты. В работе использовали 0,01% раствор адреналина и 10% раствор ампулированного хлористого кальция. Раствор адреналина готовили *ex tempore* из порошка адреналина гидрохлорида компании "Sigma" (США). После инъекции адреналина или  $\text{CaCl}_2$  в течение 5 мин регистрировали ЭКГ во втором стандартном отведении и принимали во внимание только желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, желудочковая фибрилляция).

### 2.1.3. Экспериментальные модели стресса

В работе было использовано две модели стресса: 24-х часовой иммобилизационный стресс с фиксацией крыс в положении на спине в течение суток и эмоционально-болевого стресс по O.Desiderato [385].

Для моделирования эмоционально-болевого стресса крыс, сутки не получавших пищи, помещали в специальные клетки, через пол которых пропускали ток (4 мА). Избежать электрического раздражения животные могли только путем ухода на возвышенную площадку, расположенную в центре клетки. После выработки у подопытных животных достаточно стойкого условного рефлекса избегания боли, на ранее защищенную площадку также начинали подавать электрический ток (6 мА в течение 2 сек) импульсами через случайные промежутки времени. Стрессирующими факторами в данной модели являются, во-первых, возникающая сшибка выработанного условного рефлекса избегания боли и безусловнорефлекторного раздражения лапок животного импульсами электрического тока, а, во-вторых, постоянно напряженное ожидание последующих стрессорных воздействий, наносимых через случайные временные интервалы, что исключало возможность экстренной адаптации. Использование данного метода дало нам возможность моделировать повреждения миокарда, являющиеся стрессорными по своему этиопатогенезу.

При выборе этих моделей стресса мы руководствовались данными о том, что оба типа стрессорных воздействий приводят к формированию триады Г.Селье, стрессорному повреждению сердца и типичным для стресса изменениям уровня гормонов [117].

#### 2.1.4. Экспериментальные модели адаптации.

Для достижения состояния адаптации использовались два способа воздействия: химический (введение экстракта *Rodiolae rosea*) и физический, который включал несколько моделей и, в частности, адаптацию к действию кратковременной иммобилизации крыс в положении на спине в течение 12 дней: 1 день - 15 мин, 2 день - 30 мин, 3 день - 45 мин, в дальнейшем - по 60 мин через день. Ранее проф. Ф.З.Меерсоном было показано, что такой способ адаптации уменьшает аритмогенный эффект коронароокклюзии [149]. Фармакологическую адаптацию проводили с помощью официального экстракта природного адаптогена *Rhodiola rosea*, который вводили животным в ранее установленной дозе - 1 мл/кг, курсом в течение 8 дней [192] с помощью желудочного зонда. По окончании курсового введения экстракта родиолы у экспериментальных животных моделировали различные патологические состояния [412].

Адаптацию к холоду и физической нагрузке осуществляли согласно описанному ранее методу [784,112]. Для этого животных помещали в холодильной камере при температуре  $-1^{\circ}$  -  $-2^{\circ}\text{C}$ . В первый день длительность пребывания крыс в камере составляла 30 мин, каждые последующие сутки длительность холодовой экспозиции увеличивали на 30 мин. На шестой и все последующие дни продолжительность пребывания крыс в холодильной камере составляла 3ч. Адаптацию к физической нагрузке осуществляли путем плавания животных в воде при температуре  $+32^{\circ}\text{C}$ . В первый день длительность плавания составляла 10 мин, в последующие сутки ее увеличивали на 10 мин. На шестой и все последующие дни

продолжительность плавания была равна 1 ч. Адаптация к сочетанному действию холода и нагрузки достигали путем чередования через день холодовой экспозиции и плавания с той же интенсивностью и продолжительностью, что и при изолированном действии этих факторов.

Все экспериментальные воздействия осуществляли 6 раз в неделю, общая продолжительность адаптации составляла 60 дней. По окончании срока адаптации у ряда животных каждой группы индуцировали острую ишемию миокарда (ОИМ) путем окклюзии левой коронарной артерии без наркоза и вскрытия грудной клетки по методу I.Lergran и соавт. [632].

### *2.1.5. Модель изадринового некроза.*

Одним из основных факторов, повреждающих миокард при стрессе, является выброс избыточных количеств катехоламинов и их токсическое действие на кардиомиоциты [623, 632, 653]. Мы моделировали данный компонент стресс-синдрома подкожным введением субтоксических доз (80 мг/кг) изопротеренола (изадрин), как наиболее активного синтетического катехоламина длительного действия [153].

## **2.2. Методика изучения электрической стабильности миокарда.**

Электрическую стабильность сердца оценивали с помощью широко распространенного метода определения электрического порога фибрилляции желудочков (ПФЖ). Для этого с помощью отечественного кардиостимулятора ЭС-50-1, запускавшегося от зубца R на ЭКГ, сердце раздражали преждевременными одиночными прямоугольными импульсами анодального тока длительностью 2 мс, наносимыми в "уязвимую фазу" сердечного цикла, через биполярный электрод, введенный интрамиокардиально в стенку правого желудочка. Величину ПФЖ оценивали как минимальную силу тока в миллиамперах, при которой возникала фибрилляция. Регистрацию ЭКГ производили с помощью полиграфа "Салют", сопряженного с кардиостимулятором. Порог желудочковой фибрилляции определяли через 5 мин после коронароокклюзии, когда наблюдается максимальная стимуляция адренергического влияния на миокард и снижение порога фибрилляции до минимальных величин [648].

### **2.3. Метод интрацеребровентрикулярного введения.**

Для интрацеребровентрикулярного введения лигандов опиатных рецепторов за 5-7 дней до индукции аритмий в боковой желудочек мозга крыс под барбитуровым наркозом (50 мг/кг внутривенно) имплантировали полую канюлю из нержавеющей стали, которую фиксировали на поверхности черепа с помощью зубного цемент-фосфата. Операция выполнялась с помощью стереотаксического аппарата СЭЖ-5 (НПО "Конструктор", Украина). При этом использовали следующие координаты: AP - 1.5 мм, L - +2.0 мм, V - 3.5 мм относительно брегмы [744].

### **2.4. Метод определения малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.**

Липиды экстрагировали по методу Z.Plazer (1968). Для оценки состояния процессов ПОЛ в ткани миокарда определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) по методу J.L.Bollard и H.P.Koch (1945), а также уровень малонового диальдегида (МДА) по методу K.Yagi (1976).

### **2.5. Метод индукции перекисного окисления in vitro на изолированном перфузируемом сердце.**

Опыты проводились на изолированных сердцах белых беспородных крыс-самок массой 200-250г, перфузируемых по Лангендорфу при температуре раствора  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Физиологический раствор Кребса - Хензелайта имел следующий состав в ммоль/л : NaCl - 120, KCl - 4,8, CaCl<sub>2</sub> - 2, MgSO<sub>4</sub> - 1,2, NaHCO<sub>3</sub> - 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 1,2, глюкоза -

10. Сердца сокращались при спонтанной частоте порядка 4,5 Гц.

Для активации ПОЛ в миоцитах изолированного сердца использовали перфузию изолированного сердца раствором  $\text{FeSO}_4$  (0,2 мМоль) и аскорбата (0,5 мМоль), которые растворяли в растворе Кребса - Хензеляйта.

В конце каждого эксперимента сердца замораживали в жидком азоте, после чего определяли продукты ПОЛ.

Влияние даларгина и D-Met<sup>2</sup>-Pro<sup>5</sup>-энкефалинамида исследовалось в следующих сериях :

1 - Один из этих пептидов вводили внутривенно в дозе 0,1 мг/кг. Через пять минут после введения препарата животных декапитировали под легким эфирным наркозом, а их сердца перфузировали в течение 20 минут по ранее описанной методике раствором Кребса - Хензеляйта, содержащим  $\text{FeSO}_4$  и аскорбат.

2 - Опиоиды добавляли в раствор Кребса - Хензеляйта, в конечной концентрации 200 мкг/100 мл. Изолированные сердца условно интактных крыс перфузировали этим раствором в течение 5 минут, после чего изменяли состав перфузионной среды на раствор, содержащий  $\text{FeSO}_4$  - аскорбат, который пропускали через систему в течение 20 минут.

В контрольных опытах перфузия изолированных сердец в течение 25 минут проводилась физраствором Кребса - Хензеляйта (контроль - I), или раствором Кребса - Хензеляйта, содержащим  $\text{FeSO}_4$  (0,2 мМоль/л) и аскорбат (0,5 мМоль/л) (контроль - II).

## 2.6. Радионуклидные методы исследования

### 2.6.1. Радионуклидная оценка степени стрессорных повреждений сердца с использованием $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата

Количественно степень стрессорного повреждения сердца оценивали по аккумуляции меченого радиоактивным технецием пирофосфата ( $^{99m}\text{Tc}$ -ПФ) в миокарде согласно методу D.G.Miller и S.Mallov [689]. Препарат вводили внутривенно в дозе  $5,6 \times 10^{-3}$  МБк на 100 г массы тела. Через 60-90 мин после введения животных декапитировали, сердце извлекали, отмывали от крови физиологическим раствором, взвешивали и радиометрировали на гамма-счетчике "Гамма-1". Параллельно измеряли радиоактивность вводимой дозы для коррекции результатов на величину физического распада радионуклида. Радиоактивность измеряли в СРМ (число импульсов, зафиксированных радиометром за 1 мин). Расчет поглощенной дозы проводили по формуле:

$$\text{ПДС} = \frac{\text{СРМс} \times 100}{\text{СРМо} \times \text{мс}},$$

где 100 - коэффициент для выражения конечного результата в процентах, СРМс - радиоактивность поглощенного сердцем радиофармпрепарата, СРМо - общая доза радиоактивности, введенная данному животному, мс - масса сердца в граммах, ПДС - поглощенная сердцем радиоактивность, выраженная в процентах от введенной дозы на 1 г массы сердца. Приготовление радиоактивного комплекса  $^{99m}\text{Tc}$ -ПФ производили непосредственно перед введением. С этой целью использовали пертезнетат,

получаемый из молибденового генератора  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ , и лиофилизированный пирофосфат (ТСК-7 фирмы "Sorin Biomedica", Франция или "Пирфотех" отечественного производства). Приготовление радиоактивного комплекса осуществляли в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя.

Данный способ дает возможность точной количественной оценки не только очаговых, но и диффузных повреждений миокарда, наблюдающихся при стрессе.

### *2.6.2. Радиоиммунные методы исследования.*

Для определения опиоидных пептидов, циклических нуклеотидов, простагландинов, соматостатина в плазме крови и тканях использовали методы радиоиммунного анализа (РИА).

Методы РИА-анализа основаны на конкуренции немеченных молекул определяемого вещества и молекул этого же вещества, имеющих радиоактивную метку, за связывание специфическими иммуноглобулинами.

Благодаря высокой специфичности и чувствительности, относительной простоте выполнения и надежности, методы РИА-анализа биологически активных веществ получили широкое распространение. В настоящее время для методов РИА-анализа создано большое число коммерческих тест-наборов, укомплектованных всем необходимым для проведения исследования.

РИА-анализ включает в себя следующие основные этапы:

1) внесение в пробирку исследуемой пробы или раствора стандарта, меченого антигена и антисыворотки в присутствии буфера;

2) инкубация проб в оптимальных для каждого набора условиях, что необходимо для установления динамического равновесия между процессами образования и распада иммунных комплексов;

3) сепарация свободной и связанной фракций меченого лиганда методами: фракционного осаждения полиэтиленгликолем, сульфатом аммония, адсорбции на активированном угле и др. с последующим центрифугированием и аспирацией или декантированием

супернатанта согласно методическим рекомендациям к набору;

4) радиометрия проб и последующая математическая обработка результатов определения.

Методические детали проведения радиоконкурентного анализа описаны в инструкциях соответствующих фирм для каждого конкретно РИА-комплекта.

Для проведения РИА-анализа использовали следующие тест-системы:

фирма "INCSTAR" (США) - наборы для определения бета-эндорфина в плазме (Plasma Beta Endorphin by RIA) и тканях (Beta Endorphin by RIA), лей-энкефалина (Leucine Enkephalin by RIA), мет-энкефалина (Methionin Enkephalin by RIA), соматостатина (Somatostatin by RIA);

фирмы "Chemapol" (Чехословакия) - наборы для определения цАМФ (Cyclic AMP RIA kit) и цГМФ (Cyclic GMP RIA kit);

фирмы "Clinical Asseys" (США) - набор для определения простагландина Е ([<sup>3</sup>H] Prostaglandin E Radioimmunoassay kit);

Институт изотопов (Венгрия) - набор для определения простагландина 6-кето-ПГФ-1 $\alpha$  (Prostaglandin 6-keto-F-1 $\alpha$  RIA kit), тромбоксана В<sub>2</sub> (Thromboxane B-2 RIA kit);

компании "CIS International" (Франция) - набор для определения альдостерона "Aldoc";

компании "Bulman Laboratories" (Швейцария) - набор для определения вазопрессина (Vasopressin-RIA);

В/О "Изотоп" (СССР) - набор для определения кортизола. Конечные результаты выражены в единицах, рекомендованных фирмами-изготовителями для построения

калибровочных графиков из стандартных навесок определяемых веществ.

Забор крови для определения биологически активных веществ производили из магистральных сосудов грудной полости после удаления сердечной мышцы в предварительно охлажденные стеклянные пробирки, которые немедленно помещали на ледяную баню.

Для предотвращения энзиматического гидролиза биологически активных веществ в пробирки для забора крови вносили натриевую соль ЭДТА в конечной концентрации 20 мкМ. Из литературы известно, что ЭДТА в указанной концентрации не влияет на образование комплекса антиген - антитело и в тоже время достаточно эффективно ингибирует протеолиз пептидных гормонов и фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов [732]. Для предотвращения синтеза простагландинов "in vitro" в пробирку вносили 10 мкл спиртового раствора индометацина в конечной концентрации 50мкМ и гепарина 10 ЕД/мл [207, 544, 732, 900].

После забора крови пробирки центрифугировали в рефрижераторной центрифуге ЦЛ-3 при 2000g в течение 15 мин при температуре +4°C. Немедленно после центрифугирования плазму разливали на аликвоты и хранили в низкотемпературном холодильнике "Gronland" (ГДР) при -20°C до экстракции биологически активных веществ.

Радиоиммунному определению предшествовали следующие процедуры экстракции анализируемого лиганда из опытного образца:

а) Экстракцию циклических нуклеотидов из плазмы проводили путем добавления этанольного раствора 0,01 М HCl (соотношение плазмы и экстрагирующей смеси 1 : 2), денатурирующего ферменты, принимающие участие в

метаболизме циклонуклеотидов. Пробы центрифугировали при 2500 г в течение 15 мин., супернатант переливали в чистые пробирки. К осадку добавляли 33% этанол, по объему равный количеству плазмы. Осадок ресуспендировали, повторяли центрифугирование, декантирование. Супернатанты объединяли и высушивали под вакуумом при +55°C. После высушивания пробы хранили при температуре -2°- -8°C. Перед определением содержимое пробирок тщательно растворяли в буфере, входящем в состав набора;

б) Экстракцию циклических нуклеотидов из тканей проводили тем же способом, что и экстракция циклонуклеотидов из плазмы крови с той разницей, что навеску тканей, замороженную в жидком азоте, перед центрифугированием гомогенизировали в этанольном растворе 0,01M HCl;

в) Экстракцию простагландинов из плазмы проводили по общепринятому методу В.М. Jaffe и соавт [544]. Использованный нами метод отличался от оригинала тем, что петролейный эфир был заменен на пентан. К 0,5 мл плазмы добавляли 1,5 мл пентана для удаления нейтральных липидов (соотношение плазмы и пентана 1 : 2). Тщательно перемешивали пробы. После удаления верхней пентановой фазы к образцам добавляли 1,5 мл смеси (этилацетат : изопропанол : 0,2 M HCl в соотношении 3 : 3 : 1 соответственно). Встряхивали пробирки в течение 30 сек, затем добавляли 1 мл этилацетата и 1,5 мл воды. После перемешивания производили разделение фаз путем центрифугирования при 2500g в течение 10 мин. Верхнюю органическую фазу, содержащую простагландины (не более 1,5 мл), переносили в чистые стеклянные пробирки и

вышивали под вакуумом при + 55°C. Сухие экстракты хранили при -2° - -8°C до определения. Перед РИА-анализом пробы ресуспендировали в буфере, входящем в состав соответствующего коммерческого набора.

г) Экстракцию простагландинов из тканей также проводили по методу D.M.Jaffe и соавт [544]. Навески миокарда, замороженные в жидком азоте, гомогенизировали в смеси из 1 мл 0,01 М фосфатного буфера, приготовленного на 0,15 М NaCl (рН 7,4) и 3 мл экстрагирующего раствора (этилацетат : изопропанол : 0,2 М HCl в соотношении 3 : 3 : 1 по объему). После гомогенизации к образцам добавляли 2 мл этилацетата, 3 мл воды, перемешивали. Дальнейшие процедуры проводили так, как это описано для плазмы;

д) Экстракция соматостатина из тканей. Навески тканей, замороженных в жидком азоте, гомогенизировали в 2М уксусной кислоте. Полученный гомогенат кипятили на водяной бане 5 мин [326]. Нейтрализовали добавлением 10М NaOH до рН 7,4. Пробы центрифугировали 20 мин при 2500g. Надосадочную жидкость переносили в чистые пробирки и хранили при -20°C до определения;

д) Выделение бета-эндорфиновой фракции плазмы - учитывая высокую перекрестную иммунореактивность бета-эндорфина и беталипотропного гормона, мы использовали фракционирование бета-эндорфинсодержащего материала из плазмы методом аффинной хроматографии на сефарозе, связанной с антителами к бета-эндорфину, как это рекомендовано в литературе [583]. Для этого в хроматографические колонки (16x100мм) вносили по 0,5мл плазмы или стандартного раствора, помещали колонки в шейкер вортексного типа и перемешивали в течение 4

часов при температуре  $+2^{\circ}$  -  $+8^{\circ}\text{C}$ , после чего избыток плазмы удаляли при помощи продавливания через колонки воздуха с помощью резиновой груши. Затем содержимое колонок трижды промывали 0,85% раствором хлористого натрия (по 1,0мл), после чего элюировали бета-эндорфиновую фракцию 0,25 раствором HCl (дважды по 0,25мл с интервалом 1мин) Затем элюат помещали в лед и использовали для радиоиммунологического определения концентрации иммунореактивного бетаэндорфина;

е) Экстракцию энкефалинов из плазмы проводили добавлением к плазме метанольного раствора 0,1 М HCl (соотношение плазмы и экстрагирующей смеси 1 :4 ), после чего пробы центрифугировали при 2500g в течение 20-30 мин. Надосадочную жидкость осторожно переливали в чистую стеклянную пробирку и высушивали в вакуумном шкафу при температуре не более  $+50^{\circ}\text{C}$ . Перед определением налет со стенок с помощью стеклянной палочки тщательно растворяли в буфере, входящем в состав набора, и использовали для дальнейшего определения;

ж) Экстракция бета-эндорфина из тканей. Для этого навески тканей, замороженных в жидком азоте, гомогенизировали в 0,2 М растворе соляной кислоты. Полученный гомогенат переливали в стеклянную пробирку. Стаканчик и пестик трижды ополаскивали экстрагирующим раствором, смывы переливали в ту же пробирку, после чего пробы центрифугировали при 2500g в течение 20 мин. Надосадочную жидкость переливали в чистую пробирку и нейтрализовали добавлением 0,2 М раствора NaOH. В случае появления осадка в пробах их повторно центрифугировали, надосадочную жидкость переливали в чистые пробирки и хранили в низкотемпературном холодильнике до определения;

з) Экстракция энкефалинов из тканей. Для этого навески тканей, замороженных в жидком азоте, гомогенизировали в 0,1 М растворе соляной кислоты, поскольку известно, что 80% метанол обеспечивает устойчивость энкефалинов в среде [692], а 0,1 М HCl инактивирует ферменты, участвующие в их метаболизме [692]. После центрифугирования при 6000g в течение 10 мин надосадочную жидкость переливали в чистую стеклянную пробирку. Для более полной экстракции энкефалинов из тканей к осадку добавляли новую порцию метанольного раствора 0,1 М HCl и тщательно ресуспендировали его, затем повторно центрифугировали, супернатант переливали в ту же пробирку и высушивали в вакууме при температуре +50°C [692]. Предварительными исследованиями с использованием мет- и лей-энкефалинов, меченых тритием (фирма "Amersham", Англия), было установлено, что по выходу иммунопреципитируемого материала данная методика не уступает другим известным способам, но, в отличие от них, не требует лиофильной сушки (рационализаторское предложение N 151/3-87, принятое в НИИ кардиологии ТНЦ АМН СССР от 19.02.87г.);

Радиометрию проб и математическую обработку информации (перевод числа импульсов счета каждой пробы в единицы концентрации) проводили на отечественном гамма-счетчике "Гамма-12", гамма-спектрометре "Trakor-Analytic" (США) и бета-сцинтилляционном счетчике "Mark-III" (США), снабженных пакетом специальных программ компьютерной обработки данных.

Следует отметить, что говоря в дальнейшем об уровне того или иного вещества в крови или тканях, определенном

одним из методов, мы будем иметь в виду иммунореактивность этого соединения.

### **2.7. Методы статистической обработки.**

Достоверность различий в выборках оценивали, используя параметрические методы (критерий Стьюдента) и непараметрические методы (метод  $\chi^2$  для качественных признаков) [47].

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

## 3.1. Влияние адаптации на уровень эндогенных опиоидных пептидов.

В публикациях последнего десятилетия появились сообщения о том, что в процессе предварительной адаптации к действию экстремальных факторов в стриатуме, гипоталамусе, надпочечниках происходит накопление опиоидных нейропептидов [144,142]. Сопоставление этих данных с полученными нами результатами о положительном действии опиоидов на течение тяжелого стресс-синдрома [103,104,105], о защитном эффекте энкефалинов при стрессорных повреждениях сердца [99,100,109], а также о модулирующем влиянии опиоидных нейропептидов на активность основных гормональных комплексов, регулирующих адаптивные процессы, позволило нам предположить, что пептидные лиганды ОР могут принимать участие в формировании повышенной толерантности организма к повреждающим воздействиям "патологического" стресса.

В настоящем разделе диссертации представлен обобщенный анализ наших работ по влиянию различных видов адаптации на характер стрессорных изменений активности эндогенной опиоидной системы и проанализировано влияние этих изменений на характер сопутствующих гормональных реакций.

Нами было установлено (табл. 2), что выполнение тренировочного курса непродолжительных иммобилизаций сопровождалось повышением базального уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, гипофизе и структурах мозга (гипоталамус,

средний мозг) по сравнению с интактными животными. Одновременно увеличивалось содержание лей-энкефалина в крови, миокарде и надпочечниках. По нашему мнению, данное явление связано с адаптивной активацией биосинтеза названных нейропептидов, направленного на профилактику истощения запасов лей-энкефалина при последующем стрессировании. Уровень мет-энкефалина в надпочечниках при этом не изменялся, а в крови даже снижался.

Таким образом, обнаруженные нами изменения активности эндогенной опиоидной системы свидетельствуют о функциональной перестройке ее звеньев, направленной на преимущественное усиление секреции  $\beta$ -эндорфина и лей-энкефалина, обладающих стресс-лимитирующими свойствами [103,104,105]. Результатом этих изменений могло быть ограничение интенсивности последующей стресс-реакции, о чем свидетельствовал характер гормональных сдвигов.

Уровень базальной активности кортизола, альдостерона, вазопрессина после курса тренировочных иммобилизаций указывал на развитие умеренно выраженной стресс-реакции у подопытных животных (табл. 3). Это проявлялось повышением концентрации вазопрессина и недостоверным подъемом уровня кортизола и альдостерона. Содержание инсулина при адаптации не изменялось.

Представленные колебания активности опиоидных пептидов и гормонального спектра крови у "тренированных" крыс отражали, безусловно, изменения реактивности организма к действию экстремальных факторов. Другим проявлением адаптации, наступившей под влиянием тренировочного курса, можно считать изменение реакций опиоидной и эндокринной систем этих животных в ответ на последующее стрессирование.

Эмоционально-болевое воздействие у предварительно адаптированных крыс не вызывало, в отличие от стресс-контроля, дополнительного "аварийного" выброса  $\beta$ -эндорфина из гипофиза, что, видимо, и обусловило отсутствие подъема концентрации этого пептида в плазме крови (табл. 2). Совершенно другую картину мы наблюдали в гипоталамусе и среднем мозге. В этих структурах содержание  $\beta$ -эндорфина по отношению к группе "тренированных" животных достоверно уменьшалось, оставаясь, однако, на уровне, характерном для интактных крыс.

Как видим, уменьшение уровня  $\beta$ -эндорфина в вегетативных центрах головного мозга является одним из характерных проявлений стресс-реакции, а подъем его содержания в гипоталамусе и среднем мозге в ходе адаптации предупреждает истощение запасов этого пептида в критической ситуации.

В качестве одного из механизмов, объясняющих стрессорное снижение уровня  $\beta$ -эндорфина в структурах мозга, можно предположить ускоренный выход этого пептида из депо с последующим протеолизом. Здесь уместно вспомнить, что, во-первых, именно в гипоталамусе и среднем мозге находятся высшие вегетативные центры, которые возбуждаются при стрессе; во-вторых, общеизвестно свойство опиоидных пептидов тормозить спонтанную биоэлектрическую активность нейронов в этих отделах головного мозга [601, 660, 754]. Сопоставляя эти факты, нам представляется логичным допустить, что освобождение  $\beta$ -эндорфина в этих структурах головного мозга может быть направлено на ограничение стресс-индуцированного возбуждения вегетативных ядер.

Содержание лей-энкефалина в крови после моделирования ЭБС у адаптированных животных, напротив, увеличивалось по сравнению со стресс-контролем и группой "тренированных", но не стрессированных крыс (табл. 2). Отмеченное повышение уровня лей-энкефалина в крови явилось, скорее всего, результатом усиленного образования данного пептида в надпочечниках, где его содержание, и без того увеличенное в результате тренировок, еще больше повышалось в ходе последующего стрессирования.

Уровень лей-энкефалина в ткани миокарда адаптированных крыс достоверно снижался сразу после окончания стрессирующего воздействия на 45% (табл. 2). Данный феномен в настоящий момент поддается только спекулятивному объяснению. Видимо, мы наблюдали здесь явление, аналогичное стресс-индуцированному уменьшению уровня  $\beta$ -эндорфина в структурах мозга, когда высвобождение пептида из депо делает его "доступным" для энзиматического гидролиза. Из литературы известно, что энкефалины, взаимодействуя с  $\delta$ -опиатными рецепторами симпатических терминалей сердца и сосудов, способны ограничивать рилизинг норадреналина [535] и уменьшать тем самым адренергическое воздействие на миокард. Проведя параллель с вышеприведенными изменениями уровня лей-энкефалина в сердце, можно предположить, что они также определенным образом могут обуславливать уменьшение адренергического влияния на сердце.

Концентрация мет-энкефалина в плазме крови стрессированных после предварительной адаптации крыс продолжала оставаться несколько сниженной по отношению к интактным особям. Интересным фактом, с нашей точки зрения, можно считать отсутствие стресс-

индуцированного уменьшения количества мет-энкефалина в надпочечниках адаптированных крыс. Так, если эмоционально-болевое воздействие на организм "неподготовленных" особей вызывало падение уровня мет-энкефалина в ткани надпочечников более, чем в 7 раз, то в группе животных, прошедших курс тренировочных иммобилизаций, достоверных изменений этого показателя не отмечалось, что условно можно считать результатом оптимально сниженной реактивности у этих крыс.

Для трактовки разнонаправленности количественных изменений лей-энкефалина и мет-энкефалина в процессе адаптации и последующего стрессирования можно привести данные литературы об экспериментах, в которых предварительное введение лей-энкефалина в значительной мере ослабляло вызванное эфирным стрессом повышение уровня кортикостерона в крови, а предварительная инъекция мет-энкефалина, наоборот, его стимулировала [451].

Тонкий биохимизм указанных различий требует, безусловно, дальнейшего изучения. Нам же остается предположить, что в механизме быстрой нормализации содержания мет-энкефалина может иметь значение его более выраженная, по сравнению с лей-энкефалином, реактивность к действию эндопептидаз [508]. Необходимо отметить известную работу Larsson L. et al. (1979), в которой было убедительно показано, что мет-энкефалин и лей-энкефалин синтезируются в различных нейронах.

Нам представляется логичным предположить, что биосинтез энкефалинов в надпочечниках, которые, как мы уже упоминали, являются основным местом образования циркулирующих энкефалинов [908], также происходит в разных клетках и соответственно имеет различную регуляцию.

Нами ранее было показано, что различные фармакологические агенты неоднозначно влияют на уровень мет-энкефалина и лей-энкефалина в плазме крови и надпочечниках [130], поэтому неодинаковая динамика содержания этих энкефалинов при стрессе или адаптации нам представляется закономерной.

Видимо, выявленную асинхронность изменений лей-энкефалина и мет-энкефалина можно считать целесообразной. Ведь диалектика стрессорной реакции такова, что на ранних ее этапах требуется гиперпродукция адаптивных глюкокортикоидов (чему и способствует, согласно данным Gibson A. et al. [451], увеличение концентрации мет-энкефалина), а затем немаловажное значение приобретает свойство организма оптимизировать режим секреции этих гормонов для профилактики стрессорного истощения коры надпочечников (что и достигается, возможно, преобладанием концентрации лей-энкефалина в крови по сравнению с мет-энкефалином).

Можно предположить, что стресс-лимитирующие эффекты повышенных концентраций лей-энкефалина в наших опытах потенцировались за счет реципрокного торможения секреции мет-энкефалина, наблюдаемого в результате адаптогенного влияния тренировок.

Индикаторами сниженной интенсивности стресса у адаптированных крыс могли служить изменения гормональной активности у данных животных (табл. 3). Так, уровень кортизола и альдостерона после 6-часового стрессирования "тренированных" крыс был соответственно на 74% и 40% выше, чем у интактных животных, но при этом на 44% и 19% меньше, чем в группе стресс-контроля. В то время как

концентрация инсулина у адаптированных животных в ответ на стрессор не изменялось.

Нам представлялось интересным сопоставить характер изменений эндогенной опиоидной системы, прослеженных нами на достаточно известной модели адаптации, с реакцией данной системы на введение экстракта золотого корня, обладающего адаптогенной активностью [191].

Курсовое введение крысам экстракта золотого корня вызывало 4х-кратное повышение базального уровня  $\beta$ -эндорфина в крови по сравнению с интактными животными, что было даже в 2.5 раза более выраженным, чем при проведении серии коротких иммобилизаций (табл. 4). Обнаруженный феномен мог быть следствием специфического действия адаптогена на некоторые гипофизарные функции, поскольку основным источником  $\beta$ -эндорфина в крови считают гипофиз [767,894].

В русле этих рассуждений правомерно было бы в ответ на действие экстракта родиолы ожидать повышение уровня  $\beta$ -эндорфина в ткани гипофиза, подобно тому, что мы наблюдали в серии с иммобилизациями. Однако содержание данного пептида в указанной железе после введений золотого корня даже достоверно уменьшилось на 34% (табл. 4). Вместе с тем, также как и у животных, адаптированных с помощью курса иммобилизаций, мы не наблюдали в данной группе крыс дополнительного, как мы его называем - "аварийного", повышения концентрации  $\beta$ -эндорфина в крови при действии стрессора, зато в гипофизе был отмечен выраженный стресс-индуцированный подъем его уровня более, чем в 2 раза. Видимо, биологически активные вещества экстракта золотого корня содействовали усилению секреции  $\beta$ -эндорфина в кровь в "предстрессовый период" и

индуцировали "экстренную" активацию его биосинтеза в гипофизе в стадии тревоги стресса.

Можно предположить, что родиола обладает способностью стимулировать и прочие инкреторные функции гипофиза, о чем свидетельствует, в частности, усиление в 3,6 раза иммунореактивности вазопрессина в крови крыс, получавших адаптоген, по сравнению с интактными особями (табл. 5). Секреция кортизола, инсулина, альдостерона при этом не изменяется.

Тезис об усилении продукции  $\beta$ -эндорфина под влиянием курса адаптогена аргументируется и достоверным повышением количества этого пептида в гипоталамусе и среднем мозге. Надо сказать, что динамика содержания  $\beta$ -эндорфина в исследованных структурах мозга при стрессе и обоих видах адаптирующих воздействий была практически одинаковой, что позволяет говорить о ее универсальности.

Содержание лей-энкефалина в крови крыс, получавших родиолу розовую, фактически не изменялось, но в надпочечниках и миокарде содержание этого пептида статистически значимо возросло, соответственно, на 50% и 90% (табл. 4). Мы берем на себя смелость оценить подобные изменения как "ресурсосберегающий эффект" адаптогенов, поскольку последующая стресс-реакция в этой группе животных вызывала существенно менее выраженный подъем концентрации лей-энкефалина в крови, чем это наблюдалось при воздействии стрессора на "неподготовленных" животных, а убыль названного опиоида из ткани миокарда и адреналовых желез ограничилась достижением уровня, характерного для интактных крыс.

Достоверных изменений ни базального, ни стресс-индуцированного содержания мет-энкефалина в плазме крови

и надпочечниках крыс, получавших адаптоген, мы не отметили. Ранее аналогичные сведения были получены нами и в отношении миокарда [130]. Статистически существенных отличий от контроля по уровням кортизола и альдостерона в группе животных с введением адаптогена мы также не зарегистрировали.

На основании полученных фактов можно сказать, что биологически активные вещества, содержащиеся в экстракте золотого корня, способны индуцировать определенные функциональные перестройки в системе опиоидной регуляции гомеостаза. Одним из наиболее важных результатов этой перестройки можно считать, на наш взгляд, вызванное введением экстракта золотого корня повышение уровня энкефалинов в надпочечниках. Известно, что энкефалины, образуемые в супраренальных железах [468, 558, 908], способны ингибировать высвобождение катехоламинов из изолированных хромоаффинных клеток [301, 810]. Следовательно, активация биосинтеза лей-энкефалина в надпочечниках вполне закономерна с позиций усиления мощности стресс-лимитирующих систем. Можно предположить, что накопление лей-энкефалина в адреналовых железах, связанное с действием адаптогена, направлено на ограничение чрезмерной активации адренергических механизмов и предупреждение катехоламинового повреждения сердца и других органов-мишеней. В свете выявленного нами свойства золотого корня ослаблять степень стрессорного повреждения сердца [107, 135] высказанные предположения приобретают реальные очертания.

Здесь уместно будет отметить, что экстракт родиолы способен, кроме того, модулировать эффекты

катехоламинов. В частности, при его введении предупреждается развитие адреналовой гипергликемии [191]. Не исключено, что реализация данного эффекта также может опосредоваться через показанную нами стимуляцию системы опиоидных нейропептидов, поскольку введение крысам энкефалинов точно так же, как и экстракт золотого корня, препятствует возрастанию уровня глюкозы в крови в ответ на инъекцию адреналина [72].

Нами было установлено (табл. 4), что умеренно повышенный уровень  $\beta$ -эндорфина у крыс, прошедших курс введений экстракта золотого корня, не претерпевал дальнейшего увеличения после 6-часового стрессирования и был достоверно ниже, чем в группе стресс-контроля. Содержание лей-энкефалина в крови и надпочечниках крыс, получавших адаптоген, напротив, при ЭБС увеличивалось как по отношению к базальным значениям в этой группе, так и по сравнению со стресс-контролем. Изменений уровня мет-энкефалина в плазме крови при этом не отмечалось.

По всей видимости, наблюдаемое нами увеличение уровня лей-энкефалина является одним из важных факторов адаптации организма к экстремальным воздействиям. Так, нам удалось в своих исследованиях неоднократно показать стресс-лимитирующее влияние аналогов лей-энкефалина [103,104,105].

Повышение базального уровня  $\beta$ -эндорфина в ходе курсового назначения адаптогена оказывалось, видимо, достаточным для перехода организма на новый уровень реагирования и резистентности. Доказательством того может служить обнаруженное нами отсутствие  $\beta$ -эндорфиновой реакции на стресс у крыс, получавших экстракт золотого корня, а также меньшая степень стрессорного повреждения

у этих животных [107,136]. Кстати, в последней из цитированных работ нами был обнаружен факт, который не хотелось бы оставить незамеченным. В этой публикации мы сообщали, что существует четкий параллелизм между степенью устойчивости сердца адаптируемых животных к стрессу и динамикой уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, гипоталамусе, среднем мозге.

Таким образом, полученные результаты показали, что активность основных звеньев эндогенной опиоидной системы существенно изменялась в процессе развития адаптации, вызванной проведением тренировочного курса непродолжительных иммобилизаций или введением адиптогена растительного происхождения.

Попробуем подвести краткие итоги сказанному в этом разделе. Используя метод определения важнейших лигандов ОР в органах и тканях при стрессе, мы убедились, что эндогенная опиоидная система является одним из ключевых звеньев кратковременной и долгосрочной адаптации организма к действию экстремальных факторов. Интегрируя вышеприведенные результаты и данные литературы об активации опиоидной системы при таких воздействиях как физическая тренировка [480,807], акупунктура [21,664,816], введение кофеина [265] или этанола [15,843], условнорефлекторная и плацебо-анальгезия, физиотерапевтические воздействия [350] и проч., можно предположить, что система опиоидных нейропептидов является универсальным механизмом, опосредующим действие различных по природе адиптогенных факторов, повышающих переносимость тяжелого стресса.

Об этом можно судить не только по заметному повышению базального уровня ОП в адаптированном

организме, но и на основе увеличения амплитуды опиоидергической реакции на стресс. Так, в исследованиях Howlett T. et al (1984) было установлено, что степень подъема концентрации  $\beta$ -эндорфина и мет-энкефалина в плазме крови спортсменов при физической нагрузке существенно выше, чем у нетренированных лиц.

Более того, адаптация к физическим нагрузкам приводит не только к изменению синтеза и секреции ОП, но и затрагивает системы их энзиматической деградации. Так, J.L. Caffrey (1984) установил, что в крови у атлетов по сравнению с нетренированными людьми достоверно снижена скорость гидролиза меченных энкефалинов, что, видимо, направлено на более длительное сохранение высокого уровня опиоидов в крови при состоянии напряжения.

При исследовании уровня энкефалинов в сердечной мышце при острой ишемии миокарда, которая использовалась нами как "классическая модель стресса", мы обнаружили обратную зависимость длительности желудочковой фибрилляции от содержания лей-энкефалина в сердце [677]. Это находка явилась для нас, в определенной степени, неожиданной и заставила думать о роли энкефалинов в аритмогенезе и поддержании электрической стабильности сердца.

Выводом из всего сказанного, вероятнее всего, может быть тезис о возможности активного воздействия лигандов ОП на адаптивные функции организма и использования их для предупреждения аритмий и защиты сердца от стрессорных повреждений. Для того, чтобы перейти из области подобных гипотез в сферу аргументированных доказательств, мы считаем необходимым

представить вниманию читателей результаты наших исследований опиатергических механизмов антиаритмического действия адаптации.

### *3.2. Опиатергические механизмы антиаритмического действия адаптации. Роль эндогенных опиоидных пептидов.*

Впервые о возможности адаптационной защиты сердца сообщил Г.Селье. Этот исследователь обнаружил, что животные, подвергавшиеся предварительному воздействию стрессора, становятся устойчивыми к негативным воздействиям стресса на сердце [194].

В нашей стране учение Г.Селье об адаптационной защите сердца получило свое дальнейшее развитие благодаря работам Ф.З.Меерсона, который показал, что сердце адаптированных животных становится устойчивым к аритмогенному действию ишемии и реперфузии [149]. Мы решили повторить эти эксперименты, используя при этом в качестве аритмогенных воздействий адреналин или хлористый кальций. Как видно из рис. 1, предварительная адаптация животных с помощью кратковременных иммобилизаций предупреждала аритмии, индуцированные адреналином и  $\text{CaCl}_2$ . Так, по сравнению с контрольными животными, в группе адаптированных крыс в 3 раза увеличилось число особей без аритмий после введения адреналина и в 2 раза (с 31% до 67%) – процент животных, устойчивых к  $\text{CaCl}_2$ -нарушениям ритма. Следовательно, сердце адаптированных крыс становится устойчивым не только к ишемии и реперфузии, но и к таким аритмогенным воздействиям, как адреналин или  $\text{CaCl}_2$ . Вместе с тем, оставалась неясна природа такой адаптационной резистентности сердца к аритмогенным воздействиям.

Профессор Ф.З.Меерсон постулировал существование в организме эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС), ограничивающих чрезмерную стресс-реакцию и

предупреждающих стрессорные, ишемические и реперфузионные повреждения сердца [149]. Вместе с тем, неопровержимых доказательств существования СЛС получено не было. На наш взгляд, таким бесспорным аргументом в пользу наличия в организме СЛС могли послужить только эксперименты с использованием ингибиторов синтеза стресс-лимитирующих соединений или блокаторов специфических рецепторов. Если бы такие антагонисты СЛС оказались способны предупредить или устранить кардиопротекторный эффект адаптации, только в этом случае последние сомнения в существовании СЛС отпали бы. К сожалению, подобные исследования Ф.З.Меерсоном не были выполнены.

Мы предположили, что на роль СЛС могут претендовать опиоидные пептиды (ОП). В предыдущей главе нами было показано, что адаптация организма к стрессорным воздействиям приводит к увеличению уровня эндогенных ОП в органах и тканях. По нашим данным, синтетический аналог лей-энкефалина даларгин ( $D\text{-Ala}^2, \text{Leu}^5, \text{Arg}^6\text{-энкефалин}$ ) обладал антиаритмической, кардиопротекторной и антистрессорной активностью [117, 677, 676, 129, 111, 112, 134, 103, 104, 105, 99].

Сопоставление этих данных позволило нам предположить, что любое воздействие на организм, которое способствует увеличению уровня опиоидных пептидов путем увеличения их синтеза или ограничения энзиматической дегградации ОП, должно увеличивать устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям. Такой же эффект должны оказывать фармакологические препараты, способные избирательно активировать секрецию эндогенных опиоидов. Единственным известным в настоящее время соединением с

подобными свойствами является D-киоторфин [813,902]. Оказалось, что этот пептид, вызывающий освобождение эндогенного мет-энкефалина из срезов мозга *in vitro* [813,902], способен при интрацеребровентрикулярном введении (400 мкг на крысу за 5 мин до адреналина) оказывать выраженный антиаритмический эффект (рис. 2), что проявлялось увеличением в 2 раза количества животных без нарушений сердечного ритма и уменьшением в 3 раза частоты возникновения желудочковых экстрасистол после инъекции адреналина. Этот факт является еще одним подтверждением нашей концепции об антиаритмической роли эндогенных опиоидов. Вместе с тем, для аргументированного подтверждения этой гипотезы требовались эксперименты с препаратами, которые увеличивают уровень ОП.

Одним из таких препаратов является экстракт родиолы розовой. Так, в предыдущих работах нами было показано, что курсовое введение экстракта родиолы розовой приводит к увеличению содержания в плазме крови и тканях опиоидных пептидов и простациклина [110], последний, как известно, также обладает антиаритмической активностью [631,566].

В результате проведенных исследований были получены данные, представленные в табл.6. Было показано, что введение адреналина животным контрольной группы сопровождалось развитием множественных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в 94% (табл.6), тогда как у адаптированных крыс сходные изменения ЭКГ наблюдались лишь у 20% особей. Аналогичные данные были получены на модели CaCl<sub>2</sub>-вызванных аритмий: у адаптированных животных развитие множественных желудочковых экстрасистол

отмечалось только в 33% случаев по сравнению с 95% в контроле. Итак, проведенные исследования свидетельствовали о наличии выраженного профилактического антиаритмического эффекта у природного адаптогена – родиолы розовой – на модели адреналовых и хлоркальциевых аритмий.

Всвязи с этим для выяснения возможного вклада опиоидных пептидов и простаноидов в механизмы антиаритмического эффекта изучаемого адаптогенного препарата нами были проведены серии экспериментов с введением животным индометацина (10 мг/кг внутривенно) – ингибитора циклооксигеназы или налоксона (0,5 мг/кг внутривенно за 30 до адреналина или  $\text{CaCl}_2$ ) – неселективного блокатора ОР непосредственно перед моделированием аритмий.

Было установлено, что введение индометацина не оказывало влияния на частоту возникновения адреналовых и  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий как у контрольных, так и у адаптированных животных (табл.6) по сравнению с соответствующими группами крыс, не получавших блокатора синтеза простагландинов. Этот факт указывает на то, что, видимо, простаноидны не являются мессенджерами антиаритмического эффекта родиолы. Введение налоксона животным, получавшим адаптоген, напротив, нивелировало антиаритмический эффект родиолы, что позволяет предполагать опиоидергическую природу последнего.

Таким образом, проведенные нами исследования однозначно свидетельствуют о возможности профилактики аритмий с помощью курсового введения адаптогена – родиолы розовой. Механизмы этого эффекта требуют дальнейшего

изучения. Однако несомненным фактом является участие эндогенной опиоидной системы в реализации антиаритмического действия экстракта родиолы.

В последние годы благодаря работам группы французских ученых, возглавляемых Bernard P. Roques [793, 805, 717], была синтезирована группа фармакологических препаратов, являющихся ингибиторами энзиматического гидролиза энкефалинов. Эти препараты способны избирательно увеличивать уровень эндогенных энкефалинов [717, 793, 805]. Один из этих препаратов - RB 101 был любезно предоставлен нам В.Р.Роques. Как показано в рисунке 3, этот препарат оказывал выраженный антиаритмический эффект на модели адреналовых нарушений сердечного ритма. Ингибитор энкефалиназ (10мг/кг вводили внутривенно за 20 мин до адреналина) полностью устранял желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию и множественные желудочковые экстрасистолы.

Следовательно, избирательное увеличение уровня эндогенных энкефалинов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

В заключение следует сказать несколько слов о природе обнаруженного нами опиатергического повышения электрической стабильности сердца при введении аритмогенных доз адреналина и  $\text{CaCl}_2$ . Общеизвестно, что адреналин и  $\text{CaCl}_2$  способны провоцировать появление эктопических водителей ритма в миокарде, однако молекулярный механизм их действия различен. Так, избыток  $\text{CaCl}_2$  вызывает аритмии за счет выхода ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и путем генерации "входящего тока" [594, 657]. Адреналин же инициирует аритмии посредством активации  $\beta$ -адренорецепторов с

последующим увеличением внутриклеточной концентрации цАМФ [758,759].

На основании полученных фактов мы можем сказать, что антиаритмический эффект адаптации, по-видимому, связан как с уменьшением адренореактивности кардиомиоцитов, так и с усилением процессов элиминации избытка  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы клеток миокарда, поскольку нами было отмечено параллельное повышение устойчивости адаптированных крыс к обоим из указанных аритмогенных агентов. Это предположение согласуется с данными литературы о связанном с адаптацией снижением аффинности  $\beta$ -адренорецепторов и увеличением активности  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса в миокарде [152,86]. Кроме того, исследованиями С. Ventura с соавт. [940,942] продемонстрирована способность энкефалинов изменять транспорт ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах и модулировать состояние адренорецепторов на сарколемме этих клеток. Подробнее эта проблема будет освещена в последней главе диссертации.

Однако оставался неясен реальный вклад эндогенных ОП в реализацию антиаритмического эффекта адаптации. Ответить на этот вопрос могли только эксперименты с использованием блокаторов опиатных рецепторов (ОР).

### *3.2.1. Участие $\mu$ -опиатных рецепторов в реализации антиаритмического эффекта адаптации.*

Данные литературы, посвященные роли  $\mu$ -опиатных рецепторов в аритмогенезе, носят ограниченный характер. Так, хотя ряд исследователей сообщает об антиаритмической активности морфина и DAGO [432,779], являющихся селективными агонистами  $\mu$ -рецепторов, однако механизм антиаритмического действия этих препаратов неясен, а локализация рецепторов, с которыми они взаимодействуют, неизвестна. Литературные сведения об участии  $\mu$ -опиатных рецепторов в механизмах антиаритмического действия адаптации отсутствуют. Эти факты послужили нам основанием для изучения роли  $\mu$ -рецепторов в аритмогенезе и антиаритмическом эффекте адаптации.

Как видно из таблицы 7, предварительная адаптация животных с помощью кратковременных иммобилизаций предупреждала аритмии, индуцированные адреналином и  $\text{CaCl}_2$ . Так, по сравнению с контрольными животными, в группе адаптированных крыс в 3 раза увеличилось число особей без аритмий после введения адреналина и в 2 раза (с 31% до 67%) - процент животных, устойчивых к  $\text{CaCl}_2$ -нарушениям ритма.

Для решения вопроса о возможной роли эндогенных опиоидов в реализации антиаритмического эффекта адаптации мы провели серию опытов с индукцией аритмий у адаптированных животных на фоне блокады опиатных рецепторов. В табл. 7 показано, что инъекция налоксона (0,2 мг/кг внутривенно за 15 мин до адреналина или  $\text{CaCl}_2$ ) полностью устраняла антиаритмический эффект адаптации.

Полученные в настоящей работе данные убедительно, с нашей точки зрения, указывают на вовлечение эндогенной опиоидной системы в реализацию антиаритмического эффекта адаптации. Во-первых, этот эффект исчезает после блокады опиатных рецепторов. Во-вторых, повышение резистентности сердца к аритмогенным воздействиям в процессе адаптации сопровождается активацией эндогенной опиоидной системы и накоплением эндорфинов и энкефалинов в плазме крови, надпочечниках и структурах мозга (предыдущая глава). В-третьих, стимулированный D-киоторфином релизинг эндогенных энкефалинов препятствует возникновению аритмий аналогично адаптации. В-четвертых, ранее опубликованные нами данные свидетельствуют об антиаритмической активности некоторых агонистов опиатных рецепторов [117, 129, 676, 677, ].

Внимательный анализ представленных результатов дает основание предполагать, что механизм опиатергического компонента антиаритмического действия адаптации связан с участием  $\mu$ -опиатных рецепторов, поскольку блокада этого типа рецепторов налоксоном полностью нивелирует защитный эффект использованной "тренировки". При этом следует однозначно исключить антиаритмическое действие самого налоксона в использованной нами дозировке (0.2 мг/кг), так как его введение интактным крысам никак не отражалось на аритмогенном действии адреналина и  $\text{CaCl}_2$  [117].

Налоксон, как известно, легко проникает через гемато-энцефалический барьер [7], поэтому оставался открытым вопрос о локализации (центральной или периферической)  $\mu$ -ОР, обеспечивающих антиаритмический эффект адаптации. Использование антагониста периферических ОР - налтрексона метилбромида - [7]

приводило (10 мг/кг внутривенно за 30 мин до адреналина), в отличие от налоксона, только к ослаблению, но не к устранению антиаритмического эффекта адаптации (табл. 8). Так, на фоне этого препарата у адаптированных крыс в ответ на введение адреналина с той же частотой как и в контроле, развивались желудочковой фибрилляции (ЖФ) и ЖЭ, однако сохранялся низкий уровень желудочковой тахикардии (ЖТ). Следует отметить, что налтрексона метилбромид не влиял на характер адреналовых аритмий у неадаптированных крыс. Следовательно, в механизмах повышения электрической стабильности сердца у адаптированных животных могут принимать участие как периферические, так и центральные  $\mu$ -ОР.

Однако для подтверждения нашей гипотезы о важной роли центральных и периферических  $\mu$ -ОР в реализации антиаритмического эффекта адаптации требовались эксперименты с периферическим или интрацеребровентрикулярным введением агонистов  $\mu$ -ОР.

В своих предыдущих исследованиях нам удалось показать участие опиатергической системы в механизмах регуляции электрической стабильности сердца [117, 129, 676, 677, 111, 112, 134]. При этом было обнаружено, что неселективный агонист  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов (ОР) даларгин (D-Ala<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup>, Arg<sup>6</sup>-энкефалин) обладает антиаритмической активностью [117, 129, 676, 677]. Однако оставалась неясной локализация ОР, с которыми взаимодействовал даларгин. С одной стороны, низкая проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для опиоидных пептидов [362, 739] и, в частности, низкая проницаемость ГЭБ для даларгина [176] позволяют думать о

влиянии даларгина на периферические ОР. С другой стороны, нами была показана антиаритмическая активность лигандов  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР при внутримозговом введении [118], что указывает на принципиальную возможность участия центральных ОР в формировании устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Кроме того, нас интересовал вопрос о роли вегетативной нервной системы в реализации антиаритмических эффектов опиоидов. Этот интерес продиктован тем, что многие кардиоваскулярные эффекты опиоидных пептидов (ОП) осуществляются благодаря взаимодействию с вегетативной нервной системой [519,815,454], роль которой в патогенезе аритмий не вызывает сомнений. Так, активация n.vagus способствует предупреждению аритмий [595,781, 545,961], а стимуляция симпатической нервной системы, наоборот, вызывает желудочковые нарушения сердечного ритма [648,729,758, 759]. Мы предположили, что ОП способны или активировать высшие парасимпатические центры, или/и снижать тонус симпатической нервной системы, обеспечивая тем самым своё антиаритмическое действие.

#### Роль центральных $\mu$ -рецепторов.

Интрацеребровентрикулярное введение агониста  $\mu$ -ОР DAGO [490] (20 нмоль на крысу за 30 мин до адреналина) способствовало уменьшению тяжести адреналовых аритмий: частота возникновения ЖЭ снижалась почти в 7 раз по сравнению с контролем, а ЖТ и ЖФ вообще не развивались (табл. 9).

Как показано в табл. 9, блокада М-холинорецепторов атропином (1 мг/кг за 15 мин до инъекции ОП) полностью устраняла антиаритмический эффект DAGO. При этом сам по

себе атропин не оказывал заметного влияния на характер развития адреналовых аритмий.

Влияние агонистов  $\mu$ -ОР на течение  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий было несколько иным. Так, центральное введение DAGO никак не отражалось на развитии аритмий, вызванных хлоридом кальция (данные не представлены в таблице).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект  $\mu$ -агонистов ОР при *i.s.v.* введении опосредован повышением тонуса *n.vagus*. В качестве дополнительного аргумента в пользу этого свидетельствуют наши данные о влиянии ОП на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В контроле ЧСС составляла  $400 \pm 16$  ударов за мин для  $n=11$ . После введения DAGO ЧСС =  $322 \pm 21$  для  $n=10$ ,  $P < 0,01$  (по отношению к контролю). Таким образом, пептид после внутримозгового введения вызывал брадикардию (измерения проводили на наркотизированных эфиром животных непосредственно перед инъекцией адреналина или  $\text{CaCl}_2$ ). Предварительное введение атропина предупреждало возникновение опиатергической брадикардии, что свидетельствует о вагусной природе последней. Известно, что аритмогенный эффект катехоламинов связан с активацией аденилатциклазы и увеличением уровня внутриклеточного цАМФ [729, 758, 759]. М-холинорецепторы сопряжены с аденилатциклазой и активация этих рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы [402], что и обеспечивает антиаритмический эффект стимуляции вагуса в условиях адреналовых аритмий.

Полученные нами результаты не позволяют, к сожалению, ответить на вопрос: почему DAGO не проявлял антиаритмических свойств на этой модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий?

В поисках ответа на вопрос мы можем лишь выдвинуть предположение о том, что помимо прямого аритмогенного эффекта на сердце, избыток  $\text{Ca}^{2+}$  способен изменять функциональную активность высших вегетативных центров, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой системы. В этих условиях ядра вагуса, по-видимому, перестают реагировать на DAGO.

Таким образом, нами установлено, что:

1. Активация центральных  $\mu$ -опиатных рецепторов способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина.

2. В основе обнаруженного антиаритмического эффекта DAGO лежит его способность повышать тонус n.vagus.

Роль периферических  $\mu$ -рецепторов. Однако роль периферических  $\mu$ -ОР в аритмогенезе оставалась не изученной. Вместе с тем, у нас были определенные основания полагать, что периферические рецепторы морфинового типа играют важную роль в регуляции резистентности сердца к аритмогенным воздействиям. Так, ранее нами было показано, что синтетический энзиморезистентный агонист  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов даларгин ( $\text{D-Ala}^2\text{-Leu}^5\text{-Arg}^6\text{-enkephalin}$ ) при внутривенном введении обладает антиаритмической активностью [129, 201, 202, 203, 676, 677]. Согласно литературным данным, этот лиганд проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) только при использовании в дозе более 0,5 мг/кг

[369,176]. Мы же применяли даларгин в дозе 0,1 мг/кг внутривенно [129,201,202,203,676,677], что позволило нам предполагать участие периферических опиатных рецепторов (ОР) в реализации антиаритмических эффектов даларгина [203]. Однако убедительных доказательств у нас не было. Недостаточно понятным оставалась рецепторная специфичность этого агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов и механизм его антиаритмического действия при системном введении.

Для того, чтобы читателю был понятен ход наших дальнейших рассуждений, необходимо сказать несколько слов о модулирующем влиянии опиоидных пептидов на вегетативную нервную систему.

В настоящее время в литературе сложилось достаточно устоявшееся мнение, что активация симпатической нервной системы способствует возникновению желудочковых тахиаритмий [758,759]. Повышение тонуса n.vagus, напротив, увеличивает электрическую стабильность сердца [545,595,781,961]. Исходя из этих предпосылок, антиаритмический эффект опиоидов мы связывали с их модулирующим действием на вегетативную нервную систему [117]. Так, по данным некоторых авторов [965,973,964], энкефалины при системном введении вызывают брадикардию, связанную с активацией периферических ОР и рефлекторным повышением тонуса n.vagus. Однако, по мнению других исследователей, обнаруживших при системном введении энкефалинов интактным животным увеличение частоты сердечных сокращений, активация периферических ОР приводит к повышению тонуса симпатических нервов [454,814]. Таким образом, приступая к данным исследованиям, мы заранее не

могли сказать, удастся ли нам обнаружить у лигандов  $\mu$ -ОР антиаритмический или проаритмический эффект.

Как видно из таблицы 10, селективный  $\mu$ -агонист периферических ОР DALDA (0,1 мг/кг внутривенно за 15 мин до адреналина) оказывал выраженный антиаритмический эффект. Под действием этого препарата количество животных без желудочковых аритмий увеличивалось в 7 раз. Число крыс с ЖЭ уменьшалось в 6 раз. Вероятность возникновения ЖТ уменьшилась в 4 раза. Контролем служили животные, которым вместо ОП вводили физиологический раствор. Очень сходные проявления антиаритмической активности мы отмечали (табл. 10) при использовании другого высокоселективного агониста  $\mu$ -ОР DAGO (0,1 мг/кг внутривенно за 15 мин до адреналина). Внутривенная инъекция налоксона в дозе 0,2 мг/кг за 15 мин до ОП полностью нивелировала антиаритмический эффект обоих  $\mu$ -агонистов. Введение одного налоксона в использованной нами дозе не влияло на характер аритмий. Блокада М-холинорецепторов атропином (1 мг/кг внутривенно за 15 мин до опиоидов) не предупреждала антиаритмический эффект DAGO, ослабляла, но не устраняла антиаритмическое действие DALDA (табл. 10). Сам по себе атропин не оказывал достоверного эффекта на адреналовые аритмии, хотя имелась тенденция к увеличению количества животных с ЖФ. Внутривенная инфузия ганглиоблокатора гексаметония (10 мг/кг внутривенно за 15 мин до ОП) не влияла на антиаритмическое действие опиоидов. Интересно, что сам гексаметоний в 4 раза уменьшал количество животных с ЖЭ. Однако следует отметить, что достоверность этого эффекта ( $P < 0,05$ ) была невелика и, в отличие от

опиоидов, этот препарат не увеличивал числа животных без ЖЭ и не влиял на вероятность возникновения ЖТ (табл. 10).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что селективные лиганды  $\mu$ -ОР DAGO и DALDA обладают высокой антиаритмической активностью на модели адреналовых нарушений сердечного ритма. Этот эффект является специфическим, поскольку налоксон в дозе 0,2 мг/кг, достаточной только для блокады  $\mu$ -ОР [687], полностью нивелирует антиаритмический эффект использованных нами ОП. Учитывая низкую проницаемость ГЭБ для ОП [362, 739], мы предположили, что антиаритмический эффект DAGO и DALDA связан с активацией периферических  $\mu$ -ОР. Это положение прежде всего относится к DALDA, который проникает в головной мозг только при системном введении в дозах, превышающих 24 мг/кг [835, 836]. Вегетативная нервная система не играет существенной роли в реализации антиаритмических эффектов DAGO и DALDA. Действительно, использованный нами ганглиоблокатор гексаметоний в дозе, достаточной для "химической денервации" миокарда [58], не влияет на антиаритмическое действие опиоидов. Собственный же антиаритмический эффект этого препарата столь невелик, что в нашем случае им можно пренебречь. Хотя повышение тонуса n.vagus принимает участие в реализации антиаритмического эффекта DALDA, вклад вагусного компонента незначителен, так как атропин только ослабляет антиаритмическое действие этого аналога дерморфина в отношении ЖЭ, но не влияет на другие показатели (количество животных без ЖЭ, вероятность возникновения ЖТ).

Каков же механизм антиаритмического действия DAGO и DALDA? Есть две возможности: а) прямое действие на

миокард; б) изменение уровня циркулирующих в крови аритмогенных факторов. Существуют довольно аргументированные доказательства ключевой роли аденилатциклазы и увеличения внутриклеточного пула цАМФ в генезе адреналовых аритмий [758,759]. В тоже время, согласно результатам исследований C.Ventura et al (1989), на мембранах кардиомиоцитов существуют ОР [552,776,941]. Однако нет данных о том, что эти ОР сопряжены с аденилатциклазой и способны ее ингибировать. Вместе с тем такая возможность нам представляется весьма вероятной, так как по нашим данным энкефалины предупреждают изадринное повреждение сердца и снижают уровень цАМФ в миокарде [117].

Хотя, как мы отмечали выше, сформировалось уже достаточно устоявшееся мнение о важной роли цАМФ в патогенезе адреналовых аритмий, тем не менее некоторые исследователи высказывают мнение, что гипокалемия, возникающая после введения катехоламинов, также имеет самое прямое отношение к аритмогенным эффектам агонистов  $\beta$ -адренорецепторов [757].

К вопросу о механизме антиаритмического действия агонистов периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов мы вернемся в заключительной главе диссертации.

Таким образом, селективные лиганды  $\mu$ -опиатных рецепторов DAGO и DALDA обладают высокой антиаритмической активностью при внутривенном введении на модели адреналовых аритмий. Антиаритмический эффект DAGO и DALDA связан с активацией периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов. Вегетативная нервная система не играет существенной роли в реализации антиаритмических эффектов селективных лигандов  $\mu$ -рецепторов пептидной природы.

Известно, что важное место в патогенезе аритмий играет не только гиперактивация симпатoadреналовой системы, но и избыточное поступление ионизированного кальция в цитоплазму кардиоцитов, особенно в условиях реперфузии [359, 666, 862, 865, 921], поэтому эксперименты с агонистами  $\mu$ -рецепторов мы решили повторить, используя модель  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий.

Как показано в таблице 11, наибольшей антиаритмической активностью при  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмиях обладал  $m$ -агонист DAGO, который в дозе 0,1 мг/кг в 2,5 раза уменьшал вероятность развития желудочковых экстрасистол (ЖЭ), а также в 2 раза увеличивал процент животных без желудочковых аритмий. Лиганд периферических  $\mu$ -ОР DALDA проявлял аналогичные свойства только в дозе 0,5 мг/кг. Налоксон (0,2 мг/кг за 15 мин до инъекции опиоидов) полностью устранял антиаритмический эффект DAGO и DALDA. Изолированное введение ганглиоблокатора гексаметония никак не сказывалось на характере аритмий. Гексаметоний (10 мг/кг за 15 мин до инъекции опиоидов) не влиял на антиаритмическую активность  $m$ -агонистов (табл.11). Атропин (1 мг/кг за 15 мин до инъекции опиоидов) сам по себе в 2,5 раза увеличивал частоту возникновения желудочковой фибрилляции (ЖФ). Этот блокатор  $M$ -холинорецепторов не влиял на антиаритмическую активность DAGO и DALDA. Более того, эти лиганды  $\mu$ -ОР устраняли проаритмический (в отношении ЖФ) эффект самого атропина.

Таким образом, оба использованных нами агониста  $\mu$ -ОР обладали антиаритмической активностью на модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий. С чем может быть связана более

высокая антиаритмическая активность DAGO? Согласно данным P.W.Schiller и соавт. [835,836], DALDA является лигандом периферических  $\mu$ -ОР и проникает через ГЭБ в дозе более 24 мг/кг. Относительно DAGO известно, что этот пептид легко проникает, через ГЭБ [273,777]. Нам представляется уместным предположить, что антиаритмический эффект DALDA связан со стимуляцией периферических ОР, в то время как DAGO действует как на центральные, так и на периферические  $\mu$ -ОР. Действительно, в предыдущем разделе было показано: DAGO при интрацеребровентрикулярном введении способен предупреждать аритмии. Участие  $\mu$ -ОР в реализации антиаритмического действия DAGO и DALDA у нас не вызывает сомнения, так как налоксон в дозе (0,2 мг/кг), достаточной только для блокада  $\mu$ -ОР [317], полностью устраняет антиаритмический эффект обоих пептидов (табл. 11). Труднее объяснить механизм антиаритмического действия агонистов  $\mu$ -ОР. По мнению ряда авторов, кардиоваскулярные эффекты ОР при системном введении связаны почти исключительно с изменением состояния отделов вегетативной нервной системы, осуществляющих иннервацию сердца [519,965,973]. Исходя из этих работ, мы априорно предполагали, что если DAGO и DALDA будут обладать антиаритмической активностью, то этот эффект будет связан с изменением тонической активности вегетативной нервной системы. Однако устранить антиаритмические эффекты DAGO и DALDA с помощью препаратов, обеспечивающих "вегетативную денервацию сердца" (атропин, гексаметоний) не удалось (табл.11). Для того, что бы понять механизм антиаритмического действия

ОП, необходимо сказать несколько слов о природе  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий. Согласно данным литературы, избыток  $\text{CaCl}_2$  вызывает аритмии через  $\text{Ca}$ -индуцированное освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и путем генерации "входящего тока" [634], поэтому любой препарат, который ограничивал бы поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму, должен предупреждать аритмии, вызванные введением экзогенного кальция. Нам представляется уместным предположить, что антиаритмический эффект ОП связан главным образом с периферическими ОР, расположенными на сарколемме кардиомиоцитов [940, 941, 942]. Как известно, стимуляция  $m$ -ОР в миокарде приводит к активации каналов утечки  $\text{K}^+$  [985], что в свою очередь ведет к гиперполяризации клеточной мембраны и ингибированию потенциалзависимых каналов  $\text{Ca}^{2+}$  [210], тем самым уменьшается поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму. Мы склонны думать, что именно этот механизм лежит в основе антиаритмического действия DAGO и DALDA на модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий.

Следовательно, селективные лиганды  $\mu$ -опиатных рецепторов DAGO и DALDA обладают антиаритмической активностью при внутривенном введении на модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий. Антиаритмический эффект DAGO и DALDA при системном введении связан главным образом с активацией периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов. Вегетативная нервная система не принимает участия в реализации антиаритмического действия DAGO и DALDA при внутривенном введении этих пептидов.

Таким образом, резюмируя данный раздел работы, можно сделать следующие выводы:

1. В реализации антиаритмического эффекта адаптации принимают участие как центральные, так и периферические  $\mu$ -опиатные рецепторы.

2. Активация как центральных, так и периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

3. Антиаритмический эффект агонистов  $\mu$ -рецепторов при интрацеребровентрикулярном введении связан с повышением тонуса *n.vagus*.

4. Повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям при активации периферических рецепторов морфинового типа не связано с изменением тонической активности симпатического или парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Антиаритмический эффект агонистов периферических  $\mu$ -рецепторов может быть результатом активации опиатных рецепторов в миокарде с последующим изменением пула внутриклеточных мессенджеров, регулирующих транспорт ионов кальция в клетку, или же следствием увеличения уровня гуморальных факторов, определяющих резистентность сердца к аритмогенным воздействиям.

Резюмируя данный раздел, следует отметить, что плотность  $\delta$ -опиатных рецепторов на сарколемме кардиомиоцитов значительно превосходит содержание в миокарде  $\mu$ -рецепторов [940, 941, 942]. Кроме того, именно активация  $\delta$ -рецепторов приводит к ограничению секреции норадреналина из периферических симпатических терминалей [324, 325, 535, 536]. Сопоставление этих фактов

позволило нам предположить, что опиатные рецепторы  $\delta$ -типа могут играть важную роль в аритмогенезе и реализации антиаритмического эффекта адаптации.

3.2.2. Роль дельта-ОР в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

Литературные данные о роли  $\delta$ -рецепторов в аритмогенезе и реализации антиаритмического эффекта адаптации отсутствуют, что и послужило основанием для выполнения представленных ниже исследований.

Роль центральных дельта-рецепторов.

Интрацеребровентрикулярное введение агониста  $\delta$ -ОР DADLE [443] (20 нмоль на крысу за 30 мин до адреналина) способствовало уменьшению тяжести адреналовых аритмий: частота возникновения ЖЭ снижалась почти в 7 раз по сравнению с контролем, а ЖТ и ЖФ вообще не развивались (таб.12). Контролем служили животные, которым инфузировали в боковой желудочек 10 мкл 0,9% NaCl.

Как показано в табл.12, блокада М-холинорецепторов атропином (1 мг/кг за 15 мин до инъекции ОП) полностью устраняла антиаритмический эффект этого пептида. При этом сам по себе атропин не оказывал заметного влияния на характер развития адреналовых аритмий.

Влияние агониста  $\delta$ -ОР на течение CaCl<sub>2</sub>-индуцированных аритмий было весьма сходным. Так, центральное введение лиганда  $\delta$ -рецепторов DADLE, как и в предыдущей серии, оказывало антиаритмическое действие. Как следует из табл.13, после введения этого пептида в 5 раз снижалась частота возникновения ЖЭ, не регистрировались случаи ЖТ, а вероятность индукции ЖФ снизилась в 2.5 раза.

Предварительное введение атропина полностью нивелировало антиаритмический эффект DADLE (табл. 13). Более того, частота возникновения ЖТ возросла в 3 раза. Все это свидетельствует о появлении проаритмогенных свойств у DADLE на фоне блокады М-холинорецепторов. Вместе с тем, у животных, получавших комбинацию атропина и DADLE, сохранялась более низкая, по сравнению с контролем, частота развития ЖЭ. Несложно заметить, что этот кажущийся "антиаритмический эффект" является результатом перехода ЖЭ в ЖТ, то есть - в более тяжелую форму нарушений сердечного ритма (табл.13), а, следовательно, имеет место усугубление тяжести  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий под влиянием DADLE на фоне атропина. Сам по себе атропин не оказывал достоверного влияния на характер и тяжесть  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий, хотя имелась тенденция к увеличению числа животных с зарегистрированными случаями ЖФ.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект  $\delta$ -агониста при интрацеребровентрикулярном введении опосредован повышением тонуса *n.vagus*. В качестве дополнительного аргумента в пользу этого свидетельствуют наши данные о влиянии ОП на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В контроле ЧСС составляла  $400 \pm 16$  ударов за мин для  $n=11$ . После введения DADLE ЧСС= $341 \pm 18$  для  $n=14$ ,  $P < 0,05$  (по отношению к контролю). Таким образом, этот пептид после внутримозгового введения вызывал брадикардию (измерения проводили на наркотизированных эфиром животных непосредственно перед инъекцией адреналина или  $\text{CaCl}_2$ ). Предварительное введение атропина предупреждало

возникновение опиатергической брадикардии, что свидетельствует о вагусной природе последней. Известно, что аритмогенный эффект катехоламинов связан с активацией аденилатциклазы и увеличением уровня внутриклеточного цАМФ [729,758,759]. М-холинорецепторы сопряжены с аденилатциклазой и активация этих рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы [402], что и обеспечивает антиаритмический эффект стимуляции вагуса в условиях адреналовых аритмий.

Таким образом, активация центральных  $\delta$ -опиатных рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям. Антиаритмический эффект агонистов этих рецепторов связан с увеличением тонуса *n.vagus*.

Несколько иную картину мы наблюдали при  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмиях. Антиаритмический эффект DADLE на данной модели связан с увеличением тонуса *n.vagus*, поскольку полностью устранялся атропином. По данным литературы, активация М-холинорецепторов приводит не только к ингибированию аденилатциклазы, но и к увеличению внутриклеточного пула цГМФ, который активирует фосфорилирование Са-каналов и тем самым ограничивает поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму [952]. По-видимому, этот эффект вагуса в конечном итоге обеспечивает антиаритмическое действие DADLE на данной модели.

Роль периферических дельта-рецепторов. Менее эффективными оказались наши эксперименты с использованием DSLET и DTLET, являющихся селективными агонистами  $\delta$ -ОР [370,991]. Оказалось, что эти препараты DSLET (0,5 мг/кг внутривенно за 15 мин до адреналина) и DTLET (0,1 и 0,5

мг/кг внутривенно за 15 мин до адреналина) не оказывали никакого эффекта на адреналовые аритмии (табл. 14). Об этих пептидах известно, что они не проникают через ГЭБ [273, 777].

Таким образом, селективные лиганды  $\delta$ -опиатных рецепторов DSLET и DTLET не обладают антиаритмической активностью при внутривенном введении. Следовательно, есть основания считать, что периферические  $\delta$ -рецепторы не принимают участия в регуляции устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Оставалось выяснить, участвуют ли опиатные рецепторы  $\delta$ -типа в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

Оказалось, что селективный блокатор  $\delta$ -рецепторов - налтриндол [763] - в аналогичных условиях (10 мг/кг внутривенно) не оказывал влияния на повышенную устойчивость "тренированных" крыс к аритмогенным воздействиям (табл. 7).

Следовательно, эндогенные агонисты  $\delta$ -опиатных рецепторов, по-видимому, не принимают участия в адаптационном повышении устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Таким образом, завершая данный раздел диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

1. Активация центральных  $\delta$ -опиатных рецепторов приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

2. Антиаритмический эффект агонистов  $\delta$ -рецепторов связан с повышением тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

3. Периферические  $\delta$ -опиатные рецепторы не играют существенной роли в аритмогенезе.

4. Дельта-опиатные рецепторы не принимают участия в адаптационном повышении устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Заметим, однако, что ни  $\mu$ -ОР, ни  $\delta$ -ОР не являются преобладающими опиатными рецепторами в миокарде. Более того, радиорецепторными методами пока не удалось подтвердить существование на сарколемме кардиомиоцитов  $\mu$ -ОР [940, 941, 942]. Согласно данным группы С.Ventura и группы Т.М.Wong, основным типом ОР в миокарде являются  $\kappa$ -рецепторы [940, 941, 942, 552]. По данным Rothman R.B., и соавт. [800], преобладающим типом опиатных рецепторов в головном мозге также являются  $\kappa$ -рецепторы. Агонисты этих рецепторов *in vitro* оказывают влияние на потенциал покоя в изолированной папиллярной мышце [849] и на уровень ионизированного кальция в цитоплазме изолированных кардиомиоцитов [901]. Сообщают об антиаритмической активности одного из селективных  $\kappa$ -агонистов [776].

Сопоставление этих фактов не могло не привлечь нашего внимания к изучению роли  $\kappa$ -рецепторов в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

### 3.2.3. Роль каппа-опиатных рецепторов

Прежде, чем начать изложение результатов настоящего раздела работы, считаем необходимым подчеркнуть, что ни  $\mu$ -ОР, ни  $\delta$ -ОР, о которых мы говорили выше, не являются преобладающими субпопуляциями опиатных рецепторов в миокарде [552, 940, 941, 942]. Так, по

данным группы С.Ventura и группы Т.М.Wong, основным типом ОР в миокарде являются К-рецепторы [552, 940, 941, 942], а согласно результатам исследований R.V.Rothman и соавт. [800], преобладающим типом опиатных рецепторов в головном мозге также являются К-рецепторы. Агонисты этих рецепторов *in vitro* оказывают влияние на потенциал покоя в изолированной папиллярной мышце [849] и на уровень ионизированного кальция в цитоплазме кардиомиоцитов [901].

Литературные данные о роли К-ОР в аритмогенезе носят ограниченный и противоречивый характер. Так, одни и те же исследователи сообщают об антиаритмической активности блокатора К-ОР [983] и селективного К-агониста U-50,488 на модели экспериментальной коронароокклюзии [776]. Авторы последней публикации связывают антиаритмические свойства U-50,488 с неспецифическим мембраностабилизирующим действием. Однако контрольных экспериментов с блокадой К-ОР перед инъекцией U-50,488 они не проводили, поэтому их вывод о неспецифическом антиаритмическом действии U-50,488 нам показался недостаточно убедительным.

Сопоставление этих фактов не могло не привлечь нашего внимания к изучению роли К-рецепторов в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

Как видно из таблицы 15, предварительная адаптация животных с помощью кратковременных иммобилизаций предупреждала аритмии, индуцированные адреналином. Так, у адаптированных животных в 2 раза снизилась вероятность развития ЖЭ, в 9 раз уменьшилась частота возникновения ЖТ и, в отличие от неадаптированных крыс (контроль), не

возникла ЖФ. Предварительная инъекция селективного блокатора  $\kappa$ -ОР нор-биналторфимина [762] (внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг за 30 мин до адреналина) полностью устраняла указанный эффект адаптации (табл. 15). Однако этот ингибитор не влиял на характер аритмий у контрольных животных.

Можно было предположить, что антиаритмический эффект адаптации связан с активацией  $\kappa$ -ОР эндогенными лигандами, например, динорфином. Однако наши эксперименты не позволяют однозначно судить о локализации этих рецепторов. Литературные источники также не позволяют ответить на этот вопрос. Так, сообщают об антиаритмической активности агонистов  $\kappa$ -ОР как при внутривенном [776], так и при интрацеребровентрикулярном введении [782].

Таким образом, полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что эндогенные опиоидные пептиды, являющиеся агонистами  $\kappa$ - и  $\mu$ -опиатных рецепторов, играют ключевую роль в реализации антиаритмического эффекта адаптации. Вместе с тем, некоторые вопросы остались без ответа. Так, например, не ясно, какова локализация  $\kappa$ -рецепторов, обеспечивающих антиаритмический эффект адаптации. Да и к трактовке наших экспериментов с антагонистами опиатных рецепторов необходимо относиться весьма осторожно. Дело в том, что все они легко проникают через гемато-энцефалический барьер (исключением является налтрексона метилбромид). Можно чисто гипотетически предположить такую ситуацию, что, например, активация центральных  $\delta$ -рецепторов обеспечивает проаритмический эффект, а стимуляция

периферических рецепторов повышает устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям. В этом случае совместная блокада центральных и периферических  $\delta$ -рецепторов налтриндолом никак не скажется на характере аритмий. Кроме того, существуют данные, что налоксон может оказывать антиаритмический эффект, связанный с неспецифическим мембраностабилизирующим эффектом, а не с блокадой опиатных рецепторов [819].

Вышеприведенные данные и размышления послужили основанием для проведения экспериментов, направленных на изучения роли центральных и периферических  $\kappa$ -опиатных рецепторов в аритмогенезе и адаптационном увеличении устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Роль центральных каппа-рецепторов. Литературные данные о роли центральных  $\kappa$ -ОР в аритмогенезе носят ограниченный характер. Имеется единственная публикация, посвященная этой проблеме [782]. В этой работе показано, что неселективный агонист  $\kappa$ -рецепторов при интрацеребровентрикулярном введении оказывал антиаритмический эффект. Однако проблема участия центральных  $\kappa$ -ОР, по нашему мнению, заслуживает более тщательного изучения, так как литературные данные свидетельствуют о том, что преобладающим типом опиатных рецепторов в головном мозге являются  $\kappa$ -рецепторы [800].

Нами установлено, что предварительное интрацеребровентрикулярное введение (за 30 мин до адреналина) селективного агониста  $\kappa$ -ОР U-50,488 [948] в дозе 100 нмоль на крысу или инъекция в боковой желудочек агониста  $\kappa$ -ОР [D-Ala<sup>2</sup>]-Dynorphin A(1-13) [557] оказывали выраженный проаритмический эффект (табл.

16). Контролем служили животные, которым инфузировали в боковой желудочек 10 мкл 0,9% NaCl. Ингибитор κ-ОР нор-биналторфимин [904] в дозе 14 нмоль на крысу при интрацеребровентрикулярном введении проявлял антиаритмические свойства. Предварительная инъекция нор-биналторфимины полностью устраняла проаритмические эффекты U-50,488 (табл.16).

Таким образом, при центральном введении агонисты κ-ОР динорфин и U-50,488, напротив, проявляют проаритмическую активность (табл. 16). Этот эффект является специфическим, так как предварительная интрацеребровентрикулярная инфузия антагониста κ-ОР нор-биналторфимины полностью устраняет проаритмическое действие U-50,488. Интересно отметить, что сам по себе нор-биналторфимин при внутримозговом введении обладает выраженной антиаритмической активностью (табл. 16) Более высокая проаритмическая активность пептидного агониста κ-ОР динорфина по сравнению с U-50,488, по-видимому, является результатом более высокой аффинности динорфина к κ-ОР, что вообще характерно для пептидных агонистов. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные M.J.Millan и соавт. [686], обнаружившего, что U-50,488 проявляет анальгетические свойства при интрацеребровентрикулярном введении только в дозе 200 мкг на крысу, мы же обнаружили проаритмический эффект этого препарата в дозе 35 мкг (100 нмоль).

Сопоставление полученных данных позволило нам предположить, что стимуляция центральных κ-ОР снижает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям.

Возможно, что с блокадой именно центральных  $\kappa$ -ОР связан антиаритмический эффект налоксона при системном введении [982, 528].

Для того, чтобы оценить роль вегетативной нервной системы в механизме действия [D-Ala<sup>2</sup>]-Dynorphin A и U-50,488 на адреналовые аритмии, использовали предварительное введение гексаметония. Этот препарат вводили в дозе 10 мг/кг, что достаточно для полной блокады нейротрансмиссии в периферических вегетативных ганглиях [58]. Оказалось, что этот ингибитор N-холинорецепторов не только полностью предупреждал проаритмический эффект агонистов  $\kappa$ -ОР, но и достоверно по сравнению с контролем увеличивал количество животных без желудочковых аритмий и способствовал снижению частоты возникновения желудочковой фибрилляции (табл. 17). Сам по себе гексаметоний проявлял умеренные антиаритмические свойства. Инъекция этого препарата приводила к достоверному снижению частоты возникновения желудочковых экстрасистол (табл. 17).

Таким образом, полученные результаты показывают, что проаритмический эффект агонистов  $\kappa$ -ОР связан с их модулирующим влиянием на вегетативную нервную систему, которая играет важную роль в регуляции электрической стабильности сердца [651]. Действительно, полная блокада нейротрансмиссии в периферических вегетативных ганглиях гексаметонием не только полностью предупреждает проаритмический эффект агонистов  $\kappa$ -ОР, но и достоверно по сравнению с контролем увеличивает количество животных без желудочковых аритмий и способствует снижению частоты возникновения желудочковой фибрилляции (табл. 17). Антиаритмический эффект [D-

Ala<sup>2</sup>]-Dynorphin и U-50,488, который появлялся после предварительного введения гексаметония, по всей видимости, связан с антиаритмической активностью самого ингибитора N-холинорецепторов, так как введение крысам одного гексаметония также приводит к снижению количества животных с желудочковыми экстрасистолами (табл. 17).

Полученные нами результаты противоречат данным S.W.Rabkin [782]. Этот исследователь обнаружил, что инъекция в боковой желудочек Dynorphin A (1-13) супрессирует адреналовые аритмии. Существенным отличием экспериментов S.W.Rabkin от наших исследований является то, что этот автор вводил Dynorphin A за 5 мин до инъекции адреналина. Мы же инфузировали лиганды κ-ОР за 30 мин до введения адреналина. Вполне вероятно, что в последнем случае использованные нами соединения путем диффузии достигали более глубоких структур мозга, чем в экспериментах S.W.Rabkin. Мы предполагаем, что использованные нами препараты взаимодействуют с κ-ОР, расположенными в глубоких структурах мозга, активация которых способствует возникновению аритмий. В то же время в экспериментах нашего канадского коллеги Dynorphin A (1-13) связывается только с рецепторами, расположенными на внутренней поверхности бокового желудочка, активация которых способствует повышению устойчивости сердца к токсическим дозам адреналина.

Следовательно, есть все основания полагать, что проаритмический эффект D-Ala<sup>2</sup>-Dynorphin и U-50488 связан с активацией центральных κ-опиатных рецепторов. Эдогенные агонисты центральных κ-рецепторов принимают участие в регуляции устойчивости сердца к аритмогенным

воздействиям. Проаритмическое действие агонистов  $\kappa$ -рецепторов связано с их модулирующим влиянием на вегетативную нервную систему.

Роль периферических каппа-рецепторов. Как показано в таблице 18, предварительное введение селективного агониста  $\kappa$ -ОР спирадолина (U-62066) [949] (8 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 15 мин до адреналина) достоверно уменьшало в 2 раза частоту возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) и в 8 раз снижало процент животных с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) по отношению к контролю (введение физиологического раствора). Другой агонист  $\kappa$ -ОР U-50,488 [557] (8 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 15 мин до адреналина) не оказывал достоверного антиаритмического эффекта, хотя имелась отчетливая тенденция к уменьшению количества животных с ЖЭ (табл.18). Блокатор  $\kappa$ -ОР нор-биналторфимин [762, 904] (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 30 мин до адреналина или за 30 мин до инъекции опиоидов) полностью устранял антиаритмическое действие спирадолина, но сам по себе нор-биналторфимин не оказывал эффекта на аритмогенную активность адреналина.

Таким образом, сопоставление полученных данных позволило нам прийти к заключению, что активация периферических  $\kappa$ -ОР приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина, а стимуляция центральных  $\kappa$ -ОР, напротив, снижает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям. Как мы видели, агонист этих рецепторов (спирадолин) при системном введении проявлял выраженные антиаритмические свойства, тогда как селективные агонисты  $\kappa$ -ОР (динорфин А, U-50,488) при интрацеребровентрикулярном введении обладали выраженной

проаритмической активностью. Дополнительными аргументами в пользу сказанного могут служить литературные данные о высоком содержании К-ОР в миокарде [552].

Мы можем достаточно уверенно утверждать, что обнаруженные нами эффекты агонистов К-ОР как при центральном, так и периферическом введении являются рецептор-опосредованными, поскольку они не проявлялись на фоне специфической блокады этих рецепторов нор-биналторфимином.

Как мы уже писали выше, в литературе распространено мнение, что кардиоваскулярные эффекты опиоидов при системном введении связаны почти исключительно с изменением состояния отделов вегетативной нервной системы, осуществляющих иннервацию сердца [519,965,973]. Исходя из этих предпосылок, мы решили оценить вклад вегетативной нервной системы в реализацию антиаритмического эффекта агонистов К-рецепторов при системном введении.

Было установлено (табл. 19), что ни ингибитор М-холинорецепторов атропин (1 мг/кг внутривенно за 15 мин до инъекции спирадолина), ни блокатор периферических вегетативных ганглиев гексаметоний (10 мг/кг внутривенно за 15 мин до инъекции спирадолина) не влияли на антиаритмические эффекты спирадолина. Следовательно, вегетативная нервная система не принимает участия в реализации антиаритмического эффекта U-62066. В таком случае можно предположить, что обнаруженные нами антиаритмические эффекты этого препарата опосредованы прямой стимуляцией К-рецепторов непосредственно в миокарде, или реализуются через иные (скорее всего, гуморальные) механизмы.

Как мы уже писали выше, важную роль в аритмогенезе играет не только нарушение вегетативной иннервации миокарда, но и избыточное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму кардиомиоцитов. Исходя из этих фактов, мы провели серию экспериментов с внутрибрюшинным введением селективных агонистов  $\kappa$ -ОР (U-50,488H и U-62066E) на модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий по той же схеме, что и при адреналовых аритмиях (табл.20). Оказалось, что как и в случае с адреналовыми аритмиями, антиаритмические свойства проявляются только у спирадолина (U-62066E). Этот препарат достоверно в 4 раза снижал процент животных с желудочковой экстрасистолией. Предварительное введение блокатора  $\kappa$ -ОР нор-биналторфимина, полностью устраняло антиаритмический эффект спирадолина, что указывает на ключевую роль  $\kappa$ -ОР в его реализации.

Таким образом, есть основания полагать, что антиаритмические эффекты лигандов  $\kappa$ -рецепторов, по всей видимости, реализуются за счет уменьшения проницаемости мембран кардиомиоцитов для ионов кальция, поскольку последние принимают участие в патогенезе как адреналовых, так и  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий.

## Р Е З Ю М Е

1. Каппа-опиатные рецепторы и их эндогенные агонисты принимают участие в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

2. Возбуждение периферических  $\kappa$ -ОР приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию адреналина, а стимуляция центральных  $\kappa$ -ОР, напротив,

снижает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям.

3. Проаритмическое действие агонистов  $\kappa$ -рецепторов при центральном введении опосредуется через вегетативную нервную систему, которая, в свою очередь, не принимает участия в реализации антиаритмических эффектов, связанных со стимуляцией периферических  $\kappa$ -ОР.

*3.3. Опиоидные механизмы кардиопротекторного эффекта адаптации.*

В предыдущем разделе нашей работы достаточно подробно были изложены данные, касающиеся роли опиоидной системы в аритмогенезе и реализации антиаритмического эффекта адаптации. Однако, опиоидные пептиды обладают не только анти- или проаритмической активностью, но и способностью защищать сердце при стрессорных и ишемических повреждениях [99,102,108,109,117], то есть проявлять кардиопротекторные свойства.

Следует отметить, что природа стрессорного повреждения сердца сама по себе остается малоизученной, хотя первые публикации, посвященные этой проблеме появились еще в 1959 и 1961 [831,829]. Позднее было установлено, что многие препараты (пропранолол, ионол, гамма-оксимасляная кислота) способны в значительной мере предупреждать эти повреждения, действуя на основные патогенетические звенья этого процесса [124]. Однако ни одно из этих веществ не устраняло стрессорную кардиомиопатию полностью, а ряд нейрогуморальных факторов, например, катехоламины и минералокортикоиды, напротив, способствовали формированию стрессорных повреждений сердца [790,831,829]. В связи с этим,

следует согласиться с мнением H.Selye о "плюрикаузальной" природе "стрессорной кардиомиопатии" [831].

Важный вклад в изучение патогенеза стрессорных повреждений сердца сделал проф. Ф.З.Меерсон. Этот исследователь постулировал роль так называемой "липидной триады" в патогенезе стрессорного повреждения сердца [141,143,146,147]. Суть гипотезы этого автора заключается в том, что избыточная секреция катехоламинов в условиях стресса приводит к активации  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде и усилению биосинтеза цАМФ. Последний выступает в роли активатора фосфолипазы  $A_2$  [37,188] и индуктора липидной триады, что приводит к накоплению лизофосфатидов и свободных полиненасыщенных жирных кислот [141, 143, 146,147]. Эти соединения обладают детергентными свойствами и способны повреждать биологические мембраны [141,143,146,147]. Кроме того, свободные жирные кислоты служат субстратом для синтеза кардиотоксичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [141,143,146,147]. По мнению проф. Ф.З.Меерсона, липидная триада может быть не только триггером электрической нестабильности сердца, но и патогенетическим субстратом стрессорного повреждения сердца [143].

Вместе с тем, тонкие физиологические механизмы, которые определяют превращение стресса из механизма срочной адаптации организма к экстремальным воздействиям в дистресс, приводящий к возникновению "болезней адаптации" и, в частности, к "стрессорной кардиомиопатии", остаются мало изученными [744].

Анализ литературы не позволяет со всей определенностью решить и вопрос о том, почему в одних

случаях экстремальное воздействие на организм приводит к стрессорным повреждениям, а в других - нет. По-видимому, устойчивость сердца к стрессу зависит от исходного состояния организма.

Такое предположение впервые выдвинул Г.Селье [194], который установил, что стрессированные животные становятся устойчивыми к повторному воздействию стрессора. Эти работы стали методологической основой для современной концепции адаптационной защиты сердца.

Адаптационная защита сердца - это профилактика или ослабление различных повреждений сердца с помощью стимуляции эндогенных механизмов неспецифической резистентности организма к экстремальным воздействиям или фармакологической имитации этих процессов.

В нашей стране учение Г.Селье об адаптационной защите сердца получило свое развитие, благодаря экспериментальным работам Ф.З.Меерсона, который обнаружил кардиопротекторный эффект адаптации к физической нагрузке, периодическому действию коротких иммобилизаций или гипоксии [142,149].

Важнейшим постулатом вышеуказанной концепции является положение о существовании в организме эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС), которые предупреждают стрессорные повреждения сердца и повышают устойчивость организма экспериментальных животных к аритмогенным воздействиям. Выше мы уже достаточно подробно изложили наши данные о роли эндогенных опиоидных пептидов в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

Литературные данные [140,141,142,149] и результаты наших исследований [107,100,102,135,136,117]

свидетельствуют о том, что у адаптированных животных наблюдается не только увеличение устойчивости к аритмогенным факторам, но и формируется повышенная резистентность сердца к стрессорным повреждениям, а сам процесс адаптации сопровождается подъемом уровня эндогенных опиоидных пептидов [117, 100, 107, 102, 113, 135, 136, 130].

Настоящий раздел диссертации посвящен исследованию вклада опиоидных пептидов и опиатных рецепторов в механизмы повышения устойчивости сердца к стрессорным повреждениям и изучению опиатергических механизмов адаптации.

### *3.3.1. Участие опиатных рецепторов в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям*

Стрессорное повреждение сердца ("стрессорная кардиомиопатия" по терминологии Н. Selye) является наименее исследованным негативным проявлением общего адаптационного синдрома и характеризуется наличием в миокарде единичных некрозов мышечных волокон [332, 553, 790], но чаще - появлением "миофибриллярной дегенерации" [332, 553, 790]. К сожалению, до 1977 г не существовало достаточно объективных методов количественной оценки стрессорного повреждения сердца. После публикации D.G. Miller и S. Mallov [689] наука получила простой и надежный метод количественной оценки стрессорного повреждения сердца по аккумуляции в миокарде  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата.

Наши предварительные данные свидетельствуют, что агонист периферических  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов

даларгин может предупреждать стрессорные повреждения сердца [99], а уровень эндогенных опиоидных пептидов, по-видимому, предопределяет устойчивость миокарда к стрессорным повреждениям [117,106]. Однако роль конкретных типов опиоидных рецепторов в механизме стрессорных повреждений сердца оставалась неясной.

Как показано в таблице 23, иммобилизационный стресс приводил к увеличению аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде экспериментальных животных в 1,5 раз, что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов [689].

Предварительное интраперитонеальное введение селективного агониста  $\kappa$ -рецепторов U-50,488H (8 мг/кг) или селективного агониста  $\delta$ -рецепторов DSLET [443] (0,1 мг/кг) не отражалось на характере "стрессорной кардиомиопатии". Агонист  $\sigma$ -рецепторов N-allylnormetazocine (+SKF) [905] (5 мг/кг) также не оказывал влияния на степень стресс-индуцированной аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде. Селективные антагонисты  $\kappa$ -рецепторов MR2266 [609] (5 мг/кг) и  $\delta$ -рецепторов ICI-174,864 (2,5 мг/кг) также не действовали на захват  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата кардиомиоцитами при иммобилизационном стрессе. Следовательно, есть все основания полагать, что  $\kappa$ -,  $\sigma$ -,  $\delta$ -рецепторы, по-видимому, не имеют существенного значения в механизме развития стрессорной кардиомиопатии.

Агонист  $\mu$ -рецепторов DAGO (0,1 мг/кг) потенцировал "стрессорную кардиомиопатию", что выражалось достоверным нарастанием аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде на 67% по сравнению со стресс-контролем (табл. 23). Однако

агонист периферических  $\mu$ -рецепторов DALDA [836,835] (0,1 мг/кг), напротив, способствовал уменьшению стресс-индуцированного поступления  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокард.

Таким образом, полученные данные позволили нам предположить, что ключевую роль в опиатергической регуляции устойчивости сердца к стрессу, по-видимому, играют  $\mu$ -рецепторы. Агонисты этих рецепторов DAGO и DALDA имеют сходную селективность к  $\mu$ -ОР, однако DALDA не проходит через гемато-энцефалический барьер [835,836], а DAGO - способен проникать в головной мозг при системном введении [273,777]. Исходя из этого и учитывая только что представленные результаты, мы предположили, что возбуждение периферических  $\mu$ -рецепторов (DALDA) играет кардиопротекторную роль при тяжелом стрессе, в то время как активация центральных  $\mu$ -рецепторов (DAGO) способствует развитию "стрессорной кардиомиопатии".

Для того, чтобы подтвердить нашу гипотезу, мы на фоне иммобилизационного стресса использовали введение налтрексона (0,5 мг/кг), который является ингибитором центральных и периферических  $\mu$ -ОР [317]. При этом значения радиоактивности извлеченных сердец оказалась на уровне интактных животных, что свидетельствует об отсутствии стрессорных повреждений сердца у этих животных (табл. 23). Блокатор периферических  $\mu$ -ОР метилналтрексон [317], в отличие от налтрексона, потенцировал стрессорные повреждения сердца.

Таким образом, есть основания утверждать, что активация периферических опиатных рецепторов морфинового типа ( $\mu$ -ОР) служит важным фактором защиты сердца при экстремальных воздействиях, в то время как возбуждение

центральных  $\mu$ -ОР при длительной иммобилизации является патогенетическим звеном стрессорного повреждения миокарда. Конкретные гуморальные и внутриклеточные механизмы означенных феноменов будут нами рассмотрены в разделе 3.4.

## Р Е З Ю М Е

1. Активация периферических опиатных рецепторов морфинового типа ( $\mu$ -ОР) служит фактором защиты сердца при экстремальных воздействиях.

2. Возбуждение центральных  $\mu$ -ОР при длительной иммобилизации является патогенетическим звеном стрессорного повреждения миокарда.

3. Дельта-, каппа- и сигма-рецепторы не участвуют в регуляции устойчивости сердца к стресс-индуцированным повреждениям.

### 3.2.4. Роль сигма-опиатных рецепторов

Как показывает анализ литературы, роль  $\sigma$ -рецепторов в аритмогенезе и адаптационной защите сердца остается совершенно не изученной, что можно констатировать даже относительно скудных данных о вовлечении других субтипов ОР в процессы аритмогенеза. Вместе с тем, эти рецепторы широко представлены в сердечной мышце [530, 663, 913, 914] и головном мозге [734, 905, 907]. Кроме того, агонисты  $\sigma$ -рецепторов обладают выраженными кардиоваскулярными эффектами [458]. Исходя из сказанного,

мы решили исследовать участие этих рецепторов в аритмогенезе.

Как показано в таблице 21, внутривенное введение агониста  $\sigma$ -рецепторов N-аллилнорметазоцина (+SKF 10,047) [734,905,907] (1 мг/кг за 15 мин до адреналина) способствовало достоверному (в 7 раз) увеличению процента животных, у которых после инъекции адреналина развивалась наиболее тяжелая форма нарушений сердечного ритма - желудочковая фибрилляция. При этом следует отметить, что данный эффект развился за счет усугубления тяжести аритмий, поскольку одновременно в 4 раза по сравнению с контролем (инъекция физиологического раствора) уменьшилась частота развития адреналин-индуцированных ЖЭ.

Селективный антагонист  $\sigma$ -рецепторов DuP734 [906,907], предварительно растворенный в твине-80 и введенный в дозе 2,5 мг/кг интраперитонеально за 10 мин до +SKF, не только нивелировал проаритмический эффект агониста  $\sigma$ -ОР, но и достоверно снижал вероятность возникновения ЖТ в 15 раз и увеличивал процент животных без желудочковых аритмий в 6 раз по отношению к группе контроля (табл.21).

Самое интересное, что DuP734 сам по себе также обладал высокой антиаритмической активностью. Этот факт можно рассматривать как показатель участия  $\sigma$ -рецепторов в механизмах опиатергической регуляции электрической стабильности сердца у интактных животных. Однако при этом следует исключить возможность реализации антиаритмического действия самого DuP734 за счет неспецифического мембраностабилизирующего эффекта.

Результаты наших экспериментов, представленные в табл.21, убеждают нас в том, что действие DuP734, скорее всего, обусловлено специфической блокадой  $\sigma$ -рецепторов, поскольку проявляется уже в минимально эффективной дозе (1мг/кг) [906,907] и не усиливается при ее увеличении даже в 10 раз.

Как мы уже неоднократно писали выше, в литературе широко распространено мнение, что кардиоваскулярные эффекты опиоидов связаны с их влиянием на вегетативную нервную систему. Исходя из этих данных, мы предположили, что антиаритмический эффект DuP734 может быть связан с увеличением тонуса n.vagus или подавлением симпатических влияний на миокард. Аналогичным образом проаритмический эффект +SKF может быть результатом снижения тонуса n.vagus или следствием активации симпатoadреналовой системы.

Как видно из таблицы 21, блокада M-холинорецепторов с помощью атропина (1 мг/кг внутривенно за 15 мин до инъекции DuP734) не сказывалась на антиаритмической активности DuP734. "Химическая денервация" миокарда гексаметонием также не оказывала влияния на проаритмические свойства +SKF. Следовательно, есть все основания полагать, что проаритмические и антиаритмические свойства лигандов  $\sigma$ -рецепторов являются специфическими и не связаны с их модулирующим влиянием на вегетативную нервную систему.

Другой фрагмент наших исследований был посвящен анализу антиаритмических или проаритмических эффектов лигандов  $\sigma$ -рецепторов на модели  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий. Оказалось, что при использовании этой модели нарушений ритма проаритмические свойства +SKF и,

соответственно, антиаритмические эффекты DuP734 сохраняются (табл. 22). Следовательно, антиаритмические (Dup734) или проаритмические (+SKF) эффекты лигандов  $\sigma$ -рецепторов, по всей видимости, реализуются за счет ограничения проницаемости мембран кардиомиоцитов для ионов кальция, поскольку последние принимают участие в патогенезе как адреналовых, так и  $\text{CaCl}_2$ -индуцированных аритмий.

#### Р Е З Ю М Е

1. Активация  $\sigma$ -рецепторов снижает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям, а их блокада повышает устойчивость миокарда к действию кардиотоксических доз адреналина или  $\text{CaCl}_2$ .

2. Вегетативная нервная система не участвует в механизмах влияния лигандов  $\sigma$ -рецепторов на устойчивость сердца к аритмогенным факторам.

### 3.3. Опиатергические механизмы кардиопротекторного эффекта адаптации.

В предыдущем разделе нашей работы достаточно подробно были изложены данные, касающиеся роли опиоидной системы в аритмогенезе и реализации антиаритмического эффекта адаптации. Однако, опиоидные пептиды обладают не только анти- или проаритмической активностью, но и способностью защищать сердце при стрессорных и ишемических повреждениях [99,102,108,109,117], то есть проявлять кардиопротекторные свойства.

Следует отметить, что природа стрессорного повреждения сердца сама по себе остается малоизученной, хотя первые публикации, посвященные этой проблеме появились еще в 1959 и 1961 [831,829]. Позднее было установлено, что многие препараты (пропранолол, ионол, гамма-оксимасляная кислота) способны в значительной мере предупреждать эти повреждения, действуя на основные патогенетические звенья этого процесса [124]. Однако ни одно из этих веществ не устраняло стрессорную кардиомиопатию полностью, а ряд нейрогуморальных факторов, например, катехоламины и минералокортикоиды, напротив, способствовали формированию стрессорных повреждений сердца [790,831,829]. В связи с этим, следует согласиться с мнением Н.Selye о "плюрикаузальной" природе "стрессорной кардиомиопатии" [831].

Важный вклад в изучение патогенеза стрессорных повреждений сердца сделал проф. Ф.З.Меерсон. Этот исследователь постулировал роль так называемой "липидной триады" в патогенезе стрессорного повреждения сердца [141,143,146,147]. Суть гипотезы этого автора

заключается в том, что избыточная секреция катехоламинов в условиях стресса приводит к активации  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде и усилению биосинтеза цАМФ. Последний выступает в роли активатора фосфолипазы  $A_2$  [37,188] и индуктора липидной триады, что приводит к накоплению лизофосфатидов и свободных полиненасыщенных жирных кислот [141, 143, 146,147]. Эти соединения обладают детергентными свойствами и способны повреждать биологические мембраны [141,143,146,147]. Кроме того, свободные жирные кислоты служат субстратом для синтеза кардиотоксичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [141,143,146,147]. По мнению проф. Ф.З.Меерсона, липидная триада может быть не только триггером электрической нестабильности сердца, но и патогенетическим субстратом стрессорного повреждения сердца [143].

Вместе с тем, тонкие физиологические механизмы, которые определяют превращение стресса из механизма срочной адаптации организма к экстремальным воздействиям в дистресс, приводящий к возникновению "болезней адаптации" и, в частности, к "стрессорной кардиопатии", остаются мало изученными [744].

Анализ литературы не позволяет со всей определенностью решить и вопрос о том, почему в одних случаях экстремальное воздействие на организм приводит к стрессорным повреждениям, а в других - нет. По-видимому, устойчивость сердца к стрессу зависит от исходного состояния организма.

Такое предположение впервые выдвинул Г.Селье [194], который установил, что стрессированные животные становятся устойчивыми к повторному воздействию

стрессора. Эти работы стали методологической основой для современной концепции адаптационной защиты сердца.

Адаптационная защита сердца - это профилактика или ослабление различных повреждений сердца с помощью стимуляции эндогенных механизмов неспецифической резистентности организма к экстремальным воздействиям или фармакологической имитации этих процессов.

В нашей стране учение Г.Селье об адаптационной защите сердца получило свое развитие, благодаря экспериментальным работам Ф.З.Меерсона, который обнаружил кардиопротекторный эффект адаптации к физической нагрузке, периодическому действию коротких иммобилизаций или гипоксии [142,149].

Важнейшим постулатом вышеуказанной концепции является положение о существовании в организме эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС), которые предупреждают стрессорные повреждения сердца и повышают устойчивость организма экспериментальных животных к аритмогенным воздействиям. Выше мы уже достаточно подробно изложили наши данные о роли эндогенных опиоидных пептидов в реализации антиаритмического эффекта адаптации.

Литературные данные [140,141,142,149] и результаты наших исследований [107,100,102,135,136,117] свидетельствуют о том, что у адаптированных животных наблюдается не только увеличение устойчивости к аритмогенным факторам, но и формируется повышенная резистентность сердца к стрессорным повреждениям, а сам процесс адаптации сопровождается подъемом уровня эндогенных опиоидных пептидов [117,100,107,102,113,135,136,130].

Настоящий раздел диссертации посвящен исследованию вклада опиоидных пептидов и опиатных рецепторов в механизмы повышения устойчивости сердца к стрессорным повреждениям и изучению опиатергических механизмов адаптации.

### *3.3.1. Участие опиатных рецепторов в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям*

Стрессорное повреждение сердца ("стрессорная кардиомиопатия" по терминологии Н.Selye) является наименее исследованным негативным проявлением общего адаптационного синдрома и характеризуется наличием в миокарде единичных некрозов мышечных волокон [332,553,790], но чаще - появлением "миофибриллярной дегенерации" [332,553,790]. К сожалению, до 1977 г не существовало достаточно объективных методов количественной оценки стрессорного повреждения сердца. После публикации D.G.Miller и S.Mallov [689] наука получила простой и надежный метод количественной оценки стрессорного повреждения сердца по аккумуляции в миокарде  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата.

Наши предварительные данные свидетельствуют, что агонист периферических  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов даларгин может предупреждать стрессорные повреждения сердца [99], а уровень эндогенных опиоидных пептидов, по-видимому, предопределяет устойчивость миокарда к стрессорным повреждениям [117,106]. Однако роль конкретных типов опиатных рецепторов в механизме стрессорных повреждений сердца оставалась неясной.

Как показано в таблице 23, иммобилизационный стресс приводил к увеличению аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде экспериментальных животных в 1,5 раз, что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов [689].

Предварительное интраперитонеальное введение селективного агониста  $\kappa$ -рецепторов U-50,488H (8 мг/кг) или селективного агониста  $\delta$ -рецепторов DSLET [443] (0,1 мг/кг) не отражалось на характере "стрессорной кардиомиопатии". Агонист  $\sigma$ -рецепторов N-allylnormetazocine (+SKF) [905] (5 мг/кг) также не оказывал влияния на степень стресс-индуцированной аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде. Селективные антагонисты  $\kappa$ -рецепторов MR2266 [609] (5 мг/кг) и  $\delta$ -рецепторов ICI-174,864 (2,5 мг/кг) также не действовали на захват  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата кардиомиоцитами при иммобилизационном стрессе. Следовательно, есть все основания полагать, что  $\kappa$ -,  $\sigma$ -,  $\delta$ -рецепторы, по-видимому, не имеют существенного значения в механизме развития стрессорной кардиомиопатии.

Агонист  $\mu$ -рецепторов DAGO (0,1 мг/кг) потенциировал "стрессорную кардиомиопатию", что выражалось достоверным нарастанием аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде на 67% по сравнению со стресс-контролем (табл. 23). Однако агонист периферических  $\mu$ -рецепторов DALDA [836,835] (0,1 мг/кг), напротив, способствовал уменьшению стресс-индуцированного поступления  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокард.

Таким образом, полученные данные позволили нам предположить, что ключевую роль в опиатергической регуляции устойчивости сердца к стрессу, по-видимому,

играют  $\mu$ -рецепторы. Агонисты этих рецепторов DAGO и DALDA имеют сходную селективность к  $\mu$ -ОР, однако DALDA не проходит через гемато-энцефалический барьер [835,836], а DAGO - способен проникать в головной мозг при системном введении [273,777]. Исходя из этого и учитывая только что представленные результаты, мы предположили, что возбуждение периферических  $\mu$ -рецепторов (DALDA) играет кардиопротекторную роль при тяжелом стрессе, в то время как активация центральных  $\mu$ -рецепторов (DAGO) способствует развитию "стрессорной кардиомиопатии".

Для того, чтобы подтвердить нашу гипотезу, мы на фоне иммобилизационного стресса использовали введение налтрексона (0,5 мг/кг), который является ингибитором центральных и периферических  $\mu$ -ОР [317]. При этом значения радиоактивности извлеченных сердец оказалась на уровне интактных животных, что свидетельствует об отсутствии стрессорных повреждений сердца у этих животных (табл. 23). Блокатор периферических  $\mu$ -ОР метилналтрексон [317], в отличие от налтрексона, потенцировал стрессорные повреждения сердца.

Таким образом, есть основания утверждать, что активация периферических опиатных рецепторов морфинового типа ( $\mu$ -ОР) служит важным фактором защиты сердца при экстремальных воздействиях, в то время как возбуждение центральных  $\mu$ -ОР при длительной иммобилизации является патогенетическим звеном стрессорного повреждения миокарда. Конкретные гуморальные и внутриклеточные механизмы означенных феноменов будут нами рассмотрены в разделе 3.4.

## Р Е З Ю М Е

1. Активация периферических опиатных рецепторов морфинового типа ( $\mu$ -ОР) служит фактором защиты сердца при экстремальных воздействиях.

2. Возбуждение центральных  $\mu$ -ОР при длительной иммобилизации является патогенетическим звеном стрессорного повреждения миокарда.

3. Дельта-, каппа- и сигма-рецепторы не участвуют в регуляции устойчивости сердца к стресс-индуцированным повреждениям.

3.3.2. Вклад эндогенных опиоидных пептидов в механизмы адаптационной защиты сердца при стрессе.

Как мы уже писали, механизмы адаптационной защиты миокарда остаются малоизученными. В частности, неизвестна природа стресс-лимитирующих систем (СЛС), определяющих устойчивость сердца к экстремальным воздействиям на организм.

Мы предположили, что на роль такой СЛС могут претендовать эндогенные опиоидные пептиды. Какие у нас для этого были основания?

Мы обнаружили, что адаптация с помощью кратковременных иммобилизаций вызывает увеличение уровня эндогенных ОП. Содержание эндорфина и энкефалинов при этом увеличивается в крови, надпочечниках, сердце и структурах головного мозга (см. раздел 3.1. данной главы), причем увеличение содержания опиоидных пептидов

коррелирует с увеличением устойчивости сердца к стрессорным воздействиям [100,107,102,117]. Однако, рецепторные механизмы этого феномена остаются не раскрытыми, также как и реальный вклад эндогенных опиоидных пептидов в кардиопротекторный эффект адаптации.

С полной уверенностью говорить об участии опиоидной системы в механизмах адаптационной защиты сердца при стрессорных воздействиях можно, с нашей точки зрения, лишь после оценки результатов адаптации на фоне блокады ОР. Другим подходом к изучению роли эндогенных ОП в адаптационной защите сердца может быть искусственное увеличение или уменьшение их содержания в организме. И если истощение эндогенной опиоидной системы при помощи курсового введения антисывороток к каждому из пептидов группы эндорфинов и энкефалинов является методически сложным, то увеличение пула эндогенных ОП путем введения ингибиторов энкефалин-расщепляющих ферментов [793] представляется нам вполне доступным и корректным. Одним из таких ингибиторов является ацеторфан [793]. В своих экспериментах мы вводили этот препарат внутривенно в дозе 10 мг/кг двукратно: первый раз - за 30 мин до 24-часового иммобилизационного стресса и второй раз - через 12 ч от начала иммобилизации.

Как показано в табл.24, у животных, прошедших курс предварительной адаптации с помощью кратковременных ежедневных иммобилизаций, степень стрессорного повреждения сердца была значительно ниже, чем в группе стресс-контроля, о чем свидетельствует достоверное снижение на 26% аккумуляции в миокарде  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата. Это подтверждает полученные нами ранее данные о кардиопротекторном эффекте адаптации [117]. Напомним,

что при таком способе адаптации мы наблюдали заметное повышение уровня эндогенных опиоидов в органах и тканях (раздел 3.1).

Блокада центральных и периферических ОР налтрексоном (0.5 мг/кг двукратно, внутрибрюшинно) или налоксоном (2 мг/кг четырехкратно, внутрибрюшинно) не привела к ожидаемому изменению кардиопротекторных эффектов адаптации, в то время как у неадаптированных животных эти препараты способствовали уменьшению степени стрессорных повреждений сердца (раздел 3.3.1). Эти данные наводят на мысль о существовании в структурах головного мозга неких эндогенных лигандов ОР, которые активируют центральные  $\mu$ -ОР, тем самым усиливая повреждающий эффект тяжелого стресса, скорее всего, по механизму опиатергической активации симпато-адреналовой системы. Такая гипотеза находит свое косвенное подтверждение в результатах исследований G.R. Van Loon, который обнаружил активацию симпато-адреналовой системы после интрацеребровентрикулярного введения  $\beta$ -эндорфина [937].

Результаты настоящей серии наших экспериментов согласуются с ранее показанным нами потенцированием стрессорного повреждения сердца при стимуляции центральных  $\mu$ -ОР (раздел 3.3.1). Отсюда можно предположить, что у адаптированных крыс происходит десенситизация центральных  $\mu$ -ОР, возбуждение которых у неадаптированных крыс в условиях стресса способствует усилению стрессорного повреждения сердца.

Косвенным подтверждением нашего предположения служат наши эксперименты с использованием ацеторфана - ингибитора ферментов деградации энкефалинов [793]. Так,

предварительное (до иммобилизации) интраперитонеальное введение крысам этого препарата способствовало увеличению (на 26%) аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде по сравнению со стресс-контролем (табл. 24).

Известно, что этот препарат легко проникает через гемато-энцефалический барьер и тормозит энзиматическую деградацию эндогенных энкефалинов [793], имитируя тем самым естественное увеличение содержания эндогенных опиоидов при адаптации. Однако, в отличие от адаптации, такое фармакологическое увеличение уровня эндогенных опиоидов не приводит к повышению резистентности сердца к стрессорным воздействиям. Следовательно, механизм кардиопротекторного эффекта адаптации является более сложным, чем это представлялось нам ранее, и не сводится только к увеличению уровня эндогенных опиоидов. Видимо, второй составляющей защитного действия адаптации в отношении стресс-индуцированных повреждений сердца следует считать десенситизацию ОР, о которой мы говорили выше. Кроме того, наши данные не позволяют исключить вклад других стресс-лимитирующих систем в механизмы кардиопротекторного влияния адаптации. К сожалению, экспериментальное доказательство этих предположений выходит за рамки настоящей работы и составит предмет наших дальнейших исследований.

#### Р Е З Ю М Е

1. Эндогенные лиганды мю-опиатных рецепторов не вносят существенного вклада в механизмы формирования кардиопротекторного действия адаптации.

2. Степень устойчивости сердца адаптированных животных к стрессу, в определенной мере, зависит от

функционального состояния эндогенной опиоидной системы (уровень пептидов в органах и тканях, а также чувствительность рецепторов к налоксону и налтрексону).

### *3.4. Гуморальные и внутриклеточные механизмы влияния опиоидных пептидов на резистентность сердца к стрессорным повреждениям и аритмогенным воздействиям*

Перед тем, как приступить к изложению материала данного раздела нашей работы, необходимо кратко остановиться на понятии о модулирующем характере действия пептидных регуляторов, о котором говорится во многих работах [8, 9, 29, 30, 205, 237, 518, 541, 621, 896]. Суть этого феномена состоит в том, что действие пептидов на организм различается не только в зависимости от дозировки и путей введения препарата, но и в соответствии с исходным уровнем функциональной активности физиологической системы на чрезвычайные воздействия. Так,  $ED_{50}$  для хронотропного действия эндорфинов на сердце может существенно возрастать в условиях холодового стресса за счет снижения чувствительности вагусных опиатных хеморецепторов [582], причем введение дексаметазона или кортиколиберина устраняет холодовую десенсбилизацию к опиоидам. Действие пептидов на поведение экспериментальных животных при остром эмоциональном стрессе в значительной мере коррелирует с изменениями функциональной активности катехоламиновых систем мозга [48]. Перечень подобных примеров можно было бы продолжить.

Согласно современным представлениям о механизмах модулирующего действия опиоидных пептидов, эти соединения лишь определяют амплитуду функциональных реакций в больших нейрональных популяциях [280] и физиологических системах [518].

Реализация опиатергических эффектов происходит при этом за счет пресинаптического ингибирования выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель [411, 341, 675] и параллельного влияния на чувствительность постсинаптических мембран [503], а также путем ингибирования потенциалзависимого поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку [91].

Имеются также данные о свойстве опиоидов вызывать гиперполяризацию нейронов и связанные с этим эффекты (повышение порога возбудимости нервных окончаний, блокирование распространения потенциала действия по аксонам) посредством увеличения мембранной проницаемости для  $\text{K}^+$  [723, 911]. Немаловажное значение в реализации модулирующих эффектов опиоидов имеет их способность ингибировать аденилатциклазу [123, 585, 586, 861] и связываться с кальмодулином [281, 453].

По аналогии с рецепцией стероидных гормонов [923], можно предположить, что количество ОР в тканях может существенно меняться в зависимости от физиологического состояния организма. Действительно, известно явление десенситизации ОР или, наоборот, повышения их аффинности в зависимости от содержания опиоидных веществ в крови [170].

Переходя к анализу собственно внутриклеточных и молекулярных механизмов антиаритмического и кардиопротекторного действия опиоидных нейропептидов и их включения в систему адаптационной защиты сердца, необходимо подчеркнуть два момента:

первый – устоявшегося мнения относительно механизмов реализации опиатергической защиты миокарда пока нет, хотя сам по себе факт существования антиаритмической и

кардиопротекторной активности у лигандов опиатных рецепторов сомнения, на наш взгляд, не вызывает;

второй – наиболее верифицированными механизмами кардиопротекторных и антиаритмических эффектов опиоидов к настоящему времени следует признать вовлечение в их реализацию циклических нуклеотидов, эйкозаноидов (простаноиды и продукты перекисного окисления липидов), а также системы регуляции биосинтеза белка и нуклеиновых кислот [117].

**Циклические нуклеотиды.** Наши собственные данные [117, 676, 203] и сведения, полученные из литературы [585, 586], убедительно свидетельствуют о существовании тесных корреляций между эффектами опиоидных пептидов и уровнем циклических нуклеотидов.

Так, внутривенная инъекция даларгина за 10 мин до коронароокклюзии в дозе 0,1 мг/кг вызывала достоверное ослабление индуцированного ОИМ подъема уровня цАМФ в сердечной мышце (табл. 25). На содержание цГМФ даларгин действовал противоположным образом. Анализируя эти данные, мы полагаем, что взаимодействие эндорфинов и энкефалинов с системой внутриклеточных мессенджеров осуществляется, скорее всего, по принципу опиатергической модуляции гормональных влияний на эффекторные органы. Наши эксперименты с гексаметоноием и атропином, суть которых подробно описана в предыдущих разделах диссертации, убедительно свидетельствуют, что вегетативная нервная система не играет существенной роли в реализации антиаритмических эффектов лигандов ОР при системном введении. В то же время при центральном введении лигандов ОР вегетативной нервной системе

принадлежит решающая роль в механизме антиаритмического действия ОП.

На примере энзимоустойчивых аналогов энкефалинов нами ранее была показана возможность опиатергического ограничения гиперфункции симпатoadреналовой системы при стрессе, вызванном острой ишемией миокарда [117]. К аналогичному умозаключению позволяют прийти и опыты с острым холодовым воздействием (4 часа при  $t = -10^{\circ}\text{C}$ ), которое вызывало достоверное снижение уровня катехоламинов (КА) в надпочечниках крыс. В этом случае предварительное введение селективных агонистов  $\mu$ - или  $\delta$ -ОР в дозе 10 мкг в боковые желудочки мозга крыс полностью предупреждало стрессорный выброс КА из надпочечников [117].

Можно согласиться с мнением проф. Ю. Б. Лишманова [2, 99, 107, 108], что указанный эффект опиоидов направлен на профилактику истощения эндогенных резервов КА и ослабление кардиотоксических влияний высоких концентраций катехоламинов. На наш взгляд, способность ОП ограничивать стресс-индуцированную секрецию катехоламинов имеет самое непосредственное отношение к кардиопротекторным и антиаритмическим эффектам энкефалинов, так как известно, что избыточная секреция КА формирует стрессорные повреждения сердца [149] и снижает электрическую стабильность сердца [648, 360, 651].

Следует отметить, что изменения уровня циклонуклеотидов, аналогичные эффектам даларгина, наблюдались нами и при различных видах адаптации (табл. 26). Так, при острой коронароокклюзии у адаптированных животных мы не наблюдали подъема уровня цАМФ и уменьшения количества цГМФ в миокарде. Эти данные

указывают на снижение симпатического влияния на миокард при одновременном повышении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [934].

Как известно, высокий уровень цАМФ является одним из факторов, способствующих развитию повреждений кардиомиоцитов и возникновению желудочковой фибрилляции при экспериментальной коронароокклюзии [759,770]. Исходя из этого, более низкое содержание этого циклонуклеотида в ишемизированной зоне сердца крыс, получавших даларгин, и адаптированных животных с высоким уровнем эндогенных опиоидов [117] можно рассматривать в качестве механизма, опосредующего кардиопротекторное и антиаритмическое действие ОП.

Общеизвестно, что внутриклеточным мессенджером действия ацетилхолина на миокард является цГМФ, который, по мнению большинства исследователей, является метаболическим антагонистом цАМФ [462,980]. Достоверно более низкое соотношение цАМФ/цГМФ в миокарде крыс, получавших энкефалины, или имевших их высокий эндогенный уровень [117], свидетельствует о преобладании у них тонуса парасимпатической нервной системы, что является известным антиадренергическим фактором и механизмом повышения электрической стабильности миокарда [493,579,703].

Эти данные позволили нам предположить, что механизм действия энкефалинов на характер адренергических процессов при стрессе включает в себя не только торможение усиленного образования катехоламинов, но и ограничение кардиотропного действия последних на уровне эффектора [117].

В этом своем предположении мы еще более утвердились, обнаружив функциональный антагонизм опиоидов и катехоламинов на клеточном уровне. Так, оказалось, что предварительная инъекция даларгина (0,1 мг/кг внутривенно) достоверно уменьшает аккумуляцию  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде крыс после введения изадрина. Наиболее выраженный антиадренергический эффект даларгина был отмечен нами через 2 ч после введения изадрина (табл. 27). Кардиопротекторный эффект даларгина при изадриновом некрозе, по-видимому, был связан с ограничением синтеза цАМФ - основного внутриклеточного мессенджера действия изадрина на сердце. Так, через 2 часа после введения изопротеренола уровень цАМФ в миокарде крыс, получавших даларгин, был в 2 раза ниже, чем в группе изадрин-контроль (табл. 28).

Способность опиатов и опиоидных нейропептидов вызывать снижение уровня цАМФ была показана ранее на примере нейронов головного мозга [123,340,861]. Результаты наших экспериментов свидетельствуют, что подобные эффекты могут отмечаться и на уровне сердца. В качестве механизмов, опосредующих указанное влияние энкефалинов, можно предположить как прямое пептидергическое ингибирование активности аденилатциклазы [585,586, 861,979], так и снижение аффинности  $\beta$ -адренорецепторов. Вместе с тем, следует принять во внимание то, что энкефалины через возбуждение опиатных рецепторов могут вначале индуцировать повышение уровня цГМФ, вслед за чем развивается активация фосфодиэстеразы и лишь вторично - торможение аденилатциклазы [693].

Поскольку в наших опытах мы не обнаружили *in vitro* влияния опиоидов на активность очищенной фосфодиэстеразы циклонуклеотидов [117,644], то наблюдаемое при введении даларгина повышение концентрации цГМФ и снижение уровня цАМФ у крыс с ОИМ или изадриновым некрозом можно было бы объяснить прямым стимулирующим действием препарата на гуанилатциклазу и, соответственно, ингибирующим эффектом по отношению к аденилатциклазе. Однако в литературе отсутствуют данные о прямом влиянии ОП на активность этих ферментов в кардиомиоцитах.

Представленные данные о защитном эффекте даларгина согласуются с результатами ранее опубликованных работ о кардиопротекторном действии этого энкефалина при изадриновом некрозе миокарда у кроликов [166,167]. В этих исследованиях внутривенное введение энкефалинов способствовало снижению степени гиперферментемии, (в частности, прирост активности в крови кардиоспецифического изофермента МВ-КФК), вызванной инъекциями субтоксических доз изопротеренола.

Таким образом, можно с достаточной долей уверенности считать, что пептидергическое уменьшение уровня цАМФ, подъем концентрации цГМФ и снижение коэффициента цАМФ/цГМФ в миокарде способствуют своеобразной десенситизации миокардиоцитов к адренергическим воздействиям, повышая тем самым толерантность сердца к адреналовым, стрессорным и, вероятно, ишемическим повреждениям, имеющим тесные патогенетические взаимосвязи.

Как известно, катехоламины через систему циклических нуклеотидов и другие регуляторные механизмы, приводят к реализации так называемой "липидной триады" повреждения

биомембран, слагающейся из активации фосфолипаз и липаз, детергентного действия лизофосфатидов, активации супероксидных процессов и образования избыточного количества свободных жирных кислот [145], в том числе, эйкозатетраеновой кислоты, служащей субстратом для синтеза простаноидов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1].

**Эйкозаноиды.** Как показали результаты проведенных нами экспериментов, опиоидные пептиды оказывают существенное влияние на уровень простаноидов в миокарде и плазме крови экспериментальных животных при стрессе и изадринном некрозе миокарда (табл. 29-31).

Как показано в табл. 29, в плазме крови крыс, начиная с 2-х часов после окончания 6-часового эмоционально-болевого воздействия, регистрировалось постепенное увеличение количества тромбоксана  $A_2$  и снижение иммунореактивности простациклина. Предварительное введение даларгина при этом вызывало достоверный подъем содержания простациклина в клетках сердца на всех сроках исследования. Продукция тромбоксана в данной ситуации снижалась в 2-4 раза, в зависимости от срока наблюдения. Сходная динамика изменений уровня этих эйкозаноидов была отмечена нами и в миокарде стрессированных животных после введения даларгина (табл. 29).

Трудность интерпретации полученных результатов заключается в том, что до сих пор в литературе нет устоявшегося мнения о роли простаноидов в патогенезе стрессорного повреждения сердца. Мы склонны думать, что стимуляция синтеза простациклина в сердечной мышце должна снижать риск возникновения и тяжесть стрессорных и

ишемических повреждений миокарда в силу вазодилататорных и антиаритмических свойств данного простаноида [126, 127, 697, 839, 869]. Тромбоксан  $A_2$ , являясь функциональным антагонистом простаглицина, вызывает освобождение норадреналина из периферических симпатических нервов [928] и обладает аритмогенной активностью [922]. На наш взгляд, тромбоксан  $A_2$  потенцирует стрессорное повреждение сердца. Пептидергическое торможение его биосинтеза следует также признать аргументом в пользу позитивного эффекта опиоидных нейропептидов.

Таким образом, есть все основания считать, что увеличение содержания простаглицина и снижение уровня тромбоксана  $A_2$  у стрессированных животных отражает активацию одного из важных механизмов кардиопротекторного действия опиоидных пептидов, опосредованного через систему простаноидов.

Факт вовлечения системы простаноидов в процессы опосредования защитных эффектов энкефалинов подтверждается и ранее опубликованными результатами наших экспериментов по определению уровня других эйкозаноидов (ПГЕ и ПГF-2 $\alpha$ ) в крови и миокарде при стрессе [117]. В ходе этих исследований нами было установлено, что стресс по O.Desiderato ("невроз тревоги") вызывает достоверное снижение содержания ПГЕ в миокарде и плазме крови, а предварительное введение энкефалинов не только предупреждает указанное изменение, но и способствует повышению уровня этого простаглицина даже выше, чем у интактных животных. Существенных колебаний количества

ПГФ-2 $\alpha$  в крови и миокарде мы в процессе данных экспериментов не обнаружили.

Из литературы известно, что ПГЕ ограничивает адренергические влияния на миокард, ингибируя высвобождение норадреналина из симпатических нервных терминалей в миокарде [502]. Этот феномен, в частности, лежит в основе антиаритмического действия ПГЕ [270, 271, 673]. Принимая во внимание эти сведения, мы, с определенной долей уверенности, можем рассматривать обнаруженные изменения уровня ПГЕ под влиянием энкефалинов также как фактор кардиопротекторного и антиаритмического действия последних.

Как известно, повреждения миокарда при действии экстремальных факторов во многом обусловлены гиперпродукцией катехоламинов [44, 46, 138]. Мы уже писали, что даларгин способен предупреждать не только стрессорные, но и изадринные повреждения сердца. Если кардиопротекторный эффект ОП связан с модуляцией биосинтеза простаноидов, то у животных с изадринным некрозом миокарда даларгин должен оказывать такой же эффект на уровень простаноидов, как и у стрессированных животных.

Наши эксперименты с изадринным некрозом миокарда показали (табл. 30), что введение даларгина тормозило адренергическое повышение содержания тромбоксана в сердце через 2 часа в 1,3 раза, через 8 часов - в 1,4 раза, через 12 часов - в 1,3 раза и препятствовало снижению уровня его функционального антагониста простаглицина соответственно в 1,8, 2,2 и 1,6 раза по сравнению со стресс-контролем. Подобные изменения детерминировали увеличение индекса "простаглицин/тромбоксан" и улучшение

микроциркуляции [128, 697] в сердце за счет преобладания антиспастических и антитромбогенных эффектов простациклина над диаметрально противоположными возможностями тромбоксана в [697].

Таким образом, как при стрессорном повреждении сердца, так и при изадринном некрозе даларгин оказывал кардиопротекторное действие, в механизме которого определенная роль должна быть отведена увеличению соотношения "простациклин/тромбоксан".

Влияние энкефалинов на изадрин-индуцированные изменения уровня ПГЕ и ПГФ-2 $\alpha$  в миокарде и плазме крови принципиально не отличалось от характера опиатергических воздействий на содержание Тх и ПЦ [117]. Как видно из табл. 31, внутривенно введенный до новодриновой инъекции даларгин способствовал достоверному увеличению уровня ПГЕ и снижению концентрации ПГФ-2 $\alpha$  в плазме крови по сравнению с группой изадринного контроля. Соотношение ПГЕ/ПГФ-2 $\alpha$  при этом увеличивалось на всех сроках исследования в среднем в 2 раза.

Сопоставляя литературные данные о вазодилататорных и антиаритмических эффектах ПГЕ [270, 271, 673] с полученными нами результатами, можно предположить, что указанное увеличение индекса ПГЕ/ПГФ-2 $\alpha$  вносит определенный вклад в кардиопротекторный эффект даларгина. Хорошо известно, что простагландин Е способен расширять коронарные сосуды, предупреждать ишемические и реперфузионные дисфункции сократимости миокарда, а также оказывать антиаритмическое действие [270, 271, 415, 673]. Простагландин F-2 $\alpha$ , согласно данным литературы, наоборот, вызывает вазоконстрикцию коронарных сосудов [575, 673]. Эти факты концептуально укладываются

в понимание того, что кардиопротекторный эффект далааргина частично может быть опосредован и через изменения уровня ПГЕ и ПГФ-2 $\alpha$ .

Выдерживая определенную структуру изложения своего материала, нельзя обойти вниманием вопрос о возможном участии эндогенных опиоидных пептидов в регуляции уровня простаноидов. Есть все основания предполагать, что любое воздействие, индуцирующее увеличение эндогенных ОП, должно оказывать на биосинтез простаноидов эффект, подобный энкефалинам, вводимым извне. В качестве таких воздействий мы использовали уже знакомые нам и хорошо себя зарекомендовавшие модели адаптации экспериментальных животных с помощью серии коротких стрессорных воздействий (холод, иммобилизации, физические нагрузки) или курсового введения экстракта родиолы. В отдельной серии опытов мы исследовали влияние ингибитора энкефалиназ D-фенилаланина [117].

Нами было установлено [117], что все указанные адаптирующие воздействия в той или иной степени предупреждают формирование диспропорций в уровне отдельных компонентов простаноидной системы, которые возникают при эмоционально-болевым стрессе или острой коронарной ишемии [109,114,130]. Аналогичные результаты мы получили и в серии с предварительным курсовым введением (по 300мг/кг внутрибрюшинно в течение 6 дней) ингибитора энкефалиназ - D-фенилаланина [117].

Общеизвестно, что биосинтез простаноидов лимитируется доступностью субстрата - арахидоновой кислоты, уровень которой зависит от активности фосфолипазы A<sub>2</sub>. Факторы, которые активируют этот фермент, увеличивают содержание всех простаноидов, а препараты,

которые ингибируют этот фермент, уменьшают уровень всех простаноидов. Даларгин же оказывает более избирательный модуляторный эффект. Так, уровень простациклина и ПГЕ под действием этого энкефалина увеличивается, а биосинтез тромбосана и ПГФ-2 $\alpha$  ингибируется. Следовательно, есть все основания считать, что модуляторный эффект энкефалинов реализуется не на уровне фосфолипазы A<sub>2</sub>, а на уровне ферментов, синтезирующих простаноиды.

В связи с этим мы хотели бы обратиться к работам, в которых показано, что продукты перекисного окисления липидов ингибируют простациклинсинтетазу [289,428]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце мы также выявили, что индукция ПОЛ *in vitro* приводит к двукратному снижению биосинтеза простациклина в миокарде, но не влияет на уровень тромбосана A<sub>2</sub> [115]. Можно предположить, что усиление биосинтеза простациклина под влиянием даларгина во многом связано со способностью этого пептида ингибировать пероксидацию липидов. Кроме того известно, что на уровне целого организма энкефалины способны снижать чувствительность адренорецепторов миокарда, а также тормозить выход катехоламинов из надпочечников и симпатических терминалей [104,105,102,178,436], что теоретически может способствовать торможению стрессорной активации ПОЛ. Действительно, дальнейшие наши эксперименты полностью подтвердили эту гипотезу [109,115,117], на чем мы теперь подробнее и остановимся.

Все изложенное выше позволило нам предположить, что ОП могут оказывать существенное влияние не только на уровень простаноидов, но и на содержание продуктов перекисного окисления эйкозатетраеновой кислоты и

других полиненасыщенных жирных кислот. Действительно, нами было установлено (рис. 4), что стресс приводит к достоверному увеличению в миокарде и плазме крови экспериментальных животных содержания малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а предварительная инъекция даларгина (0,1 мг/кг) или энкефалинамида (0,1 мг/кг) [117] полностью нивелирует стресс-индуцированную пероксидацию липидов.

Оставалось неясным, могут ли ОП оказывать прямое влияние на процессы перекисного окисления липидов в миокарде или их эффекты носят опосредованный характер и реализуются только на уровне целого организма. Ответить на эти вопросы нам помогли эксперименты на изолированном перфузируемом по Лангендорфу сердце [115,117].

Нами установлено (табл. 32), что перфузия изолированного сердца раствором Fe-аскорбата приводит к активации ПОЛ, что проявляется в достоверном увеличении в миокарде малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Предварительное внутривенное введение экспериментальным животным даларгина или энкефалинамида (0,1 мг/кг) достоверно ингибировало пероксидацию липидов *in vitro*. Перфузия изолированного сердца раствором, содержащим даларгин или энкефалиамид в концентрации 2 мг/литр, приводила к снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов в изолированном сердце. Однако "антиоксидантный" эффект энкефалинов при перфузии изолированного сердца был существенно слабее, чем при введении этих пептидов *in vivo*.

Таким образом, мы можем заявить, что энкефалины оказывают как прямое "антиоксидантное" действие на процессы свободнорадикального окисления липидов в

миокарде, так и опосредованное, проявляющееся в их более выраженной способности подавлять ПОЛ при введении *in vivo*, чем в перфузионный раствор изолированного сердца. Основываясь на литературных данных о важной роли ПОЛ в патогенезе стрессорных повреждений сердца [149], можно предположить, что подавление процессов свободнорадикального окисления липидов энкефалинами вносит несомненный вклад в кардиопротекторный эффект этих пептидов.

Вместе с тем следует отметить, что вопрос о механизме такого "антиоксидантного" действия энкефалинов по-настоящему не решен и является предметом наших дальнейших более детальных исследований. В качестве альтернативного механизма "антиоксидантного" действия ОП можно предположить их свойство ограничивать освобождение катехоламинов из периферических симпатических терминалей в миокарде, которые, как известно, являются "активаторами" ПОЛ [149].

Действительно, в работах Fuder Н. и соавт. [436] было показано, что энкефалины, действуя на пресинаптические  $\delta$ -ОР, ингибируют релизинг норадреналина из симпатических нервных окончаний в сердечной мышце. Нами также были получены данные о способности энкефалинов предупреждать стресс-индуцированное увеличение секреции катехоламинов [8,104,102,178]. Однако данный вопрос требует дополнительного исследования, так как не ясно, может ли активация ПОЛ *in vitro* сопровождаться увеличением освобождения депонированных в миокарде катехоламинов.

В своей монографии мы уже писали [117], что процессы пероксидации липидов тесно взаимосвязаны с

циклооксигеназным каскадом обмена арахидоновой кислоты, что находит свое проявление в депрессии биосинтеза простациклина при активации ПОЛ в препаратах изолированного перфузируемого сердца.

Как показано в таблице 33, индукция ПОЛ *in vitro* на изолированном перфузируемом сердце не влияет на уровень тромбоксана. Однако содержание простациклина при этом уменьшается в 3 раза. Предварительное внутривенное введение даларгина или энкефалинамида сопровождалось подъемом уровня простациклина и в препаратах изолированного сердца [117]. В то же время на уровень тромбоксана эти энкефалины оказывали неоднозначный эффект. Так, инъекция даларгина индуцировала достоверное снижение уровня тромбоксана в миокарде, в то время как энкефалинамид не оказывал никакого влияния на уровень этого простаноида.

Предварительная перфузия изолированного сердца раствором энкефалинамида или даларгина не влияла на Fe-аскорбат-индуцированное снижение биосинтеза простациклина, но в то же время способствовала уменьшению биосинтеза тромбоксана.

Итак, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что системное введение энкефалинов предупреждает последующую *in vitro*-активацию ПОЛ. Такое "антиоксидантное" действие энкефалинов сопровождается увеличением биосинтеза простациклина и снижением уровня тромбоксана. Эти эффекты реализуются преимущественно на уровне целого организма, так как перфузия изолированного сердца агонистами опиатных рецепторов вызывает весьма умеренные "антиоксидантные" эффекты, а стимуляции биосинтеза простациклина при этом

вообще не наблюдается. Все сказанное позволяет предполагать важную роль нейроэндокринных и других регуляторных систем организма в опосредовании защитных эффектов опиоидов. Представленные данные заставляют думать, что в основе обнаруженного нами свойства лигандов ОР активировать биосинтез простациклина лежит их способность предупреждать образование продуктов ПОЛ, являющихся, как известно, ингибиторами простациклинсинтетазы [697].

Полученные данные свидетельствуют о сложном характере взаимодействия различных представителей центральных и периферических стресс-лимитирующих систем. Результаты данной работы позволяют думать о возможной реализации кардиопротекторного эффекта энкефалинов через активацию систем антиоксидантов и простаноидов.

#### Р Е З Ю М Е

1. Энкефалины способны предупреждать не только стрессорные повреждения сердца, но и уменьшать изадриновое повреждение миокарда.

2. Антиадренергический эффект D-Ala<sup>2</sup>-Leu<sup>5</sup>-Arg<sup>6</sup>-энкефалина связан не только с уменьшением секреции катехоламинов, но и с угнетением синтеза цАМФ в миокарде.

3. Энкефалины увеличивают уровень цГМФ в миокарде в условиях стресса, экспериментальной коронароокклюзии, изадринового повреждения сердца.

4. Энкефалины увеличивают синтез простациклина и угнетают образование тромбоксана в миокарде в условиях стресса, изадринового повреждения сердца и при индукции перекисного окисления липидов *in vitro* на изолированном перфузируемом сердце.

5. Опиоидные пептиды супрессируют процессы перекисного окисления липидов *in vivo* при эмоционально-болевым стрессе и повышают устойчивость изолированного перфузируемого сердца к индукции перекисного окисления липидов *in vitro*.

6. Все вышеперечисленные эффекты могут иметь отношение к антиаритмическим и кардиопротекторным эффектам энкефалинов.

### З А К Л Ю Ч Е Н И Е

Проблема повышения резистентности сердца к стрессорным воздействиям требует в настоящее время самого пристального внимания исследователей как в теоретическом, так и прикладном аспектах. Актуальность данного направления для физиологии и кардиологии определяется, с одной стороны тем, что за последние годы резко усилилось стрессирующее воздействие на человека техногенных и антропогенных факторов, а с другой стороны- тем, что этиопатогенез негативных последствий стрессорного воздействия на сердце остается малоизученным.

В свете сказанного отдельного рассмотрения требуют те случаи, когда у пациентов, погибших от внезапной остановки сердца или острого инфаркта миокарда, не удается выявить атеросклероза коронарных сосудов [234, 282, 283, 495] или ситуации, в которых развитию острой коронарной патологии предшествует острое или длительное психоэмоциональное напряжение [234, 360, 651, 652]. Так, согласно данным литературы, внезапная сердечная смерть, которая, по мнению В. Lown, является "клиническим эквивалентом стрессорного повреждения

сердца" [360, 651, 652], становится все более частой причиной гибели больных [120, 234, 198].

Попытки глубже понять природу стрессорного повреждения сердца делались, начиная с 50-х годов нашего столетия. Так, еще Г.Селье в эксперименте показал возможность воспроизведения миокардиального повреждения с помощью воздействия сильным стрессором [193, 194, 195, 196, 831, 829]. Позже другими исследователями было установлено, что тяжелый стресс может приводить к возникновению электрической нестабильности сердца [360, 651], повреждению мембран кардиомиоцитов [140, 141, 142, 149, 652, 862, 689, 152, 360, 651] и ухудшению насосной функции сердца [140, 141, 142, 152].

Вместе с тем, устоявшегося мнения о природе стрессорного повреждения миокарда и роли стресса как самостоятельного этиопатогенетического фактора морфофункциональных изменений в сердце до настоящего времени не существует.

Другим, не менее важным, вопросом, рассмотрению которого мы посвятили свою работу, является изучение механизмов формирования так называемой "адаптационной защиты сердца". Повышение устойчивости миокарда к чрезвычайным воздействиям на организм следует рассматривать как составной элемент единого адаптационного процесса, исследованию которого посвящено множество работ, но суть которого до сих пор остается неясной.

В последние годы предметом широкого обсуждения стала концепция проф. Ф.З.Меерсона о так называемых "стресс-лимитирующих системах", активация которых повышает устойчивость миокарда к стрессорным и аритмогенным

воздействиям [142,152]. К этим системам, по мнению проф. Ф.З.Меерсона, относятся серотонинергическая и ГАМК-ергическая системы, простаноиды, антиоксиданты и опиоидные пептиды [142,152].

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживает эндогенная опиоидная система. Благодаря работам, выполненным в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН под руководством проф. Ю.Б.Лишманова, стало известно, что агонист периферических  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов (ОР) - даларгин обладает кардиопротекторной и антиаритмической активностью [99, 102, 117, 676, 677, 129, 111, 112, 134, 110]. Однако эти исследования не давали ответа на вопрос о том, какова роль конкретных типов центральных и периферических ОР в аритмогенезе, в реализации антиаритмического и кардиопротекторного эффекта адаптации, что и послужило основанием для выполнения исследований, представленных в данной диссертации.

Нами было показано, что различные адаптирующие воздействия: периодическое действие холода или физической нагрузки [114,132,117], сочетание этих факторов [231,117], курсовое введение ингибитора энкефалиназ D-фенилаланина [117], проведение серии сеансов непродолжительной иммобилизации, курсовое - в течение 8 сут - введение экстракта растительного адаптогена родиолы розовой приводят к увеличению содержания лей-энкефалина, мет-энкефалина и  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, надпочечниках, миокарде и структурах головного мозга (табл. 4). Общеизвестно, что уровень биологически активных пептидов в органах и тканях определяется равновесием процессов синтеза и энзиматической деградаци. К сожалению, выполненные нами

исследования и литературные данные не позволяют ответить на вопрос о природе адапционного увеличения уровня эндогенных опиоидных пептидов. Однако у нас не вызывает сомнения, что такое увеличение уровня ОП имеет непосредственное отношение к кардиопротекторным эффектам адаптации. Так, ранее нами было показано, что увеличение уровня эндогенных опиоидов коррелирует с увеличением резистентности миокарда к стрессорным воздействиям [107,117].

Аналогичные закономерности были выявлены нами при сопоставлении эффектов адаптации и фармакологических воздействий, вызывающих увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов, с показателями устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

В разделе 3.2 мы представили данные о том, что интрацеребровентрикулярное введение либератора эндогенных энкефалинов D-киоторфина приводит к увеличению резистентности сердца к аритмогенному действию адреналина (рис. 2). Идентичный эффект оказывал в наших опытах и ингибитор деградации эндогенных энкефалинов RB101 (рис. 3). Увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов с помощью адаптации путем кратковременных ежедневных иммобилизаций или курсового введения экстракта родиолы розовой также сопровождалось повышением устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям (рис.1, табл. 6 и 7).

Снижение частоты возникновения нарушений сердечного ритма, индуцированных экспериментальной коронароокклюзией, было отмечено нами ранее у крыс, адаптированных с помощью периодического действия холода или физической нагрузки [114,132,117], а также сочетания

этих факторов [231,117], то есть при тех воздействиях, которые сопровождаются увеличением уровня ОП в органах и тканях [114,132,117].

Резюмируя данный фрагмент наших исследований, мы пришли к следующим умозаключениям:

Процесс адаптации экспериментальных животных сопровождается увеличением уровня лей-энкефалина, мет-энкефалина и  $\beta$ -эндорфина в органах и тканях (плазма крови, миокард, надпочечники, гипофиз, гипоталамус, средний мозг).

Адаптация или фармакологические воздействия, вызывающие увеличение уровня эндогенных опиоидных пептидов, приводят к увеличению устойчивости сердца к аритмиям.

Вместе с тем, ни сам факт одновременного увеличения уровня эндогенных нейропептидов и повышения устойчивости к стрессорным или аритмогенным воздействиям, ни даже корреляция этих показателей ещё не являются бесспорными аргументами в пользу ключевой роли опиоидных пептидов (ОП) в реализации антиаритмического эффекта адаптации, поскольку эти процессы могли протекать независимо друг от друга.

Неопровержимые доказательства ключевой роли опиатергической системы в реализации кардиопротекторного и/или антиаритмического эффекта адаптации, на наш взгляд, могли быть получены только в экспериментах с использованием блокаторов опиатных рецепторов (ОР).

В действительности оказалось, что блокада  $\mu$ -ОР или  $\kappa$ -ОР у животных, прошедших курс кратковременных иммобилизаций, полностью нивелирует антиаритмический эффект адаптации (табл. 7 и 15). В то же время,

"выключение"  $\delta$ -опиатной рецепции не влияло на уровень устойчивости "адаптированного" сердца к аритмогенным воздействиям, а избирательная блокада периферических ОР достоверно уменьшала проявления антиаритмического эффекта адаптации, но не устраняла его полностью (табл. 8).

Таким образом, ключевую роль в реализации антиаритмического эффекта адаптации играют  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатные рецепторы как центральной, так и периферической локализации, рецепторы же  $\delta$ -типа не опосредуют адаптационного повышения устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Следующим этапом нашей работы явились эксперименты с периферическим или интрацеребровентрикулярным введением агонистов различных типов опиатных рецепторов неадаптированным животным.

Оказалось, что интрацеребровентрикулярная инфузия селективных агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов способствует увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям (табл. 9, 12 и 13), а стимуляция центральных  $\kappa$ -опиатных рецепторов, напротив, потенцирует возникновение аритмий (табл. 16).

Предварительная "фармакологическая денервация миокарда" с помощью атропина или ганглиоблокатора гексаметония полностью устраняла как антиаритмический эффект агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов, так и проаритмогенный эффект U-50,488 и динорфина А, стимулирующих  $\kappa$ -ОР (табл. 9, 17).

Итак, полученные результаты дают основания для следующих выводов:

а) фармакологическая активация центральных  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов у неадаптированных крыс имитирует наблюдаемое при адаптации повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям, а стимуляция центральных  $\kappa$ -опиатных рецепторов, напротив, потенцирует аритмогенные воздействия;

б) участие центральных опиатных рецепторов в процессах аритмогенеза или повышения устойчивости сердца к индуцированным нарушениям ритма реализуется через возбуждение вегетативной нервной системы.

Существенное внимание в своей работе мы уделили изучению места и роли периферических опиатных рецепторов в регуляции аритмогенеза и устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Как мы писали в разделе 3.2, результатом внутривенной инъекции селективного агониста периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов DALDA явилось повышение резистентности сердца к аритмогенным факторам. Данный факт позволяет утверждать, что в реализацию антиаритмического действия опиоидных пептидов вовлекается вся когорта рецепторов морфинового типа, независимо от их локализации (центральной или периферической). Блокада периферических вегетативных ганглиев при этом не устраняла вышеуказанного эффекта DALDA (табл. 10), что позволяет исключить участие вегетативной нервной системы в его реализации.

Системное введение агониста  $\kappa$ -опиатных рецепторов спирадолина также заметно ослабляло аритмогенный эффект адреналина или  $\text{CaCl}_2$  (табл. 18 и 20). Данный факт свидетельствует о сложном характере антиаритмического действия опиатергических агентов, включающем в себя

активацию целого рецепторного ансамбля. Можно предполагать, что в естественных условиях лиганды разных субтипов ОР способны взаимно потенцировать или модулировать эффекты друг друга. Аргументом в пользу такой гипотезы могут служить данные А.Е. Takemori и Р.С. Portoghese [904], обнаруживших подобное явление на модели наркотической зависимости.

Результаты экспериментов с "фармакологической денервацией" миокарда, в процессе которых нам не удалось "выключить" проявление противоаритмического эффекта агониста  $\kappa$ -ОР спирадолина при системном введении этого препарата (табл. 19), говорят, скорее всего, о прямом действии опиоидов на процессы повышения устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям за счет вовлечения постганглионарных опиатных рецепторов.

Продолжение наших опытов по изучению опиатергических влияний на устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям показало, что роль периферических опиатных рецепторов в этом процессе неоднозначна. Так, если возбуждение периферических  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатных рецепторов способствовало повышению электрической стабильности сердца, то активация сигма-рецепторов N-аллилнорметазоцином, наоборот, сенсibiliзировала миокард к действию аритмогенных факторов (табл. 21). Специфичность данного эффекта доказывается его исчезновением после блокады  $\sigma$ -ОР с помощью DuP734.

Стимуляция периферических  $\delta$ -ОР, в отличие от возбуждения центральных рецепторов этого типа, не сопровождалась изменением аритмогенного эффекта токсической дозы адреналина (табл. 14), что дает основания не рассматривать  $\delta$ -ОР, локализованные вне

центральной нервной системы, в качестве регуляторного звена аритмогенеза или фактора антиаритмической устойчивости.

Заключая обсуждение фрагмента нашей работы, посвященного изучению роли периферических опиатных рецепторов в регуляции аритмогенеза и устойчивости сердца к возникновению нарушений сердечного ритма, подчеркнём следующее:

Активация периферических  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатных рецепторов повышает резистентность сердца к аритмогенным воздействиям, а возбуждение  $\sigma$ -рецепторов, наоборот, сопровождается повышением чувствительности сердца к аритмогенным воздействиям. Представленные эффекты агонистов указанных рецепторов реализуются без участия вегетативной нервной системы.

Значительный раздел нашей работы был посвящен изучению опиатергических механизмов регуляции устойчивости сердца к повреждающему действию стресса.

Ранее нами были получены данные о том, что повышение устойчивости сердца к стрессорным повреждениям, развивающееся в процессе адаптации, сопровождается синхронным увеличением уровня эндогенных опиоидных пептидов [117,107]. Более того, в исследованиях, выполненных под руководством проф. Ю.Б.Лишманова, было показано, что неселективный агонист периферических  $\mu$  и  $\delta$ -опиатных рецепторов даларгин проявляет кардиопротекторные свойства в условиях эмоционально-болевого стресса по O.Desiderato [117,99]. Эти факты позволили предположить, что опиоидные пептиды могут играть важную роль в регуляции устойчивости сердца к экстремальным воздействиям.

Детальное исследование рецепторной специфики этого эффекта позволило нам установить, что резистентность миокарда к иммобилизационному стрессу достоверно повышается после селективной стимуляции периферических  $m$ -ОР и снижается после блокады этих рецепторов (табл. 23). Это свидетельствует о том, что опиатные рецепторы указанного типа, наряду с их участием в регуляции резистентности сердца к аритмогенным воздействиям, как это было показано выше, играют заметную роль в механизмах, обеспечивающих устойчивость сердца к стрессорным повреждениям.

Совершенно иная ситуация наблюдалась нами после одновременной активации центральных и периферических  $m$ -опиатных рецепторов у животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу. В этих опытах было зарегистрировано увеличение аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в кардиомиоцитах по сравнению с группой стресс-контроля (табл. 23). Блокада этих рецепторов приводила, соответственно, к достоверному повышению устойчивости миокарда к стрессорным воздействиям. Следовательно, есть все основания полагать, что центральные рецепторы морфинового типа играют негативную роль в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям и активация этих рецепторов приводит к усилению стрессорных повреждений сердца.

Результаты этих же серий экспериментов (табл. 23) показали, что лиганды  $\sigma$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторов не влияют на степень повреждения сердца в экстремальных ситуациях.

Выше мы писали, что эти типы опиатных рецепторов играют важную роль в аритмогенезе. Неэффективность лигандов  $\sigma$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторов в профилактике стрессорных

повреждений сердца позволяет предполагать существование определенных различий в природе стрессорного повреждения сердца и механизме возникновения электрической нестабильности миокарда. Трудно было бы однозначно ожидать, что препарат, эффективный при патологии сердца, связанной с нарушением электрической стабильности миокарда, обязательно окажется таким же высокоэффективным при стрессорных повреждениях мембран кардиомиоцитов.

Кратким резюме вышесказанному послужит следующее утверждение:

Резистентность сердца к стрессорным воздействиям повышается после стимуляции периферических  $\mu$ -опиатных рецепторов и снижается в процессе активации центральных рецепторов морфинового типа.

Ранее нами было показано, что увеличение устойчивости сердца адаптированных крыс к экстремальным воздействиям коррелирует с подъемом уровня эндогенного  $\beta$ -эндорфина [100,102, 107,117]. Вместе с тем, достаточно убедительных аргументов в пользу участия эндогенных опиоидных пептидов в реализации кардиопротекторного эффекта адаптации получено не было.

Решению проблемы могли способствовать эксперименты с блокаторами опиатных рецепторов. В процессе этих опытов мы установили, что ингибиторы опиатных рецепторов налоксон или налтрексон не влияли на повышенную устойчивость сердца к стрессу у адаптированных крыс (табл. 24). Казалось бы, этот факт полностью опровергает нашу гипотезу о важной роли эндогенных опиоидов в осуществлении кардиопротекторного эффекта адаптации. Однако мы хотели бы обратить внимание на то, что у неадаптированных крыс введение налтрексона сопровождалось

уменьшением стрессорного повреждения сердечной мышцы (табл. 23), то есть блокада  $\mu$ -ОР в данном случае оказала защитный эффект.

Сопоставляя эти данные с вышеприведенными результатами, свидетельствующими о кардиопротекторной активности агониста периферических  $\mu$ -ОР (DALDA), но "кардиотоксическом" действии агониста центральных  $\mu$ -ОР (DAGO) у неадаптированных крыс, можно предположить, что в процессе адаптации происходит десенситизация центральных  $\mu$ -рецепторов, возбуждение которых играет негативную роль в регуляции устойчивости сердца к стрессорным воздействиям.

Подобная десенситизация центральных  $\mu$ -опиатных рецепторов наряду с увеличением уровня ОП может иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту адаптации.

Резюмируя изложенные выше результаты, можно констатировать:

Повышение уровня опиоидных пептидов в организме адаптированных животных и изменение чувствительности рецепторов к действию агонистов морфинового типа вносят существенный вклад в регуляцию устойчивости сердца к стрессорным повреждениям.

Анализ существующей на сегодня научной информации, посвященной нейрогуморальным, внутриклеточным и молекулярным механизмам действия опиоидных нейропептидов, показывает, что наиболее верифицированными из них являются модулирующее влияние на вегетативную нервную систему, секрецию ряда гормонов (см. обзор литературы).

Полученные нами данные показывают, что антиаритмические или, наоборот, проаритмогенные эффекты, наблюдаемые при возбуждении центральных опиатных

рецепторов, реализуются при активном участии вегетативной нервной системы. В то же время, блокада симпатических и парасимпатических нервных ганглиев практически не отражается на результатах активации периферических мест связывания опиоидов.

Этот факт позволил нам предположить, что повышение устойчивости сердца к стрессорным и/или аритмогенным воздействиям при периферическом действии лигандов ОР может быть связано или с модулирующим влиянием последних на секрецию гормонов, или с активацией опиатных рецепторов в самом миокарде.

Идея о том, что опиоидные пептиды (ОП), в частности – энкефалины, способны активно включаться в регуляцию ответной реакции организма на чрезвычайные воздействия и механизмы формирования неспецифической резистентности, уже неоднократно получала экспериментальное подтверждение [103,104,105,99,107,100, 102]. Наиболее эффективно опиоидные пептиды при системном введении влияют на развитие первой фазы стресса – стадии тревоги, существенно ослабляя ее проявления, следствием чего является формирование более выраженной устойчивости крыс к патогенному действию стрессора [99,100,102,103,104,105,107].

Гормональные механизмы этого процесса сводятся, в общих чертах, к опиатергической модуляции функционального баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Так, согласно нашим данным, под влиянием системного введения энкефалинов происходит торможение как секреции, так и синтеза катехоламинов в надпочечниках [2,117], ингибируется стресс-индуцированное усиление секреции кортикотропин-рилизинг фактора, АКТГ и

гормонов коры надпочечников [103,104,105,117]. Энкефалины способны также тормозить подъем уровня иммунореактивного вазопрессина и увеличивать уровень функционального антагониста вазопрессина – предсердного натрийуретического пептида при различных экстремальных воздействиях [117].

Указанные эффекты энкефалинов, направлены, вероятнее всего, на ослабление негативных влияний избытка так называемых "катаболических" гормонов на сердечно-сосудистую систему. Так, общеизвестно, что высокие концентрации катехоламинов способствуют возникновению желудочковых аритмий и нарушений электрической стабильности сердца [141,142,152,648,758,759], а также могут вызывать повреждения мембран и контрактуры миофибрилл кардиомиоцитов [124,141,142,152,689]. Глюкокортикоиды увеличивают адренореактивность миокарда и тем самым потенцируют адренергические повреждения сердца. Кардиотоксический эффект избытка минералокортикоидов показан еще в работах Н.Selye [831,829]. Вазопрессин способен вызывать коронароспазм и даже нарушения сердечного ритма [229,230].

Следовательно, ограничение секреции указанных гормонов должно способствовать увеличению электрической стабильности миокарда и повышению устойчивости сердца к стрессорным повреждениям, что мы и наблюдали при введении опиоидных пептидов.

С другой стороны, в литературе приводятся данные о стимулирующем действии опиоидов в отношении "анаболических" гормонов. Так, агонисты ОР способны предупреждать стресс-индуцированную супрессию секреции

инсулина и тестостерона. Модулирующей активностью в отношении секреции инсулина при стрессе обладают как  $\mu$ -агонисты (морфин), так и  $\delta$ -агонисты (DADLE) [117].

Наши рассуждения относительно опиатергической модуляции функциональной активности симпато-адреналовой системы и других эндокринных ансамблей вовсе не преследовали "эндокринологические" цели. Нас в данном случае интересовали не закономерности секреции гормонов при стрессе, а роль катехоламинов и других эндогенных биологически активных веществ в реализации кардиопротекторных и антиаритмических эффектов опиоидов на клеточном уровне.

Общеизвестно, что действие гормонов на клетку реализуется через систему внутриклеточных мессенджеров, ключевую роль среди которых занимает система циклических нуклеотидов. Опубликованные нами ранее данные [130, 676, 677, 134], результаты экспериментов, представленные в табл. 25, и некоторые литературные сведения [123, 585, 586] убедительно свидетельствуют о существовании тесных корреляций между эффектами ОП и уровнем циклических нуклеотидов. Мы полагаем, что взаимодействие эндорфинов и энкефалинов с системой внутриклеточных мессенджеров осуществляется путем модуляции гормональных, симпатических и парасимпатических влияний на органы и ткани.

Нами установлено, что ОП способствуют снижению уровня цАМФ, увеличению содержания цГМФ и, соответственно, уменьшению коэффициента цАМФ/цГМФ в миокарде при острой коронарной ишемии (табл. 25). Это, по-видимому, является важным компонентом кардиопротекторного и антиаритмического эффектов

энкефалинов и эндорфинов, поскольку подобные изменения в содержании циклонуклеотидов способствуют своеобразной десенситизации кардиомицитов к адренергическим воздействиям [462, 360, 952, 300, 951, 424], повышая, тем самым, толерантность сердца к адреналовым, стрессорным и, вероятно, ишемическим повреждениям, имеющим тесные патогенетические взаимосвязи [141, 145, 142, 148].

Следующим важным механизмом кардиопротекторного действия ОП при стрессе, ишемии и реперфузии мы склонны, с определенной долей уверенности, считать их способность воздействовать на систему эйкозаноидов. Так, нами установлено, что защитное влияние даларгина при стрессорном повреждении сердца сопровождается повышением индексов простаглицлин/тромбоксан и ПГЕ/ПГФ-2 $\alpha$  (табл. 29, 30, 31).

Из литературы известно, что стимуляция синтеза простаглицлина и простаглицдина Е в сердечной мышце снижает риск возникновения и тяжесть стрессорных и ишемических повреждений миокарда в силу вазодилататорных, антикоагуляционных и антиаритмических свойств данных простаноидов [126, 127, 697, 839, 869]. Тромбоксан А<sub>2</sub>, являясь функциональным антагонистом простаглицлина, вызывает освобождение норадреналина из периферических симпатических нервов [928] и обладает аритмогенной активностью [922]. На наш взгляд, тромбоксан А<sub>2</sub> потенцирует стрессорное повреждение сердца. Пептидергическое торможение его биосинтеза следует также признать аргументом в пользу позитивного эффекта опиоидных нейропептидов. Следовательно, есть все основания полагать, что обнаруженное нами изменение соотношения простаноидов способствует улучшению

коронарной циркуляции и увеличению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Таким образом, защитный эффект ОП может быть связан, с одной стороны, с активацией синтеза простациклина и ПГЕ, а с другой – со снижением уровня тромбоксана и ПГФ-2 $\alpha$ . Сходный эффект на уровень простаноидов при стрессе оказывают все использованные нами адаптационные воздействия, увеличивающие уровень эндогенных ОП [109,115,132].

Наивно, по нашему мнению, считать, что модуляторный эффект энкефалинов, реализуясь на уровне простаноидов, не затрагивает других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Так, известно, что в качестве ингибиторов простациклинсинтетазы могут выступать продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) [115,697]. С этих позиций обнаруженное нами опиоидергическое усиление биосинтеза простациклина следует рассматривать в тесной взаимосвязи с "антиоксидантными" эффектами лигандов ОР. Действительно, нами было установлено, что ОП способны полностью ингибировать стресс-индуцированную пероксидацию липидов (рис. 4).

Учитывая литературные данные о важной роли перекисного окисления липидов в патогенезе стрессорных повреждений сердца [152], можно предположить, что энкефалинергическое подавление процессов свободнорадикального окисления липидов вносит весомый вклад в реализацию кардиопротекторного эффекта ОП. Вместе с тем, следует отметить, что вопрос о механизме такого "антиоксидантного" действия энкефалинов не решен и

является предметом наших дальнейших более детальных исследований.

Важным компонентом кардиопротекторного эффекта энкефалинов следует считать их способность стимулировать репаративные процессы в сердце [7, 45, 50]. Общеизвестно, что в процессах репарации важную роль играет усиление протеосинтеза. В исследованиях нашей лаборатории был обнаружен интереснейший, как нам кажется, аспект действия лигандов ОР, связанный с пептидергической стимуляцией синтеза белка и РНК в миокарде стрессированных крыс [136, 117]. Активация эндогенной опиоидной системы у адаптированных животных также сопровождалась усилением синтеза белков и увеличением концентрации миокардиальной РНК и ДНК [136, 117]. Если сопоставить "анаболический" эффект ОП с продемонстрированными выше данными относительно опиатергической модуляции гормональной активности, то взаимосвязь этих процессов просматривается достаточно четко. Эти результаты дают нам основание предполагать, что активация эндогенной опиоидной системы может являться важнейшим звеном формирования "структурного следа адаптации" и защиты сердца от повреждающего действия стресса.

Таким образом, в реализации кардиопротекторного и антиаритмического эффекта опиоидных пептидов в условиях стресса, экспериментальной коронароокклюзии или адренергического повреждения сердца важное значение имеют: а) изменение тонической активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы; б) уменьшение секреции стресс-реализующих гормонов и гормональная стимуляция

анаболических процессов; в) снижение баланса цАМФ/цГМФ в органах и тканях; г) усиление биосинтеза простаглицлина и простаглицлина Е с одновременным уменьшением уровня тромбосана и простаглицлина F-2 $\alpha$  в миокарде и плазме крови; д) супрессия процессов перекисного окисления липидов.

На рисунке 5 мы попытались обобщить полученные данные и схематично представить участие опиоидной системы в регуляции аритмогенеза и процессов формирования адаптационной защиты сердца при стрессе. Знак вопроса означает неисследованные на сегодняшний день молекулярные механизмы, изучение которых выходит за рамки настоящей работы.

Так, например, остаются непонятными тонкие биохимические механизмы взаимодействия опиоидов с эйкозаноидами и антиоксидантами. Не менее загадочной представляется природа отсроченных кардиопротекторных эффектов энкефалинов, обнаруженных нами при стрессе. Заслуживает внимания исследователей и вопрос о том, только ли нативные молекулы эндорфинов и энкефалинов обладают кардиопротекторным действием или в эти процессы включаются продукты энзиматического гидролиза нейропептидов? Наконец, какова сущность взаимосвязи между активацией синтеза белка и защитными эффектами опиоидов и синтез каких белков преимущественно активируется опиоидными нейропептидами? Нуждается в дальнейшем экспериментальном изучении и вопрос о механизме антиадренергического действия энкефалинов.

Полученные на сегодня данные и нарастающий поток публикаций по проблеме опиоидных нейропептидов дают нам

все основания надеяться на успешное решение поставленных проблем, имеющих фундаментальное и прикладное значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агжихин И.С. Простагландины. - М.: Медицина, 1978. - 414с.
2. Алекминская Л.А., Лишманов Ю.Б., Слепушкин В.Д. Энкефалины и состояние симпатико-адреналовой системы при острой ишемии миокарда// Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1985. - № 5. - С.535 - 537.
3. Антиаритмическое действие стресс-лимитирующих факторов даларгина и феназепам / Ф.З. Меерсон, М.Г.Пшенникова, Л.М.Белкина и др. // Хим. -фарм. журн. - 1989. - Т. 23. - № 9. - С.1034-1038.
4. Арнсдорф М.Ф. Кабельные свойства и проведение потенциала действия. Возбудимость, источники и стоки. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах. - М.: Медицина, 1990. - Т.1. - С. 166-213.
5. Аршавский И.А. Онтогенез и старение (филогенетические механизмы продолжительности жизни) // Геронтология и гериатрия. 1975. Биологические возможности увеличения продолжительности жизни. - Киев. - 1976. - С. 29 -39.
6. Афанасьева Т.Н. Применение элеутерококка как средства повышения неспецифической сопротивляемости организма при экспериментальном инфаркте миокарда// Актуальные вопр. патол. физиол.: Тезисы 3-й научн. конф. патофизиологов Прибалт.соц. респ. и БССР.- Каунас, 1976.- С.8-9.
7. Афонская Н.А., Ильинский О.Б., Кондаленко В.Ф., Спевак С. Е., Черначенко Н.М. Влияние опиоидного пептида на заживление экспериментального инфаркта миокарда //

Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1986.- N 12.- С.754-757.

8. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии// Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1982.- N 4.- С.13-27.

9. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов // Вопр. мед. химии.- 1984.- N 3.- С.2-7.

10. Бабичев В.Н., Миронов С.Ф. Нейропептиды мозга и их нейроэндокринные эффекты// Пробл. эндокринологии.- 1981.- N 3. - С.78-85.

11. Бакалкин Г.Я., Таборко М.М. Нейропептиды: история изучения и перспективы применения в медицине // Бюлл. Всесоюз. кардиолог. науч. центра АМН СССР.- 1981.- N 2.- С. 100-105.

13. Балаболкин М.И. Секреция гормона роста в норме и патологии.- М.: Медицина.- 1978.- 174 с.

14. Белкина Л.М., Архипенко Ю.В., Джапаридзе Л.М. Влияние недостаточности витамина Е на возникновение сердечных аритмий при ишемии// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1986.- N 11.- С.530-531.

15. Беляев Н.А., Балакирева Н.Н., Брусов О.С. Влияние этанола на энкефалинергическую опиоидную систему мозга крыс// Биохимия.- 1984.- N 9.- С.1425-1430.

16. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.- Барнаул.- 1972. - 199 с.

17. Беспалова Ж.Д., Анохина В.В., Титов М.И. Синтез энкефалинов и их аналогов// Всесоюз. симпоз. по химии и физике белков и пептидов: Тез. докл.- Баку, 1980.- С.151.

18. Бета-эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации/ Ю.Б.Лишманов, Ж.В.Трифопова, А.Н.Цибин и др. // Бюлл. экспер. биологии и медицины.- 1987.- N 4.- С.422-424.

19. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения).- М.: Медицина, 1989.- 368 с.

20. Бобков А.И., Семенова В.В. Влияние даларгина на глюкокортикоидную активность надпочечников при стрессе // Бюлл. Всесоюз. кардиолог. науч. центра АМН СССР.- 1986.- N 2.- С.59-60.

21. Брагин Е.О., Дионне Р., Нг Л. Изучение изменений содержания опиатоподобных веществ при аурикуло-электроakupунктурном обезболивании// Вопр. мед. химии.- 1982.- N 4.- С.102- 105.

22. Брагин Е.О., Муди Т., Перт К.Б. Изучение изменения опиат-, бомбезин- и субстанции Р-подобных веществ при обезболивании крыс, вызванном стрессом // Вопр. мед. химии. - 1982.- N 5.- С.44-48.

23. Брагин Е.О., Яснецов В.В. Опиоидные и моноаминовые механизмы регуляции функций организма в экстремальных условиях // Итоги науки и техники ВИНТИ: Сер. физиология человека и животных.- М.: ВИНТИ, 1991.- Т. 47.- 227 с.

24. Булаев В.М. Рецепторы опиатов и их лиганды // Итоги науки и техники: Сер. фармакология. Химиотерапевт. средства.- М.: ВИНТИ, 1982. - N 13. - С. 101-184.

25. Булаев В.М., Раевский К.С. Взаимодействие опиатов и опиоидных пептидов с медиаторными системами мозга // Успехи физиологических наук.- 1982.- N 2.- С.65-92.

26. Бурашников А.Ю., Перцов А.М., Медвинский А.Б. Повышение концентрации ионов калия в реперфузионном растворе с сопутствующим учащением стимуляции предотвращает реперфузионные аритмии// Кардиология.- 1994.- № 4.- С.111-115.

27. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. - М.: иностранная литература, 1962. - 456 с.

28. Вакулина О.П., Тигранян Р.А., Брусов О.С. Содержание опиоидных пептидов в мозге и крови крыс при иммобилизационном стрессе// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1984.- № 11.- С.537-539.

29. Вальдман А.В. Пептиды как модуляторы моноаминергических процессов // Фармакология нейропептидов: Сб. трудов НИИ фармакологии АМН СССР. - М., 1982. - С.9-30.

30. Вальдман А.В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотропного эффекта // Вопр. мед. химии.- 1984.- № 3.- С.56-63.

31. Вальдман А.В., Медведев О.С., Титов М.И. Исследование роли опиатных рецепторов в регуляции АД // Вазоактивные пептиды.- София, 1980.- С.13-14.

32. Вальдман А.В., Арефолов В.А., Бондаренко Н.А. Исследование модулирующего эффекта пептидов на развитие эмоционально-стрессовой реакции // Система мозговых и немозговых пептидов.- Л.: Наука, 1984.- С.21-22.

33. Вальдман А.В., Козловская М.М., Арефолов В.А. Нейрохимический и поведенческий анализ эффекта пептидов в регуляции адаптивных процессов // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С. 36-37.

34. Вальдман А.В., Арефолов В.А., Дмитриев А.Д. Изменение содержания опиоидных пептидов в надпочечниках крыс при иммобилизационном стрессе // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1985.- № 4.- С.404-406.

35. Варфоломеев С.О. Дофаминовые и опиатные рецепторы мозга у крыс с различной устойчивостью к стрессу // Физиология и биохимия медиаторных процессов.- М., 1985.- Т.1.- С.58-59.

36. Ватанабе А.М., Линдерман Дж.П. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 2.- С.124-168.

37. Виноградов В.А., Полонский В.М. Влияние нейропептидов на экспериментальную язву у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1983.- № 1.- С.3-6.

38. Виноградов В.А., Спевак С.Е., Ярыгин К.Н. Опиоидная активность пептидов и заживление ран кожи // Бюлл. экспер. биологии и медицины.- 1987.- № 7.- С.89-91.

39. Виноградова Т.М., Зайцев А.В., Розенштраух Л.В. Ацетилхолин вызывает эктопическую активность и re-entry в изолированном правом предсердии кролика // Кардиология.- 1994.- № 12.- С.56-61.

40. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки.- Л.: Наука, 1981.- 155 с.

41. Влияние энкефалинов на антидиуретическую активность плазмы крови при острой циркуляторной недостаточности/ Ю.Б.Лишманов, М.А.Крылова, Л.А.Алекминская и др. // Актуальные вопросы кардиологии.- Томск, 1986.- Т.1.- С.88-91.

42. Войнов В.А., Булаев В.М. Роль опиоидергической системы в регуляции дыхания // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- N 10.- С.57-59.

43. Волленбергер А., Шахаб Л. Нейро-гуморальная регуляция анаэробного образования энергии в ишемическом миокарде // Кардиология.- 1968.- N 11.- С.5-15.

44. Волова А.М., Гриненко А.М. Катехоламиновые повреждения миокарда // Новые методы изучения нервной системы и микроциркуляции сердца и легких в норме и патологии.- Куйбышев, 1979.- С.105-108.

45. Галанкина И.Е., Рogaцкий Т.Г., Рябинин А.В. Влияние аналога энкефалинов - тагефлара - на эволюцию экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.- 1986.- Т. 9.- N 2.- С.55-57.

46. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов на Дону, 1977.- 120 с.

47. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным признакам.- М.: Медицина, 1964.- 80 с.

48. Георгадзе .К., Пермяков Н.К., Виноградов В.А. Влияние аналога эндогенных опиоидов даларгина на структуру и функцию экзокринной ткани поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите// Фармакол. и токсикол.- 1985.- N 5.- С.101-105.

49. Голанов Е.В., Парин С.Б., Сучков В.В. Влияние различных доз налоксона на течение геморрагического шока у крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- N 10.- С.70-73.

50. Голиков А.П., Рябинкин В.А., Жолудев А.А. Эффективность синтетического опиоидного пептида даларгина при остром инфаркте миокарда // Кардиология.- 1990.- № 9.- С.24-27.

51. Гольдберг Е.Д., Захарова О.Ю., Дыгай А.М. О модулирующем влиянии энкефалинов на гемопоз при стрессе // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1987.- № 5.- С.589-590.

52. Графова В.Н., Данилова Е.И., Крыжановский Г.Н. Роль пептидов в механизме стабилизации и активации генераторов патологически усиленного возбуждения // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1984.- № 3.- С.81-84.

53. Гурвич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца.- М.: Медицина, 1975. - 232 с.

54. Данилов Г.Е., Исакова Л.С., Ибатов А.Д. Изменение содержания гормонов в крови при хроническом электрическом раздражении среднего мозга // Физиол. жур. СССР им. И.М.Сеченова. -1988.- № 7.- С.1010 -1014.

55. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк. (К механизму биологического действия).- М.: Наука, 1976.- 184 с.

56. Дворцин Г.Ф. Кардиопротекторный эффект нового отечественного аналога эндогенных опиоидов при стрессе, вызванном тотальной ишемией миокарда, и некоторые его механизмы // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1990.- № 2.- С.13-16.

57. Дементьева Л.А., Ибрагимова С.Г. Влияние паратирозола на развитие опухоли в эксперименте // III Всесоюзн. совещ. " Актуальные проблемы химиотерапии опухолей".- М., 1987.- С.177 -180.

58. Денисенко П.П. Влияние ганглиолитика гексония на вегетативные рефлексы // Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов.- Л., 1958.- С.21-49.

59. Дмитриев А.Д. Биосинтез нейропептидов // Итоги науки и техники: Сер. фармакология. Химиотерапевт. средства. - М.: ВИНТИ, 1982.- N 13.- С.7-49.

60. Дмитриев А.Д., Кизим Е.А., Трепаков М.Н. Синтез эндорфинов во внутренних органах может регулироваться глюкокортикоидами и дофамином // Тез. докл. симп. " Физиология пептидов ". - Л., 1988.- С.357-58.

61. Добряков Ю.И. Скрининговый метод оценки антистрессорного действия препаратов // Тез. Всесоюз. симп. " Стресс и адаптация".- Кишинев, 1978.- С.172.

62. Дощичин В.Л. Лечение аритмий сердца.- М.: Медицина, 1993. - 320 с.

63. Ельский В.Н., Сергеева Л.А., Самсоненко Р.А. Роль опиоидных пептидов в осуществлении функции гипоталами-гипофизарно-надпочечниковой системы в норме и при шоке // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.53-54.

64. Жаров Е. И., Сальников С.Н., Верткин А.Л. Значение радиоиммунологических исследований в диагностике, оценке тяжести и прогноза инфаркта миокарда // Мед. радиология.- 1985.- N 2.- С.23-26.

65. Замятнин А.А. О физико-химической природе полифункциональности физиологически активных пептидов // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии. - Томск.- 1985.- С.10-11.

66. Заяц В.И., Божко А.П. Влияние бета-эндорфина на сократительную функцию ишемизированных отделов сердца при экспериментальном инфаркте // Механизмы адаптации и

компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции.- Минск, 1985.- С.80-81.

67. Зайцев С.В., Виноградов В.А., Сергеева М.Г. Радиоиммунное и радиорецепторное изучение фармакокинетики аналога энкефалинов даларгина у человека // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1986.- № 6.- С.702-704.

68. Зверков И.В., Виноградов В.А., Смагин В.Г. Клетки, содержащие эндорфины, в слизистой оболочке антрального отдела желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- № 10.- С.32-34.

69. Звягинцева М.А. Роль пептида дельта-сна в экстракардиальной регуляции и электрической стабильности сердца // Олигопептиды как регуляторы функций организма.- М.: Наука, 1987.- С.169-171.

70. Золоев Г.К. Слепушкин В.Д., Титов М.И. Влияние энкефалинов на метаболические показатели при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс // Кардиология.- 1985.- № 8.- С.72-74.

71. Золоев Г.К., Слепушкин В.Д., Васильцев Я.С. Влияние синтетического энкефалина даларгина на метаболические показатели у больных инфарктом миокарда // Кардиология.- 1987.- № 2. - С.93-94.

72. Золоев Г.К. Об участии лей-энкефалина в регуляции углеводного обмена // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1987.- № 5.- С.515-517.

73. Ивлева В.И., Баюрова Н.В. Изменение биохимических показателей у больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком // Кардиология.- 1984.- № 1.- С.26-29.

74. Игнатов Ю.Д., Васильев Ю.Н., Коваленко В.С. Влияние мет- и лей-энкефалинов и их синтетического аналога на стимуляционную и акупунктурную анальгезию // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1981.- № 8.- С.53-56.

75. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Роль различных опиатных рецепторов в регуляции ноцицептивных реакций артериального давления // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1987.- № 4.- С.420-422.

76. Ильинский О.Б., Кондрикова Е.С., Спевак С.Е. Об участии опиоидэргических структур мозга в процессах заживления // Док. АН СССР.- 1986.- Т.289.- № 1.- С.240-242.

77. Ильинский О.Б., Спевак С.Е., Каргина-Терентьева Р.А. Влияние аналога лейцин-энкефалина - даларгина на симпатическую реиннервацию сердечной и скелетной мышц у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1986.- № 5.- С.40-42.

78. Ингибирование простагландина I-2 - подобной активности сосудистой стенки под действием адреналина / В.П.Балуда, К.М.Лакин, Г.Н.Сумкевич и др.// Тез. докл. Всесоюзн. симп. " Простагландины и кровообращение".- Ереван, 1980.- С.24-25.

79. Каленникова Е.И., Дмитриева О.Ф., Нагорная Л.В. Метаболизм даларгина в сыворотке крови человека в опытах " ин витро " // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.77-78.

80. Касс Р.С. Ионные основы электрической активности сердца. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т.1.- С.128-149.

81. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма.- М.: Наука, 1983.- 237 с.

82. Кереева Д.Н., Серов С.Ф., Оразбаева Л.К. Влияние энкефалинов и их структурных аналогов на секрецию кортикостерона и катехоламинов у здоровых крыс-самцов // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск.- 1985.- С.65-66.

83. Кереева Д.Н., Оразбаева Л.К., Шалахметова Т.М. Изменения содержания эндогенных энкефалинов в крови крыс в процессе развития изопротеренолового некроза миокарда // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.-

С.64-65.

84. Киношенко Е.И. Простагландины при инфаркте миокарда // Кардиология.- 1985.- Т.28.- № 4.- С.116-120.

85. Колчин Ю.Н., Попович Л.Ф., Грабовский Л.А. Влияние блокатора 5 - липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии сердца // Кардиология.- 1990.- Т.30.- № 3.-

С.72-75.

86. Копылов Ю.Н. Роль молекулярных механизмов регуляции в адаптационной защите сердца: Автореф. докт. дис... мед. наук.- М., 1992.- 32 с.

87. Коробов Н.В. Опиоидные свойства даларгина и его фрагментов // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.73-74.

88. Коробов Н.В. Опиоидные свойства даларгина и его фрагментов // Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.73-74.

89. Коробов Н.В. Даларгин - опиоидоподобный пептид периферического действия // Фармакол. и токсикол.- 1988.- N 4.- С.35-38.

90. Косицкий Г.И., Михайлова С.Д., Горотанин С.Л. Развитие ишемических аритмий сердца в условиях блокады опиатных рецепторов налоксоном // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1989.- N 5.- С.528-530.

91. Кравцов Г.М., Ряжский Г.Г., Орлов С.Н. Транспорт кальция в синапсомы и субклеточные мембранные фракции головного мозга: влияние опиоидных пептидов // Биохимия.- 1982.- N 12.- С.2006-2014.

92. Крепс Е.М. Об участии липидов (сульфоцереброзидов) в рецепции некоторых нейропептидов // Журн. эволюцион. биохимии и физиол.- 1982.- N 3.- С.221-228.

93. Крыжановский Г.Н. Роль пептидов в патологии нервной системы // Вопр. мед. химии.- 1984.- N 3.- С.68-73.

94. Кузин М.И., Вруцкий М.Я., Шлозников Б.М. Влияние чрескожной трансцеребральной электростимуляции в режиме электроанестезии на содержание бета-эндорфина в спинномозговой жидкости и плазме крови // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1984.- N 5.- С.515-516.

95. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока.- Л.: Медицина, 1978.- 296 с.

96. Кулинский В.И., Воровьева Л.М. Активация циклическим 3'5'-АМФ дыхания митохондрий печени в разных метаболических состояниях// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1978.- N 3. - С.291-294.

97. Лаззара Р., Шерлаг В.Дж. Клеточная электрофизиология и ишемия. Физиология и патофизиология

сердца. Под. ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М., 1990.- Т.1.- С.504- 528.

98. Леви М.Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.:Медицина, 1990.- Т.2.- С.64- 90.

99. Лишманов Ю.Б. Использование энкефалинов для предупреждения стрессорных повреждений сердца в эксперименте// Бюлл. экспер. биологии и медицины.- 1986.- N 9.- С.271-272.

100. Лишманов Ю.Б. Участие опиоидных пептидов в адаптации к стрессу// Актуальные вопросы кардиологии.- Томск, 1989.- С.82-85.

101. Лишманов Ю.Б., Автеньева Н.Г. Об участии энкефалинов в изменении гомеостаза при острой ишемии миокарда в эксперименте // Бюлл. СО АМН СССР.- 1984.- N 4.- С.17-22.

102. Лишманов Ю.Б. Опиоидные пептиды, гормональная регуляция адаптивных процессов и профилактика стрессорных повреждений сердца // Бюл. ТНЦ АМН СССР.- 1989.- Вып.1.- С.15-26.

103. Лишманов Ю.Б., Ласукова Т.В., Алекминская Л.А. Энкефалины и гормонально-метаболические реакции при различных по тяжести видах стресса в эксперименте // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1985.- N 3.- С.269-271.

104. Лишманов Ю.Б., Слепушкин В.Д., Прум И.А. Влияние энкефалинов на активность ряда стрессовых гормонов при острой ишемии миокарда // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1985.- N 3.- С.22-24.

105. Лишманов Ю.Б., Слепушкин В.Д., Ельский В.Н. О роли опиатного торможения функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе // Ред. журн. " Бюл. эксперим. биологии и медицины ".- М., 1985.- 10 с.- Деп. в ВИНТИ 22.05.85, N 3472-85.

106. Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н. Бета-эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1987.- N 4.- С. 422-424.

107. Лишманов Ю.Б., Маслова Л.В. Влияние адаптации к экстремальным воздействиям на активность эндогенной опиоидной системы и развитие стрессорных повреждений сердца крыс // Бюлл. СО АМН СССР.- 1988.- N 3.- С.40-43.

108. Лишманов Ю.Б., Федотова Т.В., Титов М.И. Воздействие энзимоустойчивого аналога лей-энкефалина на содержание простаноидов в миокарде при стрессорном и адреналовом повреждении // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1989.- N 6.- С.704-706.

109. Лишманов Ю.Б., Травков Ю.А., Федотова Т.В. Влияние опиоидных нейропептидов на систему простагландинов и процессы перекисного окисления липидов в миокарде при его стрессорном повреждении // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1991.- N 6.- С.619-621.

110. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Реброва Т.Ю. Влияние энкефалинов на активность периферических стресс-лимитирующих систем в процессе развития аритмий, вызванных острой ишемией миокарда // Бюлл. ТНЦ АМН СССР.- 1991.- Вып.4.- С.3-14.

111. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Филипов Э.А. Энкефалиновое звено адаптации сердца к аритмогенному

действию коронароокклюзии// Бюл. СО АМН СССР.- 1991.- N 2.- С.5-8.

112. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Халиулин И.Г. Роль энкефалинов в механизме антиаритмических эффектов адаптации при острой ишемии миокарда // Вестник РАМН.- 1992.- N 3.- С.5-8.

113. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Халиулин И.Г. Роль энкефалинов в механизме антиаритмических эффектов адаптации при острой ишемии миокарда // Вестник РАМН.- 1992.- N 3.- С.5-8.

114. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Реброва Т.Ю. Влияние энкефалинов на активность периферических стресс-лимитирующих систем в процессе развития стрессорных и ишемических повреждений сердца // Профилактика и экспериментальная терапия экстремальных и терминальных состояний.- Омск, 1992.- С.72-74.

115. Лишманов Ю.Б., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Влияние синтетических энкефалинов на синтез простагландинов и перекисное окисление липидов в изолированном сердце при активации свободнорадикальных процессов // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1992.- N 11.- С.88-91.

116. Лишманов Ю.Б., Маслова Л.В., Маслов Л.Н. Антиаритмический эффект родиолы розовой и его возможный механизм // Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1993.- N 3.- С.127-130.

117. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца.- Томск, 1994.- 352 с.

118. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Угдыжекова Д.С. Об участии центральных опиатных рецепторов в аритмогенезе // Вестник аритмологии.- 1994.- № 3.- С.48-50.

119. Лузиков В.Н. Регуляция формирования митохондрий. Молекулярные аспекты.- М.: Наука, 1980.- 316 с.

120. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца.- М.: Медицина, 1985.- 192 с.

121. Майзелис М.Я., Заблудовский А.Л., Шихов С.Н. Об участии циклических нуклеотидов в механизме действия энкефалинов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1982.- № 3.- С.33 -35.

122. Макдональд Т.Ф. Электромеханическое сопряжение. Связь медленного входящего тока с сокращением. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т.1.- С.278-295.

123. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев И.Ю. Инфаркт миокарда.- М.: Медицина, 1981.- 488 с.

124. Малышев В.В., Трещук Л.И., Харитончик Е.Г. Накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата и структурные изменения в сердечной мышце при фармакологической коррекции стрессорных повреждений сердца// Архив патологии.- 1986.- № 6.- С.20-23.

125. Малышев И.В., Замотринский А.В., Меерсон Ф.З. Адаптация организма к стрессорным воздействиям повышает устойчивость ядерной ДНК сердечных клеток за счет накопления белков теплового шока в ядре // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1991.- № 8.- С.126-128.

126. Марков Х.М. Современное состояние учения о простагландинах// Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1979.- № 5.- С.3-14.

127. Марков Х.М. Простаноиды в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы// Кардиология.- 1982.- № 3.- С.11-24.

128. Марков Х.М. Простагландины и сердце // Пат. физиол. и эксперим. терапия.- 1987.- № 6.- С.6-13.

129. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Об участии центральных и периферических мю- и дельта-опиатных рецепторов в механизмах антиаритмического действия энкефалинов// Бюлл. экспер. биологии и медицины.- 1991.- № 8.- С.124-126.

130. Маслов Л.Н. Опиатергические механизмы защиты сердца от аритмий при экспериментальной коронароокклюзии. Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Томск, 1991.- 21 с.

131. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Опиатергические механизмы предупреждения аритмий при стрессорных и ишемических повреждениях сердца// Механизмы патологических реакций.- Иркутск, 1991.- С.55-56.

132. Маслов Л.Н., Халиулин И.Г., Двуреченская Г.Я. Участие простаглицлин/тромбоксановой системы в механизмах предупреждения аритмий, вызванных коронароокклюзией у адаптированных крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1991.- № 1.- С.16-18.

133. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соколова И.А. Использование агонистов опиатных рецепторов для профилактики и терапии экспериментальных аритмий при коронароокклюзии при коронароокклюзии и кардиосклерозе // Профилактика и экспериментальная терапия экстремальных и терминальных состояний.- Омск, 1992.- С.77-78.

134. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. К механизму антиаритмического действия даларгина при

экспериментальной ишемии миокарда// Эксперим. и клин. фармакол.- 1992.- Т.55.- N 2.- С.25- 28.

135. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б. Зависимость степени стрессорных повреждений сердца от изменения уровня эндогенного бета-эндорфина в ходе предварительной адаптации// Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1989.- N 6.- С.662-665.

136. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.Н.. Участие опиоидных пептидов в регуляции биосинтеза миокардиального белка при стрессе и адаптации // Вопр. мед. химии.- 1991.- Т.37.- N 1.- С.63-65.

137. Маслова Л.В., Даньшина Е.В. Характер изменений уровня циклических нуклеотидов крови при гиподинамии у кроликов и крыс// Механизмы патологических реакций.- Иркутск, 1991.- С.56.

138. Матлина Э.А. Обмен катехоламинов в гормональном и медиаторном звеньях при стрессе// Успехи физиол. наук.- 1972.- N 4.- С.92-130.

139. Медведев О.С., Вальдман А.В., Титов М.И. Влияние энкефалинов на процессы центральной регуляции гемодинамики// Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1981.- N 5.- С.574-576.

140. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.- М.: Наука, 1981.- 278 с.

141. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М.: Медицина, 1984.- 272 с.

142. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма// Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- С.521-631.

143. Меерсон Ф.З., Салтыкова В.А., Диденко В.В. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе аритмий и антиаритмическое действие антиоксидантов// Кардиология.- 1984.- № 5.- С.61- 68.

144. Меерсон Ф.З., Дмитриев А.Д., Заяц В.И. Влияние стресса, инфаркта и адаптации к коротким стрессорным воздействиям на содержание опиоидных пептидов в головном мозге // Вопр. мед. химии.- 1985.- № 5.- С. 32-34.

145. Меерсон Ф.З., Заяц В.И., Пшенникова М.Г. Предупреждение нарушений сократительной функции ишемизированных отделов сердца при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью бетаэндорфина// Кардиология.- 1985.- Т.25.- № 7.- С.102- 106.

146. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М. Предупреждение ишемических и реоксигенационных аритмий и фибрилляции сердца с помощью антиоксиданта ионола// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1986.- № 6.- С.662-664.

147. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Дюсенов С.С. Устранение нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью адаптации к коротким стрессорным воздействиям и антиоксидантов// Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1986.- № 11.- С.536-539.

148. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Пшенникова М.Г. Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца при ишемии и реперфузии с помощью фактора, вызывающего накопление ГАМК в головном мозге// Кардиология.- 1987.- № 5.- С.87-89.

149. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 256 с.

150. Меерсон Ф.З., Лифшиц Р.И., Павлова В.И. Динамика и физиологическое значение активации ГАМК-системы в головном мозге и сердечной мышце при эмоционально-болевым стрессе// Вопр. мед. химии.- 1989.- N 1.- С.35-40.

151. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., Белкина Л.М. Антиаритмическое действие стресс-лимитирующих факторов даларгина и феназепамы// Хим.-фарм. журн.-1989.- Т.23.- N 9.- С.1034-1038.

152. Меерсон Ф.З., Мальшев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца.- М.: Наука, 1993.- 158с.

153. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.- М.: Медицина, 1987.- 368с.

154. Мирза В.Г. Динамика содержания опиоидных пептидов в крови и влияние их синтетического аналога даларгина на течение инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Томск., 1991.- 35 с.

155. Мирзоян Р.А., Потапов А.А., Писецкая М.В. Бета-эндорфин и кортикотропин в крови у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы// Вопр. мед. химии.- 1986.- N 3.- С.95- 98.

156. Миронов С.Ф., Бабичев В.Н. Влияние микроионофоретического введения мет-энкефалина в различные структуры мозга на секрецию лютеинизирующего и тиреотропного гормонов// Пробл. эндокринологии.- 1983.- N 4.- С.51-55.

157. Михайлова С.Д., Семушкина Т.М., Бебянова Н.А. О влиянии даларгина на течение ишемии миокарда// Кардиология.- 1991.- N 1.- С.13-15.

158. Морозов Г.В. Основные аспекты реактивной депрессии на современном этапе// Материалы советско-фин.

симпоз. по пробл. депрессий.- М.: Медицина, 1982.- С.5-13.

159. Морозов С.Л., Трусов В.В., Лайзан Л.К. Системная оценка тиреоидной функции у женщин и мужчин по данным радиоиммунотестирования // Мед. радиология.- 1984.- № 8.- С.48-52.

160. Мотин В.Г., Яснецов В.В. Влияние аналога метионин-энкефалина (ЕК-33824) на течение травматического шока у кроликов // Ред. журн. " Бюл. эксперим. биологии и медицины".- М., 1984.- 7 с.- Деп. в ВИНТИ 02.05.84, № 3347-84.

161. Нейлер В.Г., Дейли М.Дж. Кальций и повреждение кардиомиоцитов// Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т.1.- С.556- 578.

162. Носиков В.В. Использование методов генетической инженерии для изучения биосинтеза и получения нейропептидов// Итоги науки и техники: Сер. Фармакология. Химиотерапевт. средства.- М.: ВИНТИ, 1982.- Т.13.- С.50-80.

163. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма.- М.: Мир, 1977.- 408 с.

164. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность.- М.: Медицина, 1986.- 272 с.

165. Оразбаева Л.К., Кереева Д.Н., Шалахметова Т.М. Влияние энкефалинов на секрецию и продукцию кортикостерона и катехоламинов у здоровых крыс-самцов// Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.99-100.

166. Павленко В.С., Слепушкин В.Д., Лишманов Ю.Б. Биохимические аспекты участия энкефалинов в регуляции адренергических влияний на миокард// Вопр. мед. химии.- 1984.- Т.30.- № 6.- С.64-67.

167. Павленко В.С., Слепушкин В.Д., Золотов Г.К. Влияние энкефалинов на течение изадринного некроза миокарда у кроликов в эксперименте// Кардиология.- 1985.- № 12.- С.94-97.

168. Павленко В.С., Хлыстов В.В., Усынин А.Ф. Сравнительное изучение действия даларгина и обзидана на течение острого инфаркта миокарда в эксперименте// Патол. физиол. и Экспер. терапия.- 1988.- № 6.- С.13-15.

169. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса.- Новосибирск: Наука, 1983.- 232 с.

170. Панченко Л.Ф., Балашов А.М. Саморегуляция опиатных рецепторов головного мозга крыс при хроническом введении морфина// Вестник АМН СССР.- 1986.- № 8.- С.18-22.

171. Паппано А.Дж. Развитие постсинаптических рецепторов вегетативной нервной системы в сердце и их роль в регуляции работы сердца в ходе эмбрионального развития. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах. М.: Медицина, 1990.- Т.2.- С.91-123.

172. Паю А.Ю. Изменения активности симпатoadреналовой системы при мышечной деятельности// Физиол. журн. СССР.- 1972.- Т.58.- С.702-706.

173. Пименов Л.Т. Адаптационные реакции тиреоидной системы у больных ишемической болезнью сердца на дозированную физическую нагрузку// Кардиология.- 1985.- № 8.- С.30-35.

174. Позин В.М., Скуратовская С.Г. Биоэлектрическая активность блуждающего нерва в хронических опытах с обратимыми нарушениями коронарного кровообращения// Физиол. жур. СССР.- 1987.- N 1.- С.83-89.

175. Покровский В.М., Осадчий О.Е., Курзанов А.Н. Пептидергическая модуляция вагусного влияния на сердечный ритм// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1991.- N 12.- С.565-567.

176. Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев И.Г. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1987.- N 4.-С.433 -434.

177. Полынцев Ю.В., Кушлинский И.Е., Амирагова М.Г. АКТГ, кортикостерон 4 и бета-эндорфин в плазме крови крыс в условиях длительного иммобилизационного стресса// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1985.- N 8.- С.157-160.

178. Поминова Н.М. Роль опиоидного тетрапептида в регуляции функциональной активности надпочечников при экспериментальной сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Томск, 1992. - 29 с.

179. Породенко Н.В., Варфоломеев С.Д. Регуляция рецепторов энкефалинов ионами металлов// Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.16-17.

180. Прум И.А., Лишманов Ю.Б., Слепушкин В.Д. Влияние энкефалинов на уровень вазопрессина и альдостерона при острой ишемии миокарда в эксперименте// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1984.- N 7.- С.18-19.

181. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс// Патол. физиол. и экспер. терапия.- 1987.- № 3.- С.85-90.

182. Раевский К.С., Шеманов А.Ю., Кудрин В.С. Дез-1-тирозин-гамма-эндорфин: оценка нейрорептических свойств и влияние на синтез дофамина// Фармакол. и токсикол.- 1982.- № 5.- С.5-8.

183. Реброва Т.Ю. Энкефалинергическая регуляция процессов перекисидации липидов в миокарде при стрессе// Механизмы патологических реакций.- Иркутск, 1991.- С.64-65.

184. Робу А.И. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе.- Кишинев: Штиинца, 1982.- 208 с.

185. Розенштраух Л.В., Данило П., Страйнберг С.Ф. Механизмы вагусной модуляции летальных аритмий, вызванных окклюзией коронарной артерии у кошек.- Кардиология.- 1994.- № 10.- С.28-33.

186. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий// Кардиология.- 1994.- Т.34.- № 4.- С.47-53.

187. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда.- М.: Медицина, 1981.- 288 с.

188. Саксон М.Е., Сафронова В.Г., Белоярцев Ф.Ф. Опиатные рецепторы сердца и их роль в реализации инотропных эффектов наркотических анальгетиков и опиоидных пептидов// Вестн. АМН СССР.- 1983.- № 10.- С.48-55.

189. Сальник Б.Ю. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на энергетическое обеспечение мышечной деятельности различной длительности: Автореф. дис... докт. мед. наук.- Томск, 1970.- 28 с.

190. Самко Ю.Н., Захаров Н.Д. О возможной роли эндогенных опиоидных пептидов в механизмах рефлекторной анальгезии// Теория и практика рефлексотерапии.- Кишинев: Штиинца, 1981.- С.20-21.
191. Саратиков А.С. Золотой корень.- Томск: Изд-во ТГУ, 1973.- 126 с.
192. Саратиков И.Е., Краснов Е.А. Родиола розовая - ценное лекарственное растение.- Томск, 1987.- 254 с.
193. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.- М.: Медицина, 1960.- 254 с.
194. Селье Г. На уровне целого организма.- М.: Наука, 1972.- 122 с.
195. Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году// Новое о гормонах и механизме их действия.- Киев: Наукова Думка, 1977.- С.27-51.
196. Селье Г. Стресс без дистресса.- М.: Прогресс, 1979.- 124 с.
- 197.Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.- М.: Медицина, 1987.- 400 с.
198. Синг С.Н. Внезапная смерть и аритмии, осложняющие течение сердечной недостаточности. Международное руководство по сердечной недостаточности.- М.: Медиа Сфера.- 1995.- С.57- 64.
199. Синицин Л.Н., Гелашвили С.С. Стрессовая анальгезия при экспериментальном ожоговом шоке// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- № 4.- С.37-39.
200. Система опиоидных пептидов и адаптация сердца к стрессу/ Ю.Б.Лишманов, Л.В.Маслова, Т.В.Федотова и др.// Тез. докл. IV Всесоюзного съезда патофизиологов. Кишинев.- М., 1989.- Т. 4.- С.613.

201. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Лучицкий Е.В. Влияние бета-эндорфина на некоторые эндокринные функции// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- N 12.- С.54-55.

202. Славнов В.Н., Валуева .Н., Лучицкий Е.В. Некоторые механизмы действия бета-эндорфина на секрецию гипофизарных гормонов// Пробл. эндокринологии.- 1986.- N 1.- С.49-52.

203. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Масенко В.П. Содержание лей-энкефалина в крови у больных острым инфарктом миокарда// Кардиология.- 1985.- N 12.- С.105-106.

204. Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Хлыстов П.В. Влияние даларгина на морфологические и функциональные показатели при экспериментальном инфаркте миокарда// Бюлл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.- 1986.- Т.9.- N 2.- С.54-55.

205. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов.- М.: Наука, 1983.- 272 с.

206. Смирнов И.Е., Зябкина Н.Г., Небольсина Л.И. Влияние простагландина Е и верапамила на содержание циклических нуклеотидов и катехоламинов в сердце// Тез. докл. Всесоюзн. симп. "Простагландины и кровообращение".- Ереван, 1980.- С. 69-71.

207. Смирнов И.Е., Зябкина А.Г., Марков Х.М. Изменение простагландинов при остром инфаркте миокарда// Тез. докл. II съезда кардиологов УССР.- Киев, 1983.- С.146.

208. Смирнов И.Е., Бунин Ю.А., Наргизян А.Б. Содержание эндогенных простагландинов и циклических

нуклеотидов у больных с мерцательной аритмией// Кардиология.- 1984.- Т.24.- N 5.- С.39-43.

209. Солонцева Е.Н. Внутриклеточная регуляция ионных каналов нейрональной мембраны// Биол. мембраны. - 1991. - Т.8. - N 8.- С.789-799.

210. Сперелакис Н. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 1.- С.241-295.

211.Сперелакис Н. Электрические характеристики клеток в покое и поддержание распределения ионов. эмбрионального развития. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 1.- С.90-127.

212. Стресс-лимитирующие системы организма и предупреждение фибрилляции сердца/ Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова, Е.В.Шабунина и др. // Вестн. АМН СССР.- 1987.- N 6.- С.47-54.

213. Судаков К.В. Экспериментальные подходы к профилактике внезапной сердечной смерти в условиях острых эмоциональных стрессов// Внезапная смерть. Материалы III сов.-амер. симп., Каунас.- Вильнюс: Мокслас, 1984.- С.318-332.

214. Сычева И.М., Виноградов А.В., Рылова А.К. Феномен накопления пирофосфата в прогнозе различных форм ишемической болезни сердца// Кардиология.- 1984.- Т. 24.- N 8.- С.752-757.

215. Тигранян Р.А., Вакулина О.П. Энкефалины и эндорфин в различных тканях крыс при стрессе// Система

мозговых и внемозговых пептидов.- Л.: Наука, 1984.- С.93-94.

216. Титов М.И. Химический синтез нейропептидов// Итоги науки и техники: Сер. Фармакология. Химиотерапевт. средства.- М.: ВИНТИ, 1982.- Т.13.- С.50-80.

217. Титов С.А., Шамакина И.Ю., Ашмарин И.П. Влияние лизил-вазопрессина и вазотоцина на нарушение выработки условной реакции// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- № 2.- С.31-35.

218. Туракулов Я.Х., Саатов Т.С., Халиков С.К. Циклические нуклеотиды и гормональная регуляция клеточного метаболизма.- Ташкент: Фан, 1983.- 238 с.

219. Ульянинский Л.С., Бескровнова Б.А., Кузнецова Б.А. Влияние двигательной активности на электрическую нестабильность сердца при экспериментальном эмоциональном стрессе// Внезапная смерть. Материалы III сов.-амер. симп., Каунас.- Вильнюс: Мокслас, 1984.- С.318-332.

220. Ульянинский Л.С., Кошарская И.Л., Старинская Ю.Г. О механизмах развития терминального состояния при экспериментальном эмоциональном стрессе// Кардиология.- 1986.- Т.26.- № 5.- С.71-75.

221. Ульянинский Л.С., Звягинцева М.А., Архангельская М.И. Роль пептида дельта-сна в нормализации электрической стабильности сердца при экспериментальном эмоциональном стрессе// Кардиология.- 1990.- Т.30.- № 3.- С.75-78.

222. Устинова Е.Е., Меерсон Ф.З. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте с помощью адаптации к гипоксии// Бюлл. экспер. биол. и мед.- 1988.- № 4.- С.401-403.

223. Усынин А.Ф., Павленко В.С., Хлыстов В.В. Ишемические повреждения миокарда и влияние на него некоторых фармакологических препаратов у крыс в эксперименте// Актуальные вопросы кардиологии.- Томск, 1987.- С.116-118.

224. Федотов В.П., Иваненко Т.И., Гудошников В.И. Влияние мет-энкефалина, лей-энкефалина и их ретроаналогов на лактотропную функцию гипофиза у крыс// Пробл. эндокринологии.- 1983.- N 5.- С.48-54.

225. Филиппов Э.А.Шелепова С.А. Влияние даларгина на течение экспериментальных аритмий// Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии.- Томск, 1985.- С.149-150.

226. Фитилев С.Б., Петросян Ю. С., Сапрыгин Д.Б. Содержание тиреоидных гормонов в плазме крови и функциональное состояние миокарда у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца// Кардиология.- 1985.- N 7.- С.99-102.

227. Фогт В.Е., Хакебайль Г., Ландманн Г. Исследование анальгетического эффекта Д-фенилаланина// Фармакол. и токсикол.- 1986.- N 5.- С.53-56.

228. Фризингер Г.К., Робертсон Р.М., Хаммон Д.В. Обратимая обструкция коронарной артерии - предвестник внезапной коронарной смерти// Внезапная смерть.- Каунас: Моксас, 1984.- С.147-157.

229. Фролькис В.В., Головченко С.Ф., Пугач Б.В. Содержание вазопрессина в крови и чувствительность к нему сердечно-сосудистой системы при старении// Физиолог. журн. СССР.- 1976.- N 4.- С.586-593.

230. Фролькис В.В., Головченко С.Ф., Медведь В.И. Вазопрессин и сердечно-сосудистая система// Успехи физиолог. наук.- 1983.- N 2.- С.56-81.

231. Халиулин И.Г. Влияние адаптации к холоду и физической нагрузке на развитие острых ишемических нарушений ритма сердца: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Томск, 1991.- 18 с.

232. Хендерсон Г., Хагес Дж., Костерлитц Г. Модификация высвобождения катехоламинов наркотическими анальгезирующими препаратами и опиоидными пептидами// Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов.- М.: Медицина, 1982.- С.207- 217.

233. Хилл Р.Ц., Ремер Д., Бюшер Х. Некоторые фармакологические свойства FK-33824, стабильного, активного при пероральном введении аналога метионин-энкефалина// Эндорфины: Пер. с англ.- М.: Мир, 1981.- С.212-216.

234. Чазов Е.И. Эмоциональные стрессы и сердечно-сосудистые заболевания// Вестник АМН СССР.- 1975.- N 8.- С.3-8.

235. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Титов М.И. Проблемы синтеза и изучения нейрогормонов// Вестник АМН СССР.- 1980.- N 7.- С.50-53.

236. Чазов Е.И. Некоторые аспекты действия нейропептидов// Бюлл. Всесоюз. кардиолог. науч. центра АМН СССР.- 1981. - N 2.- С.3-7.

237. Чазов Е.И., Титов М.И., Виноградов В.А. Клинико-экспериментальное изучение нейропептидов// Вопр. мед. химии.- 1984.- N 3.- С.47-51.

238. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т. Особенности анаэробного энергообеспечения физической нагрузки в различные возрастные периоды// Физиолог. журн.- 1984.- N 1.- С.53-59.

239. Чинкин А.С. Соотношения адреналин:норадреналин и альфа-:бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации// Успехи физиол. наук.- 1992.- Т. 23.- Н. 3.- С.97-106.

240. Чиченков О.Н., Коробов Н.В. Сравнение анальгетической активности опиоидных пептидов при их интрацистернальном и внутривенном введении мышам// Фармакол и токсикол.- 1984.- Н 1.- С.23-26.

241. Шепелева И.И., Сапрыгин Д.Б., Сакс В.А. Экспериментальное обоснование визуализации поражения миокарда при помощи пирофосфата  $^{99}\text{mTc}$ // Мед. радиологи.- 1979.- Н 3.- С.16-22.

242. Шепелева И.И., Россельс А.Н. Механизмы накопления фосфатных радионуклидов в очаге инфаркта миокарда// Мед. радиол.- 1979.- Н 1.- С.66-69.

243. Шехтер А.Б., Соловьева А.И., Спевак С.Е. Влияние опиопептида даларгина на репаративные процессы при заживлении ран// Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1988.- Н 10.- С.487- 490.

244. Шолохов Л.Ф., Гизатуллин З.Я., Куимов А.Д. Влияние ранней однократной физической нагрузки на содержание тиреотропина, трийодтиронина, тироксина и кортизола в плазме крови у больных острым инфарктом миокарда// Кардиология.- 1986.- Н 9.- С.105-107.

245. Эндорфины: Пер. с англ.// Под ред. Э.Коста, М.Трабукки.- М.: Мир, 1981.- 368 с.

246. Юдаев .А., Панков Ю.А., Бабичев В.Н. Биологически активные фрагменты белковых гормонов// Вопр. мед. химии.- 1984.- Н 3.- С.8-15.

247. Юматов Е.А. Нейропептидные факторы, повышающие устойчивость к внезапной смерти при эмоциональном стрессе// Внезапная смерть. Материалы III сов.-амер. симп., Каунас.- Вильнюс: Мокслас, 1984.- С.362-375.

248. Янушкевичус З.Н., Бредкис Ю.Ю., Лукошявичуте А.Й. Нарушение ритма и проводимости сердца.- М: Медицина, 1984.- 287с.

249. Ясинский И.Л., Малышев В.В., Меерсон Ф.З. Нарушение механизмов поддержания потенциала покоя мембран кардиомиоцитов при стрессе и их предупреждение// Бюлл. exper. биологии и медицины.- 1990.- N 10.- С.363-365.

250. Яснецов В.В., Мотин В.Г. Действие налоксона при травматическом шоке// Бюлл. эксперим. биологии и медицины.- 1983.- N 12.- С.50-52.

251. Abou S., Loras B., Pugeat M. Demonstration of an antiglucocorticoid action of progesterone on the corticosterone inhibition of beta-endorphin release by rat anterior pituitary in primary culture// Endocrinology.- 1984.- V.115.- N 4.- P.1471-1475.

252. Abraham A.S., Eylath U., Weinstein M. Serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction// N. engl. J. Med.- 1977.- V.296.- P.862-863.

253. Abraham A.S., Rosenman D., Meshulan Z. Serum, lymphocyte, and erythrocyte. Potassium, magnesium, and calcium concentrations and their relation to tachyarrhythmias in patients with acute myocardial infarction// Am. J. Med.- 1986.- V.81.- P.983-988.

254. Abraham Sh., Beatch G.N., MacLeod B.A. Antiarrhythmic properties of tetrodotoxin against occlusion induced arrhythmias in the rat: a novel approach to the study of the antiarrhythmic effects of

ventricular sodium channel blockade// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1989.- V. 251.- N 3.- P. 1166-1173.

255. Absein M., Lutz-Bucher B., Koch B. Modulation selective par les opiaces de la liberation de la vasopressine induite pardivers secretagogues an niveau du lobe neuro intermediare de l'hypophyse du rat// Ann. endocrinol.- 1984.- V.45.- N 2.- P.11-15.

256. Akil H., Madden R., Patrick L. Stress-induced increase in endogenous opiate peptides: Concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone// Opiates and endogenous opioid peptides.- Amsterdam: North Holland, 1978.- P.63-70.

257. Algeri A., Consolazione A., Calderini G. Effect of the administration of (D-Ala)2-methionine-enkephalin on the serotonin metabolism in rat brain// Experientia.- 1978.- V.34.- N 11.- P.1488-1489.

258. Alter W.A., Weiss G.K., Priolla D.V. Vagally induced tachycardia in atropinized dogs: Effect of beta-adrenergic blockade// Eur. J. Pharmacol.- 1973.- V.24.- P.329-336.

259. Alto L.E., Dhalla N.S. Myocardial cation contents during induction of calcium paradox// Amer. J. Physiol.- 1979.- V.237.- P.H203-H210.

260. Ambinder R., Schuster M. Endorphins: New gut peptides with a familiar face// Gastroenterology.- 1979.- N 77.- P.1132-1140.

261. Amir S., Brown Z., Amit Z. The role of endorphins in stress// Neurosci. and Biobehav.- 1980.- V.4.- N 1.- P.77-86.

262. Antkiewicz-Michaluk L., Rokosz-Pelc A., Vetulani J. Effect of electroconvulsive treatment on cerebral

opioid receptors in the rat: changes in delta but mu receptors// Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.- 1984.- V.328.- N 1.- P.87- 89.

263. Antonaccio M.J., Robson R.D. Pharmacological alterations of vagally induced tachycardia in anesthetized dogs// Eur. J. Pharmacol.- 1974.- V.25.- N 1.- P. 19-26.

265. Arnold M., Carr D., Togasaki D. Caffeine stimulates beta-endorphin release in blood but not in cerebrospinal fluid// Life Sci.- 1982.- V.31.- N 10.- P.1017-1024.

266. Arnsdorf M.F., Sawicki G.J. The effects of lidocaine on the electrophysiologic properties of cardiac Purkinje fibers exposed to lysophosphatidylcholine, a toxic metabolite of ischemia// Circulation.- 1980.- V.62.- P.111-281.

267. Arnsdorf M.F., Sawicki G.J. The effects of lysophosphatidylcholine a toxic metabolite of ischemia, on the components of cardiac excitability in sheep Purkinje fibers// Circulat. Res.- 1981.- V.49.- N 1.- P.16-30.

268. Atkinson J., Kremer E., Risch S. Plasma measures of beta-endorphin / beta-lipotropin-like immunoreactivity in chronic pain syndrome and psychiatric subjects// Psychiatr. Res.- 1983.- V.9.- N 4.- P.319-327.

269. Atweh S., Kuhar M. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. Spinal cord and lower medulla// Brain Res.- 1977.- V.124.- P.53-67.

270. Au.T.L.S., Collins G.A., Harvie C.J. The actions of prostaglandins I-2 and E-2 on arrhythmias produced by

coronary occlusion in the rat and dog// Prostaglandins.- 1979.- V.18.- N 5.- P.707-720.

271. Au T.L.S., Collins G.A., Harvie C.J. The actions of prostaglandins I-2 and E-2 on coronary occlusion-induced arrhythmias in the rat// Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.- New York: Raven Press.- 1980.- V.7.- P.647-649.

272. Au T.L.S., Collins G.A., Harvie C.J. The actions of prostaglandins I-2 and E-2 on coronary occlusion-induced arrhythmias in the rat// Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.- New York, 1980.- V.7.- P.647-649.

273. Baamonde A., Dauge V., Gacel G., Roques B.P. Systemic administration of (Tyr-D-Ser(O-Tert-Butyl)-Gly-Phe-Leu-Thr (OTert-Butyl), a highly selective delta opioid agonist, induces mu receptor-mediated analgesia in mice// J. Pharmacol. Exp. Therap.- 1991.- V.257.- N 2.- P.767-773.

274. Baile C., Della-Fera M., Krestel-Rickert D. Brain peptides controlling behavior and metabolism// Bioscience.- 1985.- V.35.- N 2.- P.101-105.

275. Ball J.H., Kominsky N.I., Hardman J.G. Effects of catecholamines and adrenergic-blocking agents on plasma and urinary cyclic nucleotide in man// J. Clin. Invest.- 1972.- V.51.- N 8.- P.2124-2129.

276. Banks W.A., Kastin A.J. Permeability of the blood-brain barrier to neuropeptides: the case for penetration// Psychoneuroendocrinology.- 1985.- V.10.- N 4.- P.385- 399.

277. Baranowska B., Kaniewski M., Gorowski T. The effect of opiate receptors blockade on TSH release in

patients with hypothyroidism// Neuroendocrinol. Lett.- 1985.- V.7.- N 1.- P.19-23.

278. Barchas J., Berger P., Watson S. Opioid agonists and antagonists in schizophrenia// Neural peptides and neuronal communication.- New York: Raven Press, 1980.- P.447-453.

279. Barker J., Neale J., Smith T. Opiate peptide modulation of aminoacid responses suggest a novel form of neuronal communication// Science.- 1978.- V.199.- P.1451-1453.

280. Barker J. Peptide effects on the excitability of single nerve cells// Handbook of Psychopharmacology.- 1983.- V.16.- P.489-517.

281. Barnette M., Weiss B. Interaction of beta-endorphin and other opioid peptides with calmodulin// Mol. Pharmacol. 1982.- V.21.- N 1.- P.86-91.

282. Baron R., Thacker S., Gorelkin L. Sudden death among Southhearst Asian refugees// J.A.M.A.- 1983.- V.32.- P.2947- 2951.

283. Baron R., Kirshner R. Sudden night-time death among South East Asians, too ( Letter to Editor )// Lancet.- 1983.- V.1.- P.764-766.

284. Barrett A.M., Cullum V.A. The biological properties of the optical isomeres of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias// Br. J. Pharmacol.- 1968.- V.34.- P.43- 55.

285. Barrett R., Vaught J. The effects of receptor selective opioid peptides on morphine-induced analgesia// Eur. J. Pharmacol.- 1982.- V.80.- N 4.- P.427-430.

286. Bartolome J.V., Bartolome M.B., Daltner L.A. Effects of Beta-endorphin on ornithine decarboxylase in

tissues of developing rats. A potential role for this endogenous neuropeptide in the modulation of tissue growth// *Life Sci.*- 1986.- V.38.- N 25.- P.2355-2362.

287. Baume S., Patey G., Marcais H. Changes in dopamine receptors in mouse striatum following morphine treatments// *Life Sci.*- 1979.- N 24.- P.2333-2342.

288. Beaulieu S., DiPaolo T., Barden N. Roles of the noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems in the modulation of the ACTH response to stress by the amygdaloid central nucleus// *Canad. J. Neurol. Sci.*- 1985.- V.12.- P.214- 215.

289. Beitz Y., Forster W. Differential influence of lipoproteins isolated from women and men on the activity of the PgI2 synthetase activity// *Prostagl. Med.*- 1981.- V.6.- P.515-518.

290. Benfey B.G. Cardiac  $\alpha$ -adrenoceptors// *Can. J. Physiol. Pharmacol.*- 1980.- V.58.- P.1145-1157.

291. Benfey B.G. Function of myocardial  $\alpha$ -adrenoceptors. *Life Sci.* 1982; 31: 101-112.

292. Benfey B.G., Elfellah M.S., Ogilvie R.I. Antiarrhythmic effects of prazosin and propranolol during coronary artery occlusion and re-perfusion in dogs and pigs// *Br. J. Pharmacol.*- 1984.- V.82.- P.717-725.

293. Benuck M., Berg M., Marks N. Membrane-bound enzymes and their role in processing of the dynorphins and of the proenkephalin octapeptide Met-enkephalin-Arg-Gly-Leu// *Neurochem. Res.*- 1984.- V.9.- N 6.- P.733-749.

294. Bergey J.L., Beil M.E. Antiarrhythmic evaluation of naloxone against acute coronary occlusion induced arrhythmias in pigs// *Eur. J. Pharmacol.*- 1983.- V.90.- P.427-431.

295. Berkehnbosch F., Vermes I., Binnekade R. Betaadrenergic stimulation induces an increase of the plasma levels of immunoreactive alpha-MSH, beta-endorphin, ACTH and corticosterone// *Life Sci.*- 1981.- V.29.- N 22.- P. 2249-2256.

296. Bersohn M., Scheuer J. Effect of ischemia on the performance of hearts from physically trained rats// *Amer. J. Physiol.*- 1978.- V.234.- N 2.- P.H215-H218.

297. Bicknell R., Ingram C., Leng G. Oxitocin release is inhibited by opiates from the neural lobe, not those from the intermediate lobe// *Neurosci. Lett.*- 1983.- V.42.- N 2-3.- P.227-230.

298. Bidlack J., Abood L. Solubilization of the opiate receptor// *Life Sci.*- 1980.- N 27.- P.331-340.

299. Billman G., Schwartz P., Stone H. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death// *Circulation.*- 1984.- V.69.- N 6.- P.1182-1189.

300. Bkaily G., Sperelakis N. Injection of guanosine 5'-cyclic monophosphate into heart cells blocks calcium slow channels// *Amer. J. Physiol.*- 1985.- V.248.- P.H745-H749.

301. Boksa P., Seidan N., Chretien M. Effect of pro-opiomelanocortin fragments on release of catecholamines from adrenal chromaffin cells// *Neurosci. Lett.*- 1982.- V.28.- N 2.- P.199-204.

302. Bollard J.L., Koch H.P. The course of antioxidant reaction in polyisoprenes and allied compounds. Part IX. The primary thermal oxidation product of ethyl linoleate // *J. Chem. Soc.*- 1945.- Vol.7.- P.445-447.

303. Bolme P., Fuxe K., Agnati L. Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose anesthetized rats// Eur. J. Pharmacol.- 1978.- V.48.- P.319-324.

304. Bolme P., Flusce K., Agnati L.F. Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose-anesthetized rats// Eur. J. Pharmacol.- 1978.- V.48.- P.319-324.

305. Botting J.H., Johnstone K.M., Macleod B.A. The effect of modulation of sympathetic activity on responses to ligation// Brit. J. Pharmacol.- 1983.- V.79.- N 1.- P.265-271.

306. Botting J.H., Curtis M.J., Walker M.J.A. Arrhythmias associated with myocardial ischemia and infarction// Mol. Aspects Medicine.- 1985.- V.8.- N 4.- P.307-422.

307. Boyd J.C., Bruns D.E., DiMarco J.P. Relationship of potassium and magnesium concentrations in serum to cardiac arrhythmias// Clin. Chem.- 1984.- V.- N 30.- P.754-757.

308. Bourdillon P.D., Poole-Wilson P.A. The effects of verapamil, quiscence, and cardioplegia on calcium exchange and mechanical function in ischemic rabbit myocardium// Circulat. Res.- 1982.- V.50.- P.360-368.

309. Bralet J., Didier J.-P., Moreau D. Effect of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists (phentolamine, nicergoline and prazocin) on reperfusion arrhythmias and noradrenaline release in perfused rat heart// Br. J. Pharmacol.- 1985.- V.84.- P.9-18.

310. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A. Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphins).

Isolation from bovine casein peptone// Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem.- 1979.- N 360.- P.1211-1216.

311. Briggs A.H., Holland W.C. Transmembrane fluxes in ventricular fibrillation// Amer. J. Physiol.- 1961.- V.200.- P.122-124.

312. Bristow M.R., Ginsburg R. Beta  $\beta_2$ -receptors on myocardial cells in human ventricular myocardium// Amer. J. Cardiol.- 1986.- V.57.- N 12.- P.3-6.

313. Brown M.J., Browen D.L., Murphy M.B. Hypokalemia from  $\beta_2$ -receptor stimulation by circulating catecholamines// N. Engl. J. Med.- 1983.- V.307.- P.1414-1419.

314. Brown M., Fisher L. Brain peptide regulation of adrenal epinephrine secretion// Amer. J. Physiol.- 1984.- V.247.- N 1.- Pt.1.- P.E41-E46.

315. Brownell I., Pozo E., Donatsch P. Inhibition of vasopressin secretion by a met-enkephalin (FK-33824) in humans// Acta endocrinol.- 1980.- V.94.- P.304-308.

316. Browen M.J., Macquin I. Catecholamine neurotransmitters and the heart// Acta Med. Scand.- 1982.- Vol. 660 (Suppl.).- P.34-39.

317. Browen D.R., Robertson M.J., Goldberg L.I. Reversal of morphine-induced catalepsy in the rat by narcotic antagonists and their quaternary derivatives// Neuropharmacology.- 1983.- V.22.- N 3 A.- P.317-321.

318. Bruckner R., Scholz H. Effects of  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation with phenylephrine in the presence of propranolol on force of contraction, slow inward current and cyclic AMP content in the bovine heart// Br. J. Pharmacol.- 1984.- V.82.- P.223-232.

319. Bruckner R., Mugge A., Scholz H. Existence and functional role of alpha <sub>1</sub>-adrenoreceptors in the mammalian heart// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1985.- V.17.- P.639-645.

320. Bruni J., Van Vugt D., Marshall S. Effects of naloxone, morphine and methionine-enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone// Life Sci.- 1977.- V.21.- P.461-466.

321. Bruni J., Watkins W., Gen S. Beta-endorphin in the human pancreas// J. Clin. Endocrinol. and Metabol.- 1979.- V.49.- P.649-651.

322. Bueno L.L., Fioramonti J. A possible central serotonergic mechanism involved in the effects of morphine on colonic motility in dog// Eur. J. Pharmacol.- 1982.- V.82.- N 3/4.- P.147-153.

323. Caffrey J., Hodges D. Inhibition of the enzymatic degradation of met-enkephalin by catecholamines// Endocrinology.- 1982.- V.110.- N 1.- P.291-293.

324. Caffrey J.L. Enkephalin / catecholamine interactions in cardiac, skeletal, and intestinal muscle// J. Amer. Osteopath. Assoc.- 1984.- V.84.- N 1.- Suppl.- P.135-142.

325. Caffrey J.L., Wooldridge C.B., Gaugl J.F. The interactions of endogenous opiates with autonomic circulatory control in the dog// Circulatory Shock.- 1985.- V.17.- N 3.- P.233-242.

326. Campbell G., Gibbins I.L., Morris J.L. Somatostatin is contained in and released from

cholinergic nerves in the heart of the toad *Bufo marinus*//  
Neuroscience.- 1982.- V.7.- N 9.- P.2013-2023.

327. Cambell C.A., Parratt J.R. The effect of betaadrenoreceptor blocking agents, with differing ancillary properties, on the arrhythmias resulting from acute coronary artery ligation in anaesthetised rats//  
Brit. J. Pharmacol.- 1983.- V.79.- P.939-946.

328. Carlsson E., Dahlof C.-G., Hedberg A. Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of b-adrenoceptor agonists//  
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.- 1977.- V.300.- N 2.- P.101-105.

329. Casanueva F., Betti R., Vellani D. Enkephalininduced growth hormone release in the dog//  
Pharmacol. Res. Commun.- 1980.- V.12.- N 5.- P.461-465.

330. Castanas E., Giraud P., Drissi R. Characterization of enkephalins and related peptides in rat hypophysial portal blood//  
Brain Res.- 1984.- V.310.- N 1.- P.1-6.

331. Catt K. Basic concepts of the mechanism of action of peptide hormones//  
Biol. Reprod.- 1976.- N 14.- P.1-15.

332. Cebelin M.S., Hirsch C.S. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries//  
Hum. Path.- 1980.- V.11.- P.123-132.

333. Cetel N., Quigley M., Gen S. Naloxone-induced prolactin secretion in women. Evidence against a direct prolactin stimulatory effect of endogenous opioids//  
J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1985.- V.60.- N 1.- P.191-196.

334. Chaminade M., Foutz A.S., Rossier J. Co-release of enkephalins and precursors with catecholamines from

perfused cat adrenal gland// J. Physiol. (Lond.).- 1984.- V.353.- P.152.

335. Champagnat J., Denavit-Saubie M., Morin-Surun M. Interaction of opiates with neurotransmission in the nucleus of the tractus solitarius in anaesthetized rats// J. Physiol. (Gr.Brit).- 1983.- V.345.- P.152.

336. Chan M-Y., Dai S., Ko W.W.W. Effects of morphine on cardiovascular responses to acute myocardial ischemia in rats// Br. J. Pharmacol.- 1987.- V.90.- P.537 -543.

337. Chang K., Cuatrecasas P. Multiple opiate receptors// J. Biol. Chem.-1979.- V.254.- P.2610-2618.

338. Chang K., Hazum E., Cuatrecasas P. Possible role of distinct morphine and enkephalin receptors in mediating actions of benzomorphan drugs// Proc. Nat. Acad. Sci USA.- 1980.- V.77.- P.4469-4476.

339. Chang K., Cuatrecasas P. Heterogeneity and properties of opiate receptors// Fed. Proc.- 1981.- V.40.- N 13.- P.2729- 2734.

340. Chang K., Eckel R., Blanchard S. Opioid peptides induce reduction of enkephalin receptors in cultured neuroblastoma cells// Nature.- 1982.- V.296.- N 5856.- P.446- 448.

341. Cherubini E., North R. Mu- and kappa-opioids inhibit transmitter release by different mechanisms// Proc. Nat. Acad. Sci USA.- 1985.- V.82.- N 6.- P.1860-1863.

342. Cheung R., Lee A., Wong T. Effect of centrally administered beta-endorphin on the renal excretion of H<sub>2</sub>O, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> different responses to intracerebroventricular or intracisternal injections// Neurosci. Lett.- 1985.- Suppl.- N 20.- P.S.19.

343. Chipkin R., Latrani M., Iorio L. Potentiation of stress-induced analgesia (SIA) by thiorphan and its block by naloxone// *Life Sci.*- 1982.- V.31.- N 12-13.- P.1189-1192.

344. Chirlanda G., Santarelli P., Uccioli L. Electrophysiologic effects of somatostatin in man// *Regulat. Peptides.*- 1985.- V.11.- Suppl.3.- P.41.

345. Chirlanda G., Zeppilli P., Uccioli L. Somatostatin ed appapato cardiovascolare: esperienze e prospettive// *G.Ital. Cardiol.*- 1985.- V.15.- N 2.- P.218-223.

346. Christie M., Chesher G., Bird K. The collateration between smit-stress induced antinociception and (H<sup>3</sup>)-leuenkephalin binding to brain homogenates in mice// *Pharmacol. Biochem. and Behav.*- 1981.- V.15.- N 6.- P.853-857.

347. Clement-Jones V., Tomlin S., Ress L. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human, cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain// *Lancet.*- 1980.- N 8201.- P.946-949.

348. Clement-Jones V., Lowry P., Ress L. Met-enkephalin circulated in human plasma// *Nature.*- 1980.- N 283.- P.295-297.

349. Clement-Jones V., Lowry P.J., Rees L.H. Development of a specific extracted radioimmunoassay for methionine enkephalin in human plasma and cerebrospinal fluid// *J. Endocrinol.*- 1980.- V.86.- N 2.- P.231-243.

350. Clement-Jones V., Rees J., Dodds W. Changes in plasma opioid concentrations after physiotherapeutic exercises for arthritic patients// *Neuropeptides.*- 1985.- V.5.- N 4-6.- P.561-562.

351. Clineschmidt B.V., McGaffin J.C., Bunning P.B. Neurotensin: antinociceptive action in rodents// Eur. J. Pharmacol.- 1979.- V.46.- P.429-439.

352. Coderre T., Rollman G. Naloxone hyperalgesia and stress-induced analgesia in rats// Life Sci.- 1983.- V.32.- N 18.- P.2139-2146.

353. Coker S.J., Parratt J.R. The effects of prostaglandins E-2, F-2a, prostacyclin, flubprofen and aspirin on arrhythmias resulting from coronary artery ligation in anaesthetized rats// Brit. J. Pharmacol.- 1981.- V.74.- N 1.- P.155-160.

354. Coker S.J., Parratt J.R., Ledingham I.M.A. Thromboxane and prostacycline release from ischemic myocardium in relation to arrhythmias// Nature.- 1981.- V.291.- P.323- 333.

355. Cooper D.M.F. Opiates, alpha-adrenergic agents, PgE and adenosine inhibit adenylate cyclase activity by a common GTP- mediated process// Advances in Cyclic Nucleotide Research. (Abstracts).- New York: Raven Press.- 1981.- V.14.- P.665.

356. Copolov D., Jethwa J., Stern A. Insulin hypoglycaemia and cholinergic blockade: response of plasma immunoreactive beta-endorphin// Clin. Endocrinol.- 1983.- V.19.- N 5.- P.575-580.

357. Corr P.B., Gillis R.A. Autonomic neural influence on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction// Circ. Res.- 1978.- V.43.- N 1.- P.1-9.

358. Corr P., Gross R., Sobel B. Arrhythmogenic amphiphilic lipid and the myocardial cell membrane// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1982.- V.14.- P.619-626.

359. Corr P.B., Witkowski F.X. Potentiation electrophysiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of ischemic myocardium// Circulation.- 1983.- V.68.- P.116-124.

360. Corbalan K., Verrier R., Lowen B. Psychological stress and ventricular arrhythmias during myocardial infarction in the conscious dog// Am. J. Cardiol.- 1974.- V.34.- P.692.

361. Corbett A., Kosterlitz H., McKnight L. Comparison of activities of peptides related to the enkephalins in pharmacological and binding assays// Brit. J. Pharmacol.- 1983.- V.78.- P.170.

362. Cornford E.M., Braun L.D., Crane P.D. Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins// Endocrinology.- 1978.- V.103.- N 4.- P. 1297- 1303.

363. Costa E., Guidotti A., Hanbauer I. Regulation of cholinergic transmission in adrenal medulla// Cholinergic mechanisms: phylogenetic aspects, central and peripheral synapses, and clinical significance. Proc. Int. Symp. Florence 11-15 March 1980.- New York, 1981.- P.143-153.

364. Coy D., Kastin A., Schally A. etc. Synthesis and opioid activities of stereoisomers and other D-amino acid analogues of methionine-enkephalin// Biochem. and Biophys. Res. Comm.- 1976.- V.73.- P.632-638.

365. Cox B., Opheim K., Teschemacher H. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine// Life Sci.- 1975.- V.16.- P.1777-1782.

366. Csaba F., Vajda L., Kapocsi I. Diurnal rhythm of beta-endorphin in normotensive and hypertensive patients:

the effect of clonidine// J. Clin. Endocrinol. Metab.-  
1983.- V.56.- N 4.- P.865-867.

367. Curtis M., Lefer A. Beneficial action of  
naloxone in splanchnic artery occlusion shock//  
Experientia.- 1981.- V.37. - P.403-404.

368. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. The  
effects in the ablations in the central nervous system on  
arrhythmias induced by coronary occlusion in the rat//  
Brit. J. Pharmacol.- 1985.- V.86.- P.663-670.

369. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. Models  
for the study of arrhythmias in myocardial ischemia and  
infarction: the use of the rat// J. Mol. Cell. Cardiol.-  
1987.- V.19.- N 4.- P.399-419.

370. David M., Moisand C. Meunier J.-C. [<sup>3</sup>H]Tyr-D-  
SerGly-Phe-Leu-Thr: A specific probe for the d-opiate  
receptor subtype in brain membranes// Eur. J. Pharmacol.-  
1982.- 78.- P.385-387.

371. Davis H., Hedersen R. Effects of conditional  
fear on responsiveness to pain: long-term retention and  
reversibility by naloxone// Behav. Neurosci.- 1985.-  
V.99.- N 2.- P.277-289.

372. Daugherty A., Mohamed O.Y., Woodward B. Effect  
of potassium on coronary artery ligation induced  
ventricular arrhythmias in the isolated rat heart.  
[Abstract]// J. Physiol.- 1981.- V.340.- P.66.

373. Dai S. The protection of ventricular arrhythmias  
in the guinea pig isolated heart using hypoxic perfusion  
fluids containing adrenaline// Clin. Exper. Pharmacol.  
Physiol.- 1982.- V.9.- N 1.- P.1-9.

374. Day S.M., Gu J., Polak J.M. Somatostatin in the human heart and comparison with guinea pig and rat heart// Brit. Heart J.- 1985.- V.53.- N 2.- P.153-157.

375. Deakin J., Dostrovsky J. Involvement of the periaqueductal gray matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathway in morphine analgesia: effects of lesion and 5-hydroxytryptamine depletion// Brit. J. Pharmacol.- 1978.- N 63.- P.159-165.

376. De Jonge A., Timmermans P.B., van Zwieten P.A. Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoreceptors in bradycardic effects of clonidine and analogues// Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.- 1981.- V.317.- P.8-12.

377. Delitala G., Grossman A., Besser G. Changes in pituitary hormone levels induced by met-enkephalin in man. The role of dopamine// Life Sci.- 1981.- V.29.- N 15.-P.1537-1544.

378. Delitala G., Devilla L., Musso N. On the role of dopamin receptors in the naloxon-induced hormonal changes in man// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1983.- V.56.- N 1.- P.181- 184.

379. Del Rio J., Naranjo I., Yang H. Substance P-induced release of met-enkephalin from striatal and periaqueductal gray slices// Brain Res.- 1983.- V.279.- N 1-2.- P.121-126.

380. Damiano B.P., Rosen M. Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarizations// Circulation.- 1984.- V.69.- P.1013-1025.

381. Demoulin A., Hazee-Hagelstein M., Legros J. Influence of beta-endorphin and enkephalins on pituitary

secretions in vitro// Hormon. Res.- 1980.- V.12.- N 4.- P.173- 190.

382. Demura R., Suda T., Wakabayashi I. Plasma pituitary hormone responses to the synthetic enkephalin analog (FK-33824) in normal subjects and patients with pituitary diseases// J. Clin. Endocrinol.- 1981.- V.52.- N 2.- P. 263- 266.

383. Dennis M., Seidah N., Chretien M. Regional heterogeneily in the processing of pro-opiomelanocortin in rat brain// Life Sci.- 1983.- V.33.- N 1.- P.49-52.

384. De Souza E., VanLoon G. A triphasic pattern of parallel secretion of beta-endorphin/beta-lipotropin and ACTH after adrenalectomy in rats// Amer. J. Physiol.- 1983. - V.245.- N 1.- P.E60-E66.

385. Desiderato O., McKinnon J., Hisson H. Development of gastric uicers in rats following stress termination// J. Comp. Physiol.- 1974.- V.87.- P.208-211.

386. Deyo S., Swift R., Miller R. Morphine and endorphins modulate dopamine turnover in rat median eminence// Proc. Nat. Acad. Sci USA.- 1979.- V.76.- P.3006-3009.

387. Di Giulio A., Yang H., Fratta W. Decreased content of immunoreactive enkephalin-like peptide in peripheral tissues of spontaneously hypertensive rats// Nature.- 1979.- V.278.- N 5705.- P.646-647.

388. Dhalla N.S., Balasubramanian Vol., Goldman J. Biochemical basis of heart function. Influence of isoproterenol on the noerepinephrine store in the rat heart// Canad. J. Physiol. Pharmacol.- 1971.- V.49.- P.302- 311.

389. Doda M., Gyorgy L. Dopaminergic inhibition of sympathetic activity in the cat// Pol. J. Pharmacol.-1985.- V.37.- P.397-404.

390. Donald R. Opioid pepties and hormonal secretion// Proc. Endocrinol. Soc. Austral.- 1983.- V.26.- N 1.- P.47/1- 47/3.

391. Dirksen R., Wood G., Nijhuis G. Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis// Lancet.- 1981.- N 14.- P.607-608.

392. Dukes I.D., Vaughan W.E.M. Electrophysiological effects of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist in rabbit sino-atrial node, cardiac Purkinje cells and papillary muscle// B. J. Pharmacol.- 1984.- V.83.- P.419-426.

393. Dupont A., Barden N., Cusan L. Beta-endorphin and met-enkephalin : their distribution, modulation by estrogens and haloperidol, and role in neuroendocrine control// Fed. Proc.- 1980.- V.39.- P.2544-2550.

394. Dupont M. Opioid receptors in bovine adrenal medulla// Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 1984.- V.62.- N 10.- P.1284-1291.

395. Dirksen R., Wood G., Nijhuis G. Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis// Lancet.- 1981.- N 14.- P.607-608.

396. Dyckner T. Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias// Acta Med. Scand.- 1980.- V.207.- P.59-66.

397. Dyckner T., Helmers C., Wester P.O. Cardiac dysarrhythmias in patients with acute myocardial infarction// Acta Med. Scand.- 1984.- V.216.- P.127-132.

398. Eiden L.D., Ruth J.A. Enkephalins modulate the responsiveness of rat atria in vitro to norepinephrine// Peptides.- 1982.- V.3.- P.271-281.

399. Eipper B., Mains R. Existence of a common precursor to ACTH and endorphin in the anterior and intermediate lobes of the rat pituitary// J. Supramol. Struct.- 1978.- V.8.- N 3. - P.247-262.

400. Eisenberg R. Effects of naloxone on plasma corticosterone in the opiate-naive rat// Life Sci.- 1980.- V.26.- N 12.- P.935-943.

401. Emi Q., Andace B., Pert C. Dynorphins: similar relative potencies on mu-, delta- and kappa-opiate receptors// Eur. J. Pharmacol.- 1981.- V.76.- P.467-468.

402. Ehlert F.J. Coupling of muscarinic receptors to adenylate cyclase in the rabbit myocardium: effects of receptor inactivation// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1987.- V.240. - N 1.- P.23-30.

403. Ehrenpreia S. D-phenylalanine and other enkephalinase inhibitors than therapeutic application// Subst. and Alcohol. Actions: Misuse, 1982.- V.3.- N 4.- P.3231-239.

404. Eldridge F., Millhorn D. Central regulation of respiration by endogenous neurotransmitters and neuromodulators// Ann. Rev. Physiol. California: Palo Alto, 1981.- P.121-135.

405. Endoh M., Blinks J.R. Regulation of the intracellular  $Ca^{++}$  transiet and  $Ca^{++}$ -sensitivity of myofibrils via a and b-adrenoceptors in the rabbit papillary muscle// Cell Calcium.- 1984.- V.5.- 301 Abstract.

406. Fabbri A., Fraioli F., Crucchi G. Intracerebroventricular injection of cerebrospinal fluid (CSF) from a patient with congenital indifference to pain induces analgesia in rats// *Experientia*.- 1984.- V.40.- N 12.- P.1365-1366.

407. Faccini E., Uzumaki H., Govoni S. Afferent fibers mediate the increase of met-enkephalin elicited in rat spinal chord by localised pain// *Pain*.- 1984.- V.18.- N 1.- P.25-31.

408. Faden A. Endogenous opioids: physiologic and pathophysiologic actions// *J. Amer. Osteopathol. Assoc.*- 1984.- V.84.- N 1.- P.129-134.

409. Faden A.I. Opiate antagonists in the treatment of stroke// *Stroke*.- 1984.- V.15.- N 3.- P.575-578.

410. Faden A.I., Jacobus T.P. Dynorphyn induces partially reversible paraplegia in the rat// *Eur. J. Pharmacol.*- 1983.- V.21.- P.321-324.

411. Fagbemi O., Lepran I., Parratt J.R. Naloxone inhibits earley arrhythmias resulting from coronary ligation// *Brit. J. Pharmacol.*- 1982.- V.76.- P.504-506.

412. Fagbemi O., Kane K.A., Lepran I. Antiarrhythmic actions of meptasinol, a partial agonist at opiate receptors, in acute myocardial ischemia// *Brit. J. Pharmacol.*- 1983.- V.78.- P.455-460.

413. Fantone J., Ward P. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions// *Amer. J. Pathol.*- 1982.- V.107.- P.397-418.

414. Faran J., Malcolm D., Mueller G. Dopaminergic inhibition of pituitary beta-endorphin-like

immunoreactivity secretion in the rat// Endocrinology.- 1982.- V.110.- N 2.- P.657-659.

415. Farber N.E., Gross G.J. Prostaglandin E-1 attenuates postischemic contractile dysfunction after brief coronary occlusion and reperfusion// Amer. Heart J.- 1989.- V.118.- N 1.- P.17-24.

415a. Feldberg W. и Paton W.D.M. в 1951 году. цит. по Kayaalp S.O., Kaymakcalan S. A comparative study of the effects of morphine in unanaesthetized and anaesthetized cats // Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy. 1966. Vol. 26, N 1.- P.196-204.

416. Feldberg W., Wei E. Central cardiovascular effects of enkephalins and C-fragment of lipotropin// J. Physiol. (London).- 1978.- V.280.- P.18P.

417. Ferdechini M., Leoncini R., Lotti M. Effect of naloxone on serum PRL, GH, FSH, TSH and cortisol levels in hyperprolactinemic and acromegalic patients// Acta endocrinol. - 1981.- V.97.- Suppl.243.- P.45-47.

418. Ferrari W. Behavioral evidence for an antagonism between ACTH and opioides for brain DA-mechanism modulation// Riv. Pharmacol. Therap.- 1981.- V.12.- N 2.- P.93-99.

419. Ferri S., Spampinato S., Arrigo R. Involvement of opioid peptidergic system in pituitary-adrenocortical functions// Progr. Psychoneuroendocrinol. Amsterdam e.a.: 1980.- P.109-114.

420. Ferrier G.R. Digitalis arrhythmias: Role of oscillatory afterpotentials.- Prog. Cardiovasc. Dis.- 1977.- V.19.- P.459-474.

421. Feuerstein G. The opioid system and central cardiovascular control: analysis controversions// Peptides.- 1985.- V. 6.- Suppl. 2.- P. 51-56.

422. Firemark H., Weitzman R. Effects of beta-endorphin, morphine and naloxone on arginin-vasopressin secretion and the electroencephalogram// Neuroscience.- 1979.- V.4.- N 12. - P.1895-1902.

423. Fisch C., Knoebel S.B., Feigenbom H. Potassium and the monophasic action potential, electrocardiogram conduction and arrhythmias// Prog. Cardivasc. Dis.- 1966.- V.8.- P.387- 418.

424. Fischmeister R, Hartzell H.C. Cyclic guanosine 3',5'- monophosphate regulates the calcium current in single cells from frog ventricle// J. Physiol. (London).- 1987.- V.387.- P.453-472.

425. Fleminger G., Lahm H., Udenfriend S. Changes in rat adrenal catecholamines and proenkephalin metabolism after denervation// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1984.- V.81.- N 11.- P.3587-3590.

426. Fournie-Zaluski M., Perdisot R., Gacel G. Inhibitory potency of various peptides on enkephalinase activity from mouse striatum// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1979.- V.91.- P.130-137.

427. Forsling M., Iversen L., Lightman S. Dopamin and enkephalin directly inhibit vasopressin release from the neurohypophysis// J. Physiol. (Gr. Brit.).- 1981.- V.319.- P.66-69.

428. Forster W., Beitz Y. Regulation of the prostacyclin synthetase activity by lipids// Pharmacol. Res. Commun.- 1987. - V.14.- P.227-240.

429. Frances M., Goldstein A. Degradation of dynorphin-(1-13) by membrane-bound rat brain enzymes// Neuropeptides.- 1982.- N 2.- P.185-196.

430. Fratta W., Rossetti Z., Poggioli R. Reciprocal antagonism between ACTH1-24 and beta-endorphin in rats// Neurosci. Lett.- 1981.- V.24.- N 1.- P.71-74.

431. Frey E. Effect of high doses fentanyl on myocardial infarction and cardiogenic shock in the dog// Resuscitation.- 1974.- V.3.- P.105-113.

432. Frey E., Avril G., Hartung E. Les effets antiarrythmiques des opiates// Cahiers d'anesthesiologie.- 1981.- T.29.- N 5.- P.591-598.

433. Friedman P.L., Stewart J.R., Wit A.L. Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs// Circul. Res.- 1973.- V.33.- P.612.

434. Friedman H., Jen M., Chang Y. Dynorphin: a possible modulatory peptide on morphine or beta-endorphin analgesia in mouse// Eur. J. Pharmacol.- 1981.- V.19.- P.357-360.

435. Frowein J., Petersen K. Receptors for polipeptide hormones: physiological and pathogenic significance// Dt. med. Woch. Schr.- 1976.- V.101.- P.623-626.

436. Fuder H. Opioid receptor mechanisms in the peripheral regulation of noradrenaline release on the heart// Regulatory roles of opioid peptides.- Weinheim, New York: VCH.- 1988.- P. 205-217.

437. Fuder H., Muller H. The efficacy of presynaptic receptoreffector coupling in the muscarinic inhibition of

norepinephrine release from rat hearts// Trends in Pharmacol. Sci.- 1986.- V.7,- Suppl.- P.91-92.

438. Furburg C.D., Byington R.P., Prineas J. Potassium beta <sub>2</sub>-receptor blockade and mortality (abstr.). The BHAT experience// Circulation.- 1964.- V.70.- Suppl II.- P.II-7.

439. Galbo H., Hummer S., Peterson I. Thyroid and testicular hormone responses to gradege and prolonged exercise in man// Eur. J. Appl. Physiol.- 1977.- V.36.- N 2.- P.101- 106.

440. Gang H., DiGiulio A., Fratta W. Enkephalin in bovine adrenal gland: multiple molecular forms of met-enkephalin immunoreactive peptides// Neuropharmacology.- 1980.- V.19.- N 2.- P.209-215.

441. Ganote C.E., Kaltenbach J.P. Oxygen-induced enzyme release: early events and a proposed mechanism// J. Molec. Cell. Cardiol.- 1979.- V.11.- P.389.

442. Gahhos F., Chiu R., Hinchey E. Endorphins in septic shock. Hemodynamic and endocrine effects of an opiate receptor antagonist and agonist// Arch. Surg.- 1982.- V.117.- N 8.- P.1053-1057.

443. Gacel G., Fournie-Zaluski M-C., Roques B.P. D-TyrSer-Gly-Phe-Leu-Thr, a highly preferential ligand for d-opiate receptors// FEBS Letters.- 1980.- V.118.- N 2.- P.245-

444. Genazzani A., Nappi G. Opiatergic mechanisms in analgesia induced by transcutaneous electrical nerve stimulation// Pain.- 1984.- V.19.- N 2.- P.70. 247.

445. Gentleman S., Parenti M., Neff N. Inhibition of dopamine-activated adenilate-cyclase and dopamine binding

by opiate receptors in rat striatum// Cell. and Mol. Neurobiol.- 1983.- V.3.- N 1.- P.17-26.

446. George S., Kertesz M. Dopamine receptors regulate met-enkephalin content in pituitary// Brain Res.- 1985.- V.334.- N 1.- P.187-189.

447. Gerner R., Catlin D., Gorelick D. Beta-endorphin: intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients// Arch. Gen. Psychiatry.- 1980.- V.37.- P. 642-650.

448. Gettes L.S., Surawicz B., Kim K.H. Role of myocardial  $K^+$  and  $Ca^{++}$  in initiation and inhibition of ventricular fibrillation// Am. J. Physiol.- 1966.- V.211.- P.699 - 702.

449. Gettes L.S., Surawicz B. Effects of low and high concentrations of potassium on simultaneously recorded Purkinje and ventricular action potential of the perfused pig moderator band// Circ. Res.- 1968.- V.23.- P.717-729.

450. Giagnoni G., Santagostono A., Senini R. Cold stress in the rat induced parallel changes in plasma and pituitary levels of endorphin and ACTH// Pharmacol. Res. Commun.- 1983.- V.15.- N 1.- P.15-21.

451. Gibson A., Hart S., Shabib A. Leucine-enkephalin and methionine-enkephalin produce opposing effects on plasma corticosterone levels in ether-stressed mice// Brit. J. Pharmacol.- 1980.- V.70.- P.509-511.

452. Gibson A., Ginsberg M., Hall M. The effects of opioid drugs and of lithium on steroidogenesis in rat adrenal cells suspensions// Brit. J. Pharmacol.- 1979.- V.65.- P. 235- 243.

453. Giedroc D., Keravis T., Staros J. Functional properties of covalent beta-endorphin peptide/calmodulin

complex. Chlorpromazine binding and phosphodiesterase activation// Biochemistry.- 1985.- V.24.- N 5.- P.1203-1211.

454. Giles T.D., Sander G.E. Comparative cardiovascular responses to intravenous capsaicin, phenyldiguanidine, veratrum alkaloids , and enkephalins in the conscious dog// J. Auton. Pharmacol.- 1985.- V.40.- P.711-714.

455. Gills R.A., Corr P.B., Pace D.G. Role of nervous system in experimentally induced arrhythmias// Cardiology.- 1976.- V.61.- N 1.- P.37-49.

456. Giles T.D., Sander G.E. Comparative cardiovascular responses to intravenous capsaicin, phenyldiguanidine, veratrum alkaloids , and enkephalins in the conscious dog// J. Auton. Pharmacol.- 1985.- V.40.- P.711-714.

457. Gintant G.A. Advances in cardiac cellular electrophysiology: Implications for automacity and therapeutics// Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.- 1988.- V.28.- P.61-81.

458. Given M.B., Sander G.E., Lowe R.F. N-Allylnormetazocine: hemodynamic actions and inhibition of leucine-enkephalin hemodynamic activity in conscious dogs// J. Pharmacol. Exp. Therap.- 1988.- V.247.- N 3.- P.850-856.

459. Glasel J., Bradbury W., Venn R. Opiate binding to subcellular fractions from guinea pig ileum// Life Sci.- 1984.- V.34.- N 4.- P.345-351.

460. Godin D., Campean N., Nadean R. Catecholamine release and ventricular arrhythmias durin coronary

occlusion and reperfusion in the dog// Can. J. Physiol. Pharmacol.- 1985.- V.63.- N 9.- P.1088-1095.

461. Golf S., Hanson V. Effects of beta blocking agents on the density of beta adrenoreceptors and adenylate cyclase response in human myocardium: intrinsic sympathomimetic activity favours receptor upregulation// Cardiovas. Res.-1986.- V.20.- P.637-644.

462. Goldberg N.D., Haddox M.K. Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation// Annual Review in Biochemistry.- Palo Alto: Annual Reviews inc., 1977.- V.46.- P.823-896.

463. Goldstein A., Tackibana S., Lowney L. Dynorphin(1-13), an extraordinary potent opioid peptide// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1979.- V.76.- P.6666-6670.

464. Goldstein A., Lowrey L., Pal B. Stereospecific and nonspecific interaction of the morphine cogener levorphanol in subcellular fractions of the mouse brain// Proc. Nat. Acad. Sci. SA.- 1971.- V.68.- P.1742-1745.

465. Goodman R., Snyder S., Kuhar M. Differentiation of delta- and mu-opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography// Proc. Nat. Acad. Sci USA.- 1980.- V.77.- P.6239-6243.

466. Goodman R.R., Ficker L.D., Snyder S.H. Enkephalins// Peptides.- New York: Academic Press, 1983.- P. 827-849.

467. Gordon N., Levine J. Physiological substrates of placebo analgesia// Psychopharmacol. Bull.- 1981.- V.17.- N 2. - P.76-77.

468. Gorne R., Oehme P., Pfister C. Morphologische Aspekte der Interaktion von Peptiden und biogenen Aminen im sympathischen Nervensystem, unter besonderer

Berücksichtigung des Nebennierenmarks// Biol. Rdsch.-  
1985.- Bd.23.- N 2.-P.107-117.

469. Gosselin R., Blankstein J., Dent D. etc. Effects of naloxone and an enkephalin analog on serum prolactin, cortosol and gonadotropins in the chimpanzee// Endocrinology.- 1983.- V.112.- N 6.- P.2168-2173.

470. Graffenried B., del Pozo E., Roubicek J. Effects of the synthetic enkephalin analogue FK-33824 in man// Nature.- 1978.- V.272.- N 5655.- P.729-730.

471. Green K., Vesterqist O., Rassmanis G. Henriksson P. Deficet prostacyclin formation after acute myocardial infarction// Lancet.- 1987.- V.1.- N 8540.- P.1037-1038.

472. Greenberg J., Kubota K., Ehrenpreis S. Bioassay of brain enkephalinases: inhibition by D-phenylalanine (DPA) and other substances producing analgesia in mice// Fed. Proc.- 1980.- N 39.- P.1806.

473. Greenberg J., Ellyin F., Pullen G. Methionineenkephalin and beta-endorphin levels in brain, pancreas and adrenals of db/db mice// Endocrinology.- 1985.- V.116.- N 1.- P. 328-331.

474. Greenberg M., Wong T., Tse S. A molluscan neuropeptide (FMRF-amide), a mammalian opioid peptide (met-enkephalin) and two of their mutual analogues: central effects influencing the cardiovascular system of the rat// Neurosci.Lett.- 1985.- Suppl.- N 20.- P.30.

475. Griffiths E., McDermott J. Biotransformation of neuropeptides// Neuroendocrinology.- 1984.- V.39.- N 6.- P.573 -581.

476. Grine P., Gianoulakis C., Sedan N. Biosynthesis of beta-endorphin from beta-lipotropin and a larger

molecular weight precursor in rat pars intermedia// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1978.- V.75.- N 10.- P.4719-4723.

477. Grossman A., Stubbs W., Gaillard R. Studies of the opiate control of prolactin, GH and TSH// Clin. Endocrinol.- 1981.- V.14.- N 4.- P.381-386.

478. Grossman A., Gaillard R., Cartney P. Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effect of stress and circadian rhythm// Clin. Endocrinol.-1982.- V.17.- N 3.- P.279 -286.

479. Grossman A., Besser G. Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism// Clin. Endocrinology.- 1982.- V.17. - N 3.- P.287-290.

480. Grossman A. Endorphins and exercise// Clin. Cardiol. - 1984.-V.7.- N 5.- P.255-260.

481. Grumbach L., Howard J.W., Merrill V.L. Factors related to the irritation ventricular fibrillation in the isolated heart. Effect of calcium and potassium// Circ. Res.- 1954.- N 2.- P.452-459.

482. Grumberg I., Kubota K., Ehrenpreis S. Bioassay of brain enkephalinases: inhibition by D-Phenylalanine (DPA) and other substances producing analgesia in mice// Fed. Proc.- 1980.- V.39.- P.1806.

483. Guillemin R., Ling N., Burgs R. Endorphines, peptides, d'origine hypothalamique et neurohypophysaire a activite morphinomimetique. Isolement structure moleculaire de betaendorphine// C.R. Acad. Sci. (P).- 1976.- N 283.- P.783-785.

484. Guillemin R., Vargo T., Rossier J. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland// Science.- 1977.- Vol.197.- P.1367- 1369.

485. Gullner H., Gill J. Beta-endorphin selectively stimulates aldosterone secretion in hypophysectomized, nephrectomized dogs// J. Clin. Invest.- 1983.- N 1.- P.124- 128.

486. Guyent P., Aghajanian G. Acethylcholine, substance P and met-enkephalin in the locus coeruleus : pharmacological evidence for independence sites of action// Eur. J. Pharmacol.- 1979.- N 53.- P.319-328.

487. Hackett D., Davies G., Maseri A. Effect of prostacyclin on coronary occlusion in acute myocardial infarction// Int. J. Cardiol.- 1989.- V.26.- N 1.- P.53-57.

488. Haigler H., Spring D. A comparison of the analgesics and behavioral effects of D-ala<sup>2</sup>met-enkephalinamide and morphine in the mesencephalic reticular formation of rats// Life Sci.- 1978.- V.23.- N 12.- P.1229-1240.

488a. Hamon M., Bourgoing S., Lebars D., Cesselin F. In vivo and in vitro release of central neurotransmitters in relation to pain and analgesia // Pain Modulation: Conf. Brain Stem Modulation of Spinal Nociception. Beaune, July 1987. Amsterdam, 1988. P.431-444.

489. Hammonds R., Ling N., Puett D. Interaction of tritiated beta-endorphin with rat brain membranes// Annal. Biochem.- 1981.- V.114.- N 1.- P.75-84.

490. Handa B.K., Lane A.C., Lord J.A.H. Analogues of bLPH 61-64 possessing selective agonist activity at m-opiate receptors// Eur. J. Pharmacol.- 1981.- V.706.- P.531-540.

491. Haracs J., Bloom A., Wang R. Effect of intraventricular brain beta-endorphin and morphine on the

release of pituitary beta-endorphin and ACTH// Fed. Proc.- 1980.- V.39.- N 3.- P.1804.

492. Harris A.S. Bisteni A., Russell R.A. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia// Potassium as a major excitant.- Science.- 1954.- V.119.- P.200-203.

493. Harrison L.A., Harrison L.H., Kent K.M. Enhancement of electrical stability of acutely ischemic myocardium by endorphonium// Circulation.- 1974.- V.50.- N 1.- P.99-102.

494. Hart S., Kitchen I. Potassium-stimulated depletion of enkephalin in rat hypothalamus and its alteration by adrenocorticotropin and corticosterone// Brit. J. Pharmacol.- 1980.- V.70.- P.79-80.

495. Hayashi M., Murata M., Saton M. Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter// Japan Heart J. - 1985.- V.26.- N 4.- P.585-591.

496. Hashimoto H., Kai I., Sakai K. Effects of aspirin, indomethacin, sulfinpiranzone and propranolol on the isoproterenol-induced myocardial necrosis// Prostaglandins and Thromboxanes. Proc. 3-rd Intern. Symp. on Prostaglandins and Thromboxanes in the Cardiovascular System. Halle. GDR. May 5-7, 1980.- Jena, 1981.- P.37-42.

497. Hazato T., Shimamura M., Katayama T. Enkephalin degrading enzymes in cerebrospinal fluid// Life Sci.- 1983.- V.33.- N 5.- P.433-448.

498. Hazum E., Chang K., Cuatrecasas P. Role of disulfide and sulfhydryl groups in clustering of enkephalin receptors in neuroblastoma cells// Nature.- 1979.- N 282.- P.626-628.

499. Hearse D.J., Baker J., Humphrey S. Verapamil and the calcium paradox// J. Molec. Cell. Cardiol.- 1980.- V.12.- N 8.- P.733-740.

500. Hearse D. The protection of the ischaemic myocardium: the state of the art in 1986// Metabolism, structure and function of cardiac cell: Abstracts III Symp. of Soviet section of International Soc. of Heart Research.- Baku, 1986.- P.31-32.

501. Hedberg A., Carisson E. Are heart rate and contractility controlled by different b-adrenoceptors. Catecholamines Basic and Clin. Front: Proc. 4th Int. Symp. Pacific Grove, California, 1978.- New York, 1979.- V.1.- P.459 -461.

502. Hedqvist P., Wennmalm A. Comparison of the effects of prostaglandin E-1, E-2 and F-2alpha on the sympathetically stimulated rabbit heart// Acta Physiol. Scand.- 1971.- V.83.- P.156-162.

503. Helle K. Pre- and postsynaptic effects of peptides in peripheral effector system// Acta neurol. Scand.- 1984.- V.69.- N 5.- P.334-336.

504. Henderson G. Effect, of normorphine and enkephalin on spontaneous potentials in the vas deferens// Eur. J. Pharmacol.- 1976.- V.19.- P.409-412.

505. Herbert E., Oates E., Martens G. Generation of diversity and evolution of opioid peptides// Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol.- New York: Cold Spring Harbor.- 1983.- V.48.- P.375-384.

506. Hermansen K. Enkephalins and the secretion of pancreatic somatostatin and insulin in the dog: studies in vitro// Endocrinology.- 1983.- V.113.- N 3.- P.1149 - 1154.

507. Herman A.G. Cardiovascular effects of prostacyclin// 5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions.- New York: Raven Press.- 1982.- P.95-105.

508. Hersh L. Reaction of opioid peptides with neutral endopeptidase ("enkephalinase")// J. Neurochem.- 1984.- V.43.- N 2.- P.487-493.

509. Hexum T., Russett L., Barron B. Extraction and partial characterization of enkephalin-like peptides from splanchnic nerve// J. Neurochem.- 1984.- V.43.- N 5.- P.1500- 1503.

510. Hexum T., Yang H., Costa E. Biochemical characterization of enkephalin-like immunoreactive peptides of adrenal glands// Life Sci.- 1980.- N 27.- P.1211-1216.

511. Hiller J., Pearson J., Simon E. Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in human brain: Predominance in the lymbic system// Res. Commun. Chem. Pharmacol.- 1973.- N 6.- P.1052-1062.

512. Hiller J., Simon E. Studies on opiate receptors in animal and human brain// Tissue responses to additive drugs.- New York: Spectium, 1976.- P.335-353.

513. Hitoshi S., Yuichi S., Yasufumi S. Pharmacokinetic study of exogenously administered beta-endorphin using a rapid radioreceptor assay in rats// Life Sci.- 1984.- V.35.- N 10.- P.1051-1059.

514. Hock C.E., Lloyd F.J., Costabile J. Evidence for the existence of beta-endorphin in the heart// Circulatory Shock.- 1989.- V.27.- N 4.- P.295. Abstracts.

515. Hokfelt T., Jonhansson O., Ljungdahl A. Peptidergic neurones// Nature.- 1980.- V.284.- P.515-521.

516. Hokfelt T., Ljungdahl A., Elde R. Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1977.- V.74.- P.3081-3085.

517. Holaday J., Wei E., Loh H. Endorphins may function in heart adaptation// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1978.- V.75.- N 6.- P.2923-2927.

518. Holaday J., Loh H. Endorphin-opiate interactions with neuroendocrine systems// Adv. Biochem. and Psychopharmacol.- 1979.- V.20.- P.227-257.

519. Holaday J.W. Cardiovascular effects of endogenous opiate system// Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.- 1983.- V.23.- P.541-594.

520. Holtt V., Tulunay C., Woo S. Opioid peptides derived from proenkephalin A but not that from proenkephalin B are substantial analgesic after administration into brain of mice// Europ. J. Pharmacol.- 1982.- V.85.- P.355-356.

521. Holtt V. Multiple endogenous opioid peptides// Trends. Neurosci.- 1983.- V.6.- N 1.- P.24-26.

522. Holtt V., Sanchez-Blazques P., Garson J. Multiple opioid ligands and receptors in the of control of nociception// Phil. Trans. Roy. Soc. (London).- 1985.- V.308.- P.1136.

523. Hong J., Gillan J., Yang H.-Y. Repeated electroconvulsive shocks and the brain content of endorphines// Brain Res.- - 1979.- V.177.- P.273-278.

524. Hope R.R., Williams D.O., El-Sherif N. The efficacy of of antiarrhythmic agents during acute

myocardial ischemia and the role of heart rate// Circulation.- 1974.- V.50.- N 3.- P.507-514.

525. Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction// Circulation.- 1992.- V.86.- P.774-779.

526. Horrobin D. Dopamine supersensitivity, endorphin excess and prostaglandin E1 deficiency: three aspects of the same schizophrenic elephant// Schizophr. Bull.- 1978.- N 4.- P.487-488.

527. Howlett T., Tomlin S., Ngahfoong L. Release of beta-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women : response to training// Brit. Med. J.- 1984.- V.28.- P.1950-1952.

528. Huang X.D., Lee A.Y.S., Wong T.M. Naloxone inhibits arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion in anaesthetized dogs// Br. J. Pharmacol.- 1986.- V.87.- P.475-477.

529. Huang X.D., Wong T.M. Cholera toxin enhances ischemia-induced arrhythmias in the isolated rat heart-involvement of guanine nucleotide binding protein (Gs)// Life Sci.- 1989.- V.45.- P.679-683.

530. Huang L.Y., Xu S.F., Wang Q,P. [Existence of phencyclidine receptor in guinea pig atria]// Sheng. Li. Hsueh. Pao.- 1990.- V.42.- N 1.- P.53-60

531. Hughes J., Smith T., Kosterlitz H. Identification of two regulated pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity// Nature.- 1975.- V.258.- P.577-579.

532. Huidobro-Toro J., Huidobro F., Croxatto R. Effect of beta-endorphin and D-ala2-enkephalinamide on

urine production and urinary electrolytes in the rat// Life Sci.- 1979.- V.24.- N 8.- P.697-703.

533. Hunt S., Emson P., Kelly J. The immunohistochemical localization of met-enkephalin within the rat spinal cord. light and electron-microscopic observations// Neurosci. Lett.- 1979.- N 13.- Suppl.- N 3.- P.200.

534. Illes P., North R. Opiates do not inhibit the spontaneous quantal release of noradrenaline// NaunynSchmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1981.- V.316.- P.61.

535. Illes P., Ramme D., Starke K. Presynaptic opioid delta-receptors in the rabbit mesenteric artery// J. Physiol.- 1986.- V.379.- P.217-228.

536. Illes P., Bettermann R, Ramme D. Sympathoinhibitory opioid receptors in the cardiovascular system// Brain Peptides and Catecholamines in Cardiovascular Regulation.- New York: Raven Press, 1987.- V.4.- P.169-184.

537. Imura H., Kato X., Ikeda M. Effect of adrenergic-bloking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin and blood fatty acid levels in man// J. Clin. Invest.- 1971.- V.50.- P.1069-1079.

538. Inoue D., Hachisu M., Pappano A.J. Acetylcholine increases  $K^+$  conductance in atrial but not in ventricular muscle during direct inhibition of  $Ca^{2+}$ -dependent action potential in chick heart// Circ. Res.-1983.- V.53.- P.158-167.

539. Ipp E., Dobbs R., Unger R. Morphin and betaendorphin influence the secretion of the endocrine pancreas// Nature.- 1978.- V.276.- P.190-191.

540. Ito T., Ogawa K., Enomoto I. Comparison of the effects of PgI-2 and PGE-1 on coronary and systemic hemodynamics and coronary arterial cyclic nucleotide levels in dogs// Advances in Prostaglandin and Thromboxane Res.- New York: Raven Press, 1980.- V.7.- P.641-646.

541. Iversen L. Function and distribution of peptides in the nervous system// Biochem. Soc. Trans.- 1985.- V.13.- N 1.- P.35-37.

542. Iversen L. Naloxone treatment in shock// Lancet.- 1981.- V.2.- P.456-457.

543. Izquierdo I., Carrasco M., Dias R. Effect of betaendorphin, met-, leu- and des-tyr-met-enkephalin on learned behaviors: one or more effects// Learning and memory drugs reinforces.- Amsterdam, 1982.- P. 83-95.

544. Jaffe B.M., Behrman H.R. Prostaglandins and prostaglandin metabolism// Methods of Hormone Radioimmunoassay.- New York, 1979.- P.19-42.

545. James R.G.G., Arnold J.M.O., Allen J.D. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation// Circulation.- 1977.-V.55.- N 2.- P.311-317.

546. January C.T., Fozzard H.A. Delayed after depolarizations in heart muscle: Mechanisms and relevance// Pharmacol. Rev.- 1988.- V.40.- P.219-227.

547. January C.T., Riddle J.M., Salata J.J. Model for early afterdepolarization: Induction with the Ca<sup>2+</sup> channel agonist Bay K 8644// Circ. Res.- 1988.- V.62.- P.563-571.

548. January C.T., Riddle J.M. Earley afterdepolarization: Mechanism of induction and block. A role for L-type  $Ca^{2+}$  current// Circ. Res.- 1989.- V.64.- P.977-990.

549. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction// Physiol. Rev.- 1989.- V.69.- N 4.- P.1049- 1169.

550. Jaszlits L, Kosa E., Tardos L. Cardiovascular effects of a potent opioid peptide, (D- Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup> )-Enkephalinamide// Arch. Int. de Pharmacodyn. et de Ther.- 1982.- V.260.- N 1.- P.91-102.

551. Jennings R.B., Reimer K.A., Steenbergen C.J. Control and manipulation of calcium movement// A biological counsil symp.- Ney York: Raven Press, 1985.- P.273-302.

551a. Jessel T.M. Substance P in the nervous system // Handbook of Psychopharmacology. Neuropeptides. Ed. L.L.Iversen, S.D.Iversen, S.H.Snyder. New York, London: Raven Press, 1983. Vol.16. P.1-105.

552b. Jessel T., Tsunoo A.W., Kanazawa I., Otsuka M. Substance P depletion in the dorsal horn of rat spinal cord after section of the perferal processes of primary sensory neurons // Brain Res. 1977. Vol.168. P.247-260.

552. Jin W.-Q., Tai K.K., Chan T.K.Y. Further characterization of [<sup>3</sup>H]U69593 binding sites in the rat heart// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1995.- V.27.- N 8.- P.1507- 1511.

553. Johansson G., Jonsson L., Lannek N. Severe stress-cardiopathy in pigs// Amer. Heart J.- 1974.- V.87.-N 4. - P.451-457.

554. Johnson G.S., Friedman R.M., Pastan I. Restoration of several morphological characteristics of normal fibroblasts in sarcoma cells treated with adenosine-3':5'-cyclic monophosphate and its derivatives// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1971.- V.68.- N 2.- P.425-429.

555. Johnson L.D., Hadden J.W. Cyclic GMP and lymphocyte proliferation: effects on DNA- dependent RNA polymerase I and II activities// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1975.- V.66.- N 4.- P.1498-1505.

556. Johnson R., Sar M., Strumpf W. Relationships between catecholaminergic and enkephalinergic systems demonstrated by a combined technique of formaldehyde-induced fluorescence and immunocytochemistry// Neurosci. Lett.- 1979.- N 14.- P.321- 326.

557. Jones D.N., Holtzman S.G. Long term kappa-opioid receptor blockade following nor-binaltorphimine// Eur. J. Pharmacol.- 1992.- V.215.- N 2-3.- P.345-348.

558. Joshimaso T., Nakao K., Ohtsuki H., Li C. Methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in human sympatho-adrenal system and pheochromocytoma// J. Clin. Invest.- 1982.- V.69.- P.643-650.

559. Jundra A., Kvetnansky R., Belova I.I. Effect of acute repeated immobilization stress on plasma renin activity, catecholamines and corticosteroids in Wistar and August rats// Catecholamines and Stress: Recent Advances Proc. 2-end Int. Symp. on Catecholamines and Stress, Czechoslovakia, September 12-16, 1979.- New York, Amsterdam, Oxford: Elsevier Notherland, 1980.- P.249-254.

560. Jezova D., Vigas M., Jurcovicova J. ACTH and cortocosterone response to naloxone and morphine in

normal, hypophysectomized and dexamethasone-treated rats// Life Sci.- 1982.- V.31.- N 4.- P.307-314.

561. Kafka H., Langevin L., Armstrong P.W. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction: influences on ventricular arrhythmia// Arch. Intern. Med.- 1987.- V.147.- P.465-469.

562. Kane K.A., McDonald F.M., Parratt J.R. Coronary artery ligation in anaesthetised rats as a model for the assessment of antidysrhythmic activity// Br. J. Pharmacol.- 1979.- V.66.- P.436P-437P.

563. Kane K.A., Morcillo E.J., Podger I.W. Coronary artery occlusion-induced arrhythmias in the anaesthetised rat and myocardial levels of cyclic AMP and cyclic GMP// Brit. J. Pharmacol.- 1984.- V.82.- Suppl.- P.322.

564. Kane K.A., Parrat J.R., Williams F.M. An investigation into the characteristics of reperfusion-induced arrhythmias in the anaesthetized rat and their susceptibility to antiarrhythmic agents// Br. J. Pharmacol.- 1984.- V.82.- P.349 -357.

565. Kangawa K., Matsuo H., Igarashi M. Alpha-neoendorphin: a "big" Leu-enkephalin with potent opiate activity from porcine hypothalamus// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1979.- V.86.- P.153-160.

566. Karmazy M., Dhalla N.S. Physiological and pathophysiological aspects of cardiac prostaglandins// Canad. J Physiol. and Pharmacol.- 1983.- V.61.- N 11.- P.1207-1225.

567. Kass R.S., Lederer W.J., Tsien R.W. Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophantidin in cardiac

Purkinje fibers// J. Physiol. (London).- 1978.- V.281.- P.187-208.

568. Kass R.S., Wiegers S.E. Ionic basis of concentration - related effects of noradrenaline on the action potential of cardiac Purkinje fibers// J. Physiol.- 1982.- V.322.- P.541- 558.

569. Kass R.S., Tsien R.W., Weingart R. Ionic basis of transient inward current induced by strophantidine in cardiac Purkinje fibers// J. Physiol. (London).- 1978.- V.281.- P.209- 226.

570. Kastin A., Schally A. Synthesis and opioid activities of stereoisomers and other D-aminoacid analogues of methionine-enkephalin// Biochem. and Biophys. Res. Comm.- 1976.- V.73.- P.632-638.

571. Kastin A., Olson R., Schally A. CNS effects of peripherally administered brain peptides// Life Sci.- 1979.- V.25.- P.401-414.

572. Katakami H., Kato Y., Matsuchita N. Involvement of alpha-adrenergic mechanisms in growth hormone release induced by opioid peptides in conscious rats// Neuroendocrinology.- 1981.- V.33.- N 3.- P.129-135.

573. Katz A., Messine F. Lipid membrane interactions and pathogenesis in ischemic damage in the myocardium// Circulat. Res.- 1981.- V.48.- N 1.- P.1-16.

574. Katz A. Cyclic adenosine monophosphate effects on the myocardium: a man who blows hot and cold with one breath// J. Amer. Coll. Cardiol.- 1983.- V.2.- P.143-150

575. Kawasaki K., Seki K., Miyazawa I. Effects of diltiazem and nitroglycerin on prostaglandin F-2alpha-induced periodic contractions of isolated human coronary arteries// Japan Circ. J.- 1985.- V.49.- N 2.- P.145-154.

576. Kee D., Wood J. Physiological neuroendocrinology of peptides, steroids and other hormones in cerebrospinal fluid// Progr. Neuropsychopharm. and Biol. Psych.- 1985.- V.9.- N 1.- P.55-72.

577. Keim K., Sigg E. Physiological and biochemical concomitants of restrain stress in rats// Pharmacol. Biochem. Behav.- 1976.- V.4.- N 3.- P.289-297.

578. Kem D., Feldman M., Starkweather G. Effect of human beta-endorphin on plasma aldosterone concentrations in normal human subjects// J. Clin. Endocrinol. and Metab.- 1985.- V.60.- N 3.- P.440-443.

579. Kent K.M., Smith E.R., Redwood D.R. Electrical stability of acutely ischemic myocardium// Circulation.- 1973.- V.49.- P.291-298.

580. Kerzner J., Wolf M., Kosowsky B.D. Ventricular ectopic rhythms following vagal stimulation in dogs with acute myocardial infarction// Circulation.- 1973.- V.47.- P.44-51.

581. Khan M.T., Malik K.U. Sympathetic nerve stimulation of the isolated rat heart: release of a prostaglandin-like substance and inhibitory effect on the output of [3H]-norepinephrine// Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.- New York: Raven Press, 1978.- P.1241-1243.

582. Kiang J., Wei E. Peripheral opioid receptors influencing heart rate in rats: evidence for endogenous tolerance// Regul. Peptides.- 1984.- V.8.- N 4.- P.297-303.

583. Kikuchi K., Tanaka M., Abe K. Rapid and specific radioimmunoassay for beta-endorphin and beta-lipotropin

in affinity -purified human plasma// J. Clin. Endocrinol. Metabol.- 1984.- V.59.- N 2.- P.287-292.

584. Kisin I., Markiewicz W., Birkhahn J. Effect of large dose of morphine on experimental myocardial ischemia in cats// Isr. J. Med. Sci.- 1979.- V.15.- P.588-591.

585. Klee W., Lampert A., Nierenberg M. Dual regulation of adenilate cyclase by endogenous opiate peptides// Opiates and endogenous opioid peptides.- Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1976.- P.153-160.

586. Klee W., Streaty R. Opioid-dependent dual regulation of adenilate cyclase in a cell-free system// Advances in Cyclic Nucleotide Research.- New York: Raven Press, 1981.- V.14.- P.629-635.

587. Kline N., Li C., Leman H. Beta-endorphin induced changes in schizophrenic and depress patients// Arch. Gen. Psychiat.- 1977.- V.34.- P.1111-1113.

588. Kline N., Lehmann H. Clinical observation with betaendorphin injections// Psychopharmacol. Bull.- 1978.- V.14.- P.12-18.

589. Kliene T., Klempel K., Funfgeld E. Methionine (met)- enkephalin and leucine(leu)-enkephalin in CSF of chronic schizophrenics: correlation with psychopathology// Proteides Biol. Fluids Proc. 32nd Collog.- Oxford, 1985.- P.175-178.

590. Kloner R.A., Fishbeim M.C., Cotran R.S. Effect of propranolol on microvascular injury after experimental coronary artery occlusion// Amer. J. Cardiol.- 1977.- V.39.- P.280. Abstracts.

591. Knepel W., Nutto D., Anhut H. Naloxone promotes stimulus evoked vasopressin in vivo// Europ. J. Pharmacol.- 1980.- N 65.- P.449-450.

592. Knepel W., Reimann W. Inhibition by morphine and beta-endorphin of vasopressin release evoked by electrical stimulation of the rat medial basal hypothalamus in vitro// Brain Res.- 1982.- V.238.- N 2.- P.484-488.

593. Koerner J., Terjung R. Effect of physical training on coronary collateral circulation in the rat// J. Appl. Physiol.- 1982.- V.52.- N 2.- P.376-387.

594. Kohama Y., Iwabuchi K., Shibahara T. Response of immunoreactive antiarrhythmic peptide (IR-APP) level, associated with experimental arrhythmia in rats// J. Pharmacobio-Dyn.- 1986.- V.9.- P.806-810.

595. Kolman B.S., Verrier R.L., Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle// Circulation.- 1975.- V.52.- P.578-585.

596. Kondo J., Iwatsubo K. Unspecific action of opiates on the acetylcholine release from striatal slices// J. Osaka Univ. Dental. Sch.- 1978.- V.18.- P.27-33.

597. Konturek S., Tasler J., Cieszkowsky M. Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs// Gastroenterology.- 1978.- V.74.- P.851-855.

598. Koreh K., Seligman M., Flamm E. Lipid antioxidant properties of naloxone in vitro// Biochem. and Biophys. Res. Comm.- 1982.- V.102.- N 4.- P.1317-1322.

599. Korteweg G., Boeles T., Tencate J. Influence of stimulation of some subcortical areas on electrocardiogram// J. Neurophysiol.- 1957.- V.20.- P.100-107.

600. Kojima K., Kilpatrick D., Stern A. Proenkephalin: a general pathway for enkephalin biosynthesis in animal tissues// Arch. Biochem. and Biophys.- 1982.- V.215.- N 2.- P.638-643.

601. Korf J., Bunney B.Sr., Aghajanian G.K. Noradrenergic neurons: morphine inhibition of spontaneous activity// Eur. J. Pharmacol.- 1974.- V.25.- P.165.

602. Kreicer J., Gajewski T., Moor B. Release of pro-opiomelanocortin-derived peptides from the pars intermedia and pars distalis of the rat pituitary. Effect of corticotropin-releasing factor and somatostatin// Neuroendocrinology.- 1985.- V.41.- N 5.- P.363-373.

603. Krumius S.A., Faden A.I., Feuerstein G. Opiate binding in rat hearts: modulation of binding after hemorrhagic shock// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1985.- V.127.- P.120-128.

604. Kvetnansky R., Weise Vol., Kopin I.J. Evaluation of adrenal tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine-N-Methyl transferase by repeated immobilization of rats// Endocrinology.- 1970.- V.87.- P.744-749.

605. Kvetnansky R., Mitro A., Palkovits M. Catecholamines in individual hypothalamic nuclei in stressed rats// Catecholamines and Stress. Proc. Int. Symp. on Catecholamines and Stress. Bratislava, July 27-30, 1975.- Oxford, New York: Pergamon Press, 1976.- P.39-50.

606. Kvetnansky R., Albrecht I., Torda T., Saleh N., Jahnjva E., Mikulaj L. Effect of stress on catecholamine synthesizing and degrading enzymes in control and spontaneously hypertensive rats// Catecholamines and Stress. Proc. Int. Symp. on Catecholamines and Stress, Bratislava, July 27- 30, 1975.- New York, Oxford: Pergamon Press, 1976.- P.237-249.

607. Kuhar M., Pert C., Snyder S. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain// Nature.- 1973.- V.245.- P.447-450.

608. Kumakura K., Karoum F., Guidotti A. Modulation of nicotinic receptors by opiate receptors agonists in cultured adrenal chromaffin cells// Nature.- 1980.- V.283.- P.489-492.

609. Lahti R.A., Mickelson M.M., McCall J.M. [<sup>3</sup>H]U-69593 a highly selective ligand for the opioid k - receptor// Eur. J. Pharmacol.- 1985.- V.109.- P.281-284.

610. La Gamma E., Alder J., Black I. Impulse activity differentially redulates (Leu)enkephalin and catecholamine characters in the adrenal medulla// Science.- 1984.- V.224.- N 4653.- P.1102-1104.

611. La Motte C., Pert C., Snyder S. Opiate receptor binding in primate spinal cord: Distribution and changes after dorsal root section// Brain Res.- 1976.- N 112.- P.407-412.

612. La Motte C., Snowman A., Pert C. Opiate receptor binding in rhesus monkey brain: association with limbic structures// Brain Res.- 1978.- V.155.- N 2.- P.374-379.

613. La Noue K.F., Watts J.A., Koch C.D. Adenine nucleotide transport during cardiac ischemia// Amer.J. Physiol.- 1981.- V.241.- P.H663-H671.

614. Lands W..E.M. The biosynthesis and metabolism of prostaglandins// Ann. Rev. Physiol.- 1979.- V.41.- P.633-652.

615. Lamberts S., Oosterom R., Verleun T. A met-enkephalin analog inhibits adrenocorticotropin secretion by cultured pituitary cells from a patient with Nelson's syndrome// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1981.- V.53.- N 6. P.1084-1087.

616. Lamberts S., Janssens E., Bons E. The met-enkephalin analog FK-33824 directly inhibits ACTH release by the rat pituitary gland in vitro// Life Sci.- 1983.- V.32.- N 11.- P.1167-1173.

617. Lang R.E., Herrman K., Dietz R. Evidence for the presence of enkephalins in the heart// Life Sci.- 1983.- V.32.- N 4.- P.399-406.

618. Lang T.W., Corday E., Lozano J.R. Dynamics of potassium flux in cardiac arrhythmias// Am. J. Cardiol.- 1972.- V.29.- P.199-207.

619. Larsson L., Childers S., Snyder S. Met- and leu-enkephalin immunoreactivity in separate neurons// Nature (London).- 1979.- V.282.- P.407-409.

620. Laycock J., Penn W., Shirley D. The role of vasopressin in blood pressure regulation immediately following acute haemorrhage in the rat// J. Physiol.- 1979.- V.269.- P.267-275.

621. Laubie M., Schmitt H. Indication for central vagal endorphinergic control of heart rate in dogs// Europ. J. Pharmacol.- 1981.- V.71.- N 4.- P.401-409.

622. Lautsiola K., Vuorinen P., Vapaatalo H. Effects of cysteine and nitroglycerin on bovine heart guanylate cyclase and on tissue cyclic GMP and lactate of rat

atria// Europ. J. Pharmacol.- 1983.- V.91.- N 2/3.- P. 301-304.

623. Lazza R., El-Sherif N., Scherlag B.J. Electrophysiological properties of canine Purkinje cell in one-day old myocardial infarction// Circul.Res.- 1973.- V.33.- P.722.

624. Leclerc L., Freminet A. Effet de l'entraînement physique sur la reponse metabolique a l'hypoxie du coeur isole de rat// J. Physiol. (Paris).- 1982.- V.77.- N 8.- P.905-910.

625. Le Moal M. Neuropeptides et comportements. Quelques reflexions methodologiques et critiques// Ann. Endocrinol.- 1985.- V.46.- N 1.- P.55-60.

626. Legou S., Tonon M., Leroux P. Immunological characterization of endorphins, adrenocorticotropin and melanotropins in frog hypothalamus// Gen and Comp. Endocrinol.- 1983.- V.51.- N 2.- P.246-254.

627. Le Moal M. Neuropeptides et comportements. Quelques reflexions methodologiques et critiques// Ann. Endocrinol.- 1985.- V.46.- N 1.- P.55-60.

628. Lee R., Sewell R., Spencer P. Antinociceptive activity of D-ala<sup>2</sup>,D-leu<sup>5</sup>-enkephalin (BW 180C) in the rat after modification to central 5-hydroxytryptamine function// Neuropharmacol.- 1979.- V.18.- P.711-717.

629. Lee A.Y.S., Wong T.M. Effects of dynorphin 1-13 on cardiac rhythm and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in the isolated perfused rat heart// Neuroscience Lett.- 1987.- V.80.- P.345-352.

630. Lee A.Y.S., Zhan C.Y., Wong T.M. Effects of beta-endorphin on the contraction and electrical activity

of the isolated perfused rat heart// Intern. J. Peptide and Protein Res.- 1984.- V.24.- P.525-528.

631. Lepran I., Nemezc G., Coltai M. Effect of linoleic acid rich diet on acute phase of coronary occlusion in conscious rats: influence of indometacine and aspirin// J. Cardiovasc Pharmacol.- 1981.- V.3.- N 4.- P.847-853.

632. Lepran I., Koltai M., Siegmund W., Szekeres L. Coronary artery ligation, early arrhythmias, and determination of the ischemic area in conscious rats// J. Pharm. Methods.- 1983.- V.9.- P.219-230.

633. Leslie F., Chavkin Ch., Cox B. Opioid binding properties of brain and peripheral tissues: evidence for heterogeneity in opioid ligand binding sites// J. Pharm. and Exp. Therap.- 1980.- V.214.- P.395-402.

634. Levy M.N. Role of calcium in arrhythmogenesis// Circulation.- 1989.- V.80.- N 6.- Suppl.IV.- P.23-30.

635. Lewis J.W., Tordoff M.G., Sherman J.E. Adrenal medullary enkephalin-like peptides may mediate opioid stress analgesia// Science.- 1982.- V.217.- P.557-559.

636. Lewis R., Stein S., Gerber L. High-molecular-weight opioid-containing proteins in the striatum// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1978.- V.75.- P.4021-4023.

637. Lewis S.E., Devous M.D., Corbett J.R. Measurement of infarct size in acute canine myocardial infarction by single photon emission computed tomography with technetium 99m pyrophosphate// Amer. J. Cardiol.- 1984.- V.54.- N 1.- P.193- 199.

638. Li C. Lipotropin - a new active peptide from pituitary glands// Nature.- 1964.- V.201.- P.924-925.

639. Li C., Tseng L., Yamashiro D. Beta-endorphin: complete primary structure is required for full analgesic activity// Biochem. and Biophys. Res. Comm.- 1978.- V.85.- N 2.- P.795-800.

640. Lim A., Oei T., Funder J. Prolonged foot-shock induced analgesia: glucocorticoids and non-pituitary opioids are involved// Neuroendocrinology.- 1983.- V.37.- N 1.-P.48- 51.

641. Lindstrom L., Widerlov E., Gunne L. Endorphins in human cerebrospinal fluid: clinical correlation to some psychotic states// Acta Psychiatr. Scand.- 1978.- V.57.- P.153 -160.

642. Ling N., Burgus R., Guillemin R. Isolation, primary structures and synthesis of alpha-endorphins and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamus-hypophysis origin with morphinomimetic activity// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1976.- V.73.- P.3308-3310.

643. Lis M., Lariviere N., Maurice G. Concomitant changes of ACTH, beta-endorphin and N-terminal portion of proopiomelanocortin in rats// Life Sci.- 1982.- V.30.- N 14.- P.1159-1164.

644. Lishmanov Yu., Maslov L., Maslova L. The influence of enkephalins on the degree of stressor and ischemic myocardial lesions// Metabolism, structure and function of cardiac cell: Abstracts III Symp. of Soviet section of international Soc. of heart research. Baku.- 1986.- P.65.

645. Liston D., Patey G., Rossier J. Processing of proenkephalin in tissue - specific// Science.- 1984.- V.225.- N 4663.- P.734-737.

646. Livett B., Day R., Elde R. etc. Co-storage enkephalins and adrenaline in the bovine adrenal medulla// Neuroscience.- 1982.- V.7.- N 5.- P.1323-1332.

647. Llorens-Cortes C., Schwartz J.C. Changes in turnover of cerebral monoamines following inhibition of enkephalin metabolism by thiorphan and bestatin// Eur. J. Pharmacol.- 1984.- V.104.- P.369-374.

648. Lombarde F., Verrier R., Lown B. Relationship between sympathetic neuronal activity, coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion// Amer. Heart J.- 1983.- V.105.- N 6. - P.958-965.

649. Lord J., Waterfield A., Huges J. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors// Nature.- 1977.- V.267.- P.495-499.

650. Loh H., Tsehng L., Wei E. Beta-endorphin is a potent analgesic agent// Proc. Natl. Acad. Sci.- 1976.- V.73.- P.2895 -2898.

651. Lowen B., DeSilva R.A., Lenson R. Role of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes// Am. J. Cardiol.- 1978.-V.41. - P.979-985.

652.Lown B., DeSilva R., Reich P. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death// Amer. J. Psychiatr.- 1980.- V.137.- N 11.- P.1325-1335.

653. Lubbe W.F., Bricknell O.L., Podzuweit T. Cyclic AMP as a determinator of vulnerability to ventricular fibrillation in the isolated rat heart// Cardiovasc.res.- 1976.- V.10. - P.697-702.

654. Lubbe W.F., Darries F.S., Opie L.H. Ventricular arrhythmias associated with coronary artery occlusion and

reperfusion in the isolated perfused rat heart: a model for assessment of antifibrillatory action of antiarrhythmic agents // Cardiovasc. Res.- 1978.- V.12.- P.212-220.

655. Lubbe W.F., Gilchrist A.I., Holland R.K. Adenine nucleotides and ventricular fibrillation// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1987.- V.19.- Suppl.- N 5.- P.23-33.

656. Luttinger D., Hernandez D., Nemeroff Ch. Peptides and nociception// Int. Rev. Neurobiol.- 1984.- V.25.- P.227- 241.

657. Lynch J.J., Rahwan R.G., Witiak D.T. Effect of 2-substituted 3-dimethylamino 5,6-methylenedioxy-indenes on calcium-induced arrhythmias// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1981. - V.3.- P.49-60.

658. MacLeod K.M., Diamond J. Effects of the cyclic GMP lowering agent LY83583 on the interaction of carbachol with forskolin in rabbit isolated cardiac preparations// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1986.- V.238.- P.313-318.

659. Madden J., Akil H., Patrick R. Stress-induced parallel changes in central opioid levels in pain responsiveness in the rat// Nature.- 1977.- V.265.- P.385-360.

660. Madison D.Vol., Nicoll R.A. Increases in potassium conductance. Common mechanisms of opiate action in neurons of the central nervous system// Neurotransmit. and Cortical Function from Mol. Mind: Symp., Montreal, July 21-23, 1986.- New York, 1988.- P.585- 592.

661. Magnan J., Paterson S., Kosterlitz H. The interaction of met5-enkephalin and leu5-enkephalin sequences, extended at the C-terminus, with the mu-,

delta- and kappa-binding sites in the guinea pig brain// Life Sci.- 1982.- V.13.- N 12-1 3.- P.1359-1361.

662. Majewski H., Rand M.J., Tung L.H. Activation of prejunctional beta-adrenoceptors in rat atria by adrenaline applied exogenously or released as a co-transmitter// Br. J. Pharmacol.- 1981.- V.73.- P.669

663. Malave A., Yim G.K.W. Increased contractility of rat ventricular strips exposed to phencyclidine, quinidine or 4-amino-pyridine// Fed. Proc.- 1981.- V.40.- P.298.

664. Malizia E., Andreucci G., Pzolucci D. Electroacupuncture and peripheral beta-endorphin and ACTH levels// Lancet.- 1979.- N 3.- P.535-536.

665. Malliani A., Schwartz P.J., Zanchitti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion// Am. J. Physiol.- 1969.- V.217.- P.703-709.

666. Manning A.S., Hearse D.J. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1984.- V.16.- P.497-518.

667. Marek J., Sramkova J., Sonka K. etc. Immunoreaktivni beta-endorphin v plazme za nekterych fyziologickych situaci a patologickich stavu// Cas. lek. cesk.- 1982.- V.121.- N 5.- P.140-145.

668. Markiewicz W., Finberg J.P.M., Lichting C. Morphine increases myocardial infarction size in rats// Anesth. Analg.- 1982.- V.61.- N 10.- P.843-846 .

669. Marmor A., Alpan G. Specificity of creatine kinase MB isoenzyme for myocardial injury// Clin. Chem.- 1978.- V.24.- N 12.- P.2208.

670. Martin W., Eades C., Thompson J. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent

and morphine-dependent chronic spinal dog// J. Pharm. Exp. Ther.- 1976.- V.197.- P.517-532.

671. Martin R., Voigt K. Enkephalins coexist with oxytocin and vasopressin in nerve terminals of rat neurohypophysis// Nature.- 1981.- V.189.- P.502-504.

672. Martin C.E., Bacino C.B., Papp N..L. Hypothermic elicited by intracerebral microinjection of neurotensin// Peptidess.- 1981.- V.1.- P.333-339.

673. Martinez T.T., Crampton J.M. Prostaglandins shown differences when tested against early against early ischemic dysrhythmias in rat// Life Sci.- 1981.- V.29.- N 14.- P.1449-1456.

674. Martinez J., Olson K., Hilston C. Opposite effects of met-enkephalin and leu-enkephalin on a discriminated shockescape task// Behav. Neurosci.- 1984.- V.98.- N 3.- P.487-495.

675. Marwaha J., Frank G. Candidate mechanisms for inhibition of neurotransmitter release by narcotic analgetics and endorphins// Drug. and Alcohol. Depend.- 1980.- V.5.- N 1. - P.69-80.

676. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The antiarrhythmic effect of D-Ala 2, Leu 5, Arg 6-enkephalin and its possible mechanism // Int. J. Cardiology.- 1993.- V.40.- P.89-94.

677. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischaemia complicated by ventricular fibrillation// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.- 1995.- V. 22.- P.812-816.

678. Mason J., Heber D. Endogenous opiate modulate insulin secretion in flushing noninsulin-dependent

diabetics// J. Clin. Endocrinol. and Metabol.- 1982.- V.54.- N 4.- P.693- 697.

679. Matsuki M., Nishida S., Kashiwa Y. Effect of dopamine on ACTH-induced glucocorticoid secretion in rat adrenal suspended cells// Hormone Metab. Res.- 1985.- V.17.- P.429-431.

680. May P., Mittler J., Ertel N. Enkephalins and pituitary hormone release modification of responsiveness to LHRH// Hormone Research .- 1979.- V.10.- P.57-63.

681. Mazeri A., L`Abbate A., Barddie G. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of preinfarction angina// New England J.Med.- 1978.- V.229.- P.1271.

682. Micevych P., Elde R. Relationship between enkephalinergic neurons and the vasopressin and oxiticin neuroendocrine system of the cat. Annual immunohistochemical study// J. Comp. Neurol.- 1980.- V.190.- P.135-146.

683. Michell R.H. Polyphosphoinositide breackdown as the initiating reaction in receptor-stimulated inositol phospholipid metabolism// Life Sci.- 1983.- V.32.- P.2083- 2085.

684. Millan M., Gramsch C., Przewlocki R. Lesions of the hypothalamic arcuate nucleus produce a temporary hyperalgesia and attenuate stress-evoked analgesia// Life Sci.- 1980.- V.27.- P.1513-1523.

685. Millan M., Emrich H. Endorphinergic system and the response to stress// Psychother. Psychosom.- 1981.- V.36.-P.43 - 56.

686. Millan M.J., Czlonkowski A., Lipkowski A. Kappa-opiod receptor-mediated antinociception in the rat. II.

Supraspinal in addition to spinal sites of action// J. Pharmac. Exp. Ther. - 1989.- V.251.- N 1.- P.342-350.

687. Millan M.J., Colpaert F.C. Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of kappa- but not mu-opioid receptors// Neuroscience.- 1991.- V.42.- N 2.- P.541-53

688. Millane T.A., Ward D.E., Camm A.J. Is hypomagnesemia arrhythmogenic?// Clin. Cardiol.- 1992.- V.15.- P.103-108.

689. Miller D.G., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats// Pharm. Biochem. Behav.- 1977.- V.7.- N 2.- P.139-145.

690. Miller R., Cuatrecasas P. Neurobiology of the enkephalins// Adv. Biochem. Psychopharm.- 1979.- V.20.- P.187- 225.

691. Miller R. The enkephalins// Handbook Psychopharmacology.- 1983.- V.16.- P.107-207.

692. Miller R.J., Chang K.-J., Cooper B. Radioimmunoassay and characterization of enkephalins in rat tissues// J. Biol. Chem.- 1978.- V.252.- N 2.- P.531-538.

693. Minneman K., Iversen L. Enkephalins and opiate narcotics increase cyclic GMP accumulation in slices of rat neostriatum// Opiates and endogenous opioid peptides.- Elsevier North-Holland: Biomedical, 1976.- P.137.

694. Mitznegg P., Sprugel W. Influence of enkephalin on K<sup>+</sup>-evoked efflux of putative neurotransmitters in rat brain Selective inhibition of acetylcholine and dopamine

release// Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1977.- V.299.- P.163 -165.

695. Moens W., Vokaer A., Kram R. Cyclic AMP and cyclic GMP concentration in serum- and density restricted fibroblast cultures// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1975.- V.72.- N 3.- P.1063-1067.

696. Molinaroli P., Ruggerini R., Romagna R. Antiarrhythmic action of fentanyl and droperidol// Miner. Anesthesiol.- 1967.- V.33.- P.403-407.

697. Moncada S., Vane J.R. Prostacyclin in the cardiovascular system// Advances in Prostacyclin and Thromboxane Research.- New York: Raven Press, 1980.- V.6.- P.43-59.

698. Moritz A.R., Zamcheck N. Sudden and unexpected death of young soldiers// Arch. Path.- 1946.- V.42.- N 5.-P.459-494.

699. Moroni F., Cheney D., Costa E. Inhibition of acetylcholine turnover in rat hippocampus by intraseptal injections of beta-endorphin and morphine// Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1977.- V.299.- P.149-153.

700. Moroni F., Peralta E., Cheney D. On the regulation of gamma-aminobutyric acid neurons in caudatus, pallidus and nigra: effects of opioids and dopamine agonists// J. Pharmacol. Expt. Therap.- 1979.- V.208.- P.190-194.

701. Morley J., Baranetsky N., Wingert T. Endocrine effects of naloxone-induced opiate receptor blockade// J. Clin. Endocrinol. and Metabol.- 1980.- V.50.- N 2.- P.251-257.

702. Moss I., Friedman E. Beta-endorphin: effect on respiratory regulation// Life Sci.- 1978.- V.23.- N 12.- P.1271-1276.

703. Myers R.W., Pearlman A.S., Hyman R.M. Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia// Circulation.- 1974.- N 5.- P.943-947.

704. Mullane R. Read N., Salmon J., Moncade S. Role of leukocytes in acute myocaedial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1984.- V.228.- N 2.- P.510 -522.

705. Mukherjee B., Chattarjee A., Bhatia G. Effect of epinephrine and norepinephrine on immunoreactive insulin secretion from isolated islets of Langerhans// Biochem. Pharm.- 1985.- V.34.- N 7.- P.985-987.

706. Munoz F., Fearon Z. Opioids/opiates analgesic response modified by calcium// Life Sci.- 1982.- V.31.- N 12- 13.- P.1237-1240.

707. Mursch T., Moore R., Zelis R. Benefical effects of exercise training in the rat model of chronic heart failure// Circulation.- 1985.- V.72.- P.999.

708. Muscholl E. Peripheral muscarinic control of norepinephrine release in the cardiovascular system// Am. J. Physiol.- 1980.- V.239.- P.H713-H720.

709. Naranjo J., Del Rio J. Differential effects of D-ala2-analogues of enkephalins on substance P-induced analgesia in rodents// Europ. J. Pharmacol.- 1982.- V.82.- N 3 -4.- P.213-216.

710. Nedopil N., Ruther E. Effects of the synthetic analogue of methionine-enkephalin FK-33824 on psychotic

symptoms// Pharmacopsychiatr. Neuropsychopharmacol.-  
1979.- N 12.- P.277-282.

711. Nemeroff C.B., Osbahr A.J., Manberg P.J. Alternations in nociception and body temperature after intracisternally administration neurotensin, beta-endorphin, other endogenous peptides// Proc. National Acad. Sci. USA.- 1979.- V.76.- P.5368- 5371.

712. Nemeroff C.B., Luttinger D., Prange A.J. Neurotensin and bombesin// Handbook of Psychopharmacology, Neuropeptides.- New York, London: Plenum Press, 1983.- P.363- 466.

713. Nerhoeven W., Westenberg H., Gerritsen T. Des-Tyrosine1-gamma-endorphin in schizophrenia: clinical, biochemical and hormonal aspects// Psychiatry Res.- 1981.-N 5. - P.293-298.

714. Nicoloff J., Fisher D., Appleman M. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man// J. Clin. Invest.- 1970.- V.49.- P.1922-1929

715. Nieber K., Oehme P. Stress und endogenes opioidsystem// Innere Medizin.- 1985.- N 5.- P.133-136.

716. Noakes T., Higginson L., Opie L. Physical training increases ventricular fibrillation thresholds of isolated rat hearts during normoxia, hypoxia and regional ischemia// Circulation.- 1983.- V.67.- N 1.- P.24- 30.

717. Noble F., Coric P., Fournie-Zaluski M.-C. Lack of physical dependence in mice after repeated systemic administration of the mixed inhibitor prodrug of enkephalindegrading enzymes, RB101// Eur. J. Pharmacol.- 1992.- V.223. - N 1.- P.91-96.

718. Nordrehaug J.E. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with an

acute myocardial infarction// Acta Med. Scand.- 1981.- V.647.- Suppl.- P.101- 107.

719. Nordrehaug J.E. Von der Lippe G. Hypokaliemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction// Br. Heart J.- 1983.- V.50.- P.525-529.

720. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., Von der Lippe G. Effect of timolol on changes in serum potassium concentration during acute myocardial infarction// Br. Heart J.- 1985.- V.53.- P.388-393.

721. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., Von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction// Circulation.- 1985.- V.71.- P.645-649.

722. Norris R.M., Brown M.A., Clarke E.D. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol// Lancet.- 1984.- V.2.- P.883-886.

723. North R., Williams J. How do opiates inhibit neurotransmitter release// Trends. Neurosci.- 1983.- V.6.-N 8. - P.337.

724. Northover B.J. A comparison of the electrophysiologic actions of phentolamine with those of some other antiarrhythmic drugs on tissues isolated from the rat heart// Br. J. Pharmacol.- 1983.- V.80.- P.85-93.

725. Nyberg F., Wahlstrom A., Terenius L. Endorphins: a growing family of peptides with opiate activity// Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem.- 1982.- V.363.- N 9.- P.942-943.

726. O'Keefe R., Sharman D., Vogt M. Effect of drugs used in psychoses on cerebral dopamine metabolism// Brit. J. Pharmacol.- 1970.- N 38.- P.287-304.

727. Olson R., Kastin A., Olson G. Behavioral effects after systemic injection of opiate peptides// Psychoneuroendocrinology.- 1980.- N 5.- P.47-52.

728. Olson G.A., Olson R.D., Kastin A.J. Endogenous opiates :1985.// Peptides.- 1986.- V.7.- N 5.- P.907-933.

729. Opie L.H., Muller C., Nathan D. Evidence for role of cyclic AMP as second messenger of arrhythmogenic effects of beta-stimulation// Advances in Cyclic Nucleotide Research.- New York: Raven Press, 1980.- V.12.- P.63-69.

730. Opioid peptides and hormonal secretion// Proc. Endocrinol. Soc. Austral.- 1983.- V.26.- N 1.- P.47/1-47/3.

731. Osnes J.-B., Skomedal T., Oye I. On the role of cyclic nucleotides in the heart muscle contraction and relaxation// Progr. Pharmacol.- 1980.- V.4.- P.47-62.

732. Orth D.N., Tanaka K., Nicholson W.E. Melanocyte-stimulating hormones (MSH's) and lipotropic hormones (LPH's)// Methods of Hormone Radioimmunoassay.- New York, 1979.- P.285-313.

733. Otoni H., Engelman R.M., Rosou J.A. Enhanced prostaglandin synthesis due to phospholipid breakdown in ischemic-reperfusion myocardium// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1986.- V.18.- N 9.- P.953-961.

734. Quirion R., Chicheportiche R., Contreras P.C. Classification and nomenclature of phencyclidine and sigma receptor sites// Trends Neurosci.- 1987.- V.10.- N 11.- P.444- 446.

735. Oyama T., Yamaya R., Jin T. Effect of exogenous beta-endorphin on anterior pituitary hormone secretion in man// Acta endocrinol.- 1982.- V.99.- N 1.- P.9-13.

736. Paoletti R., Maderna P., Tremoli E. Pathological significance of the thromboxane - prostacyclin hypothesis// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1985.- V.7.- Suppl.3.- P.S179- S185.

737. Pantely G., Landley H., Anselone G. Vasopressin-induced coronary constriction at low perfusion pressures// Cardiovascular. Res.- 1985.- V.19.- N 7.- P.433-441.

738. Pardridge W. Transport of nutrients and hormones through the blood-brain barrier// Diabetologia.- 1981.- V.20.- N 3.- P.246-254.

739. Pardridge W., Mietus L. Enkephalin and bloodbrain barrier: studies of binding and degradation in isolated brain microvessels// Endocrinology.- 1981.- V.109.- N 4.- P.1138-1143.

740. Parenti M., Tirone F., Oligiati Vol. Presence of opiate receptors on striatal serotonergic nerve terminals// Brain Res.- 1983.- V.280.- N 2.- P.317-322.

741. Pasternak G., Chilers S., Snyder S. Naloxazone, a long-action opiate antagonist: effects on analgesia in intact animals and opiate receptor binding in vitro// J. Pharmacol. and Exp. Ther.- 1980.- V.214.- N 3.- P.455-462.

742. Pasi A., Kulling P., Voellmy D. Beta-endorphin in the brain stem and the cerebellum of the human infant: regional levels` profile assessed with immunoaffinity chromatography// Physiol. and Behav.- 1989.- V.46.- N 1.- P.13-16.

743. Pasternak G., Snyder S. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain// Nature.- 1975.- N 253.- P.563-565.

744. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.- New York: Academic Press, 1982.- 200 p.

745. Pearse A. Peptides in brain and intestine// Nature.- 1976.- N 262.- P.92-94.

746. Penalva A., Villanueva L., Casanueva F. Cholinergic and histaminergic involment in the growth hormone releasing effects of an enkephalin analog FK-33824 in man// Psychopharmacology.- 1983.- V.80.- N 2.- P.120-124.

747. Pert C., Snyder S. Opiate receptor: demonstrotion in nervous tissue// Science.- 1973.- N 179.- P.1011-1014.

748. Pert C., Snyder S. Opiate receptor binding of agonists and antagonists affected differentially by sodium// Mol. Pharmacol.- 1974.- N 10.- P.868-879.

749. Pert C., Aposhian D., Snyder S. Phylogenetic distribution of opiate receptor binding// Brain Res.- 1974.- N 75.- P.356-362.

750. Petroglia F., Facchinetti F., Martignoni E. Serotoninergetic agonists increase plasma levels of beta-endorphin and beta-lipotropin in humans// J. Clin. Endocrinol. Metabol.- 1984.- V.59.- N 6.- P.1138 -1142.

751. Pfeiffer A., Fluerstein G., Faden A. Evidence for an involvement of mu- but not delta- or kappa-opiate receptors in sympathetically and parasympathetically mediated cardiovascular responses to opiates upon anterior hypothalamic injection// Life Sci.- 1982.- V.31.- N 12-13.- P.1279-1282.

752. Pfeiffer A., Herz A. Enchancement of delta- but not mu-opiate agonist binding by calcium// Naunyn-

Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1982.- V.319.- N 2.- P.147-153.

753. Pfeiffer A., Feuerstein G., Zerbe R.L. Mu-receptors mediate opioid cardiovascular effects at anterior hypothalamic sites through sympath-adrenomedullary and parasympathetic pathways// Endocrinology.- 1983.- V.113.- N 3.- P.929- 938.

754. Pitmann Q.J., Hatton J.D., Bloom F.E. Morphine and opioid peptides reduced paraventricular neuronal activity: studies on the slice preparation// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1980.- V.77.- P.5527-5531.

755. Plazer Z. Lipoperoxydationssysteme im biologischen Material. Bestimmung der Lipoperoxydation im Säugetierorganismus // Die Nahrung.- 1968.- Bd.12.- S.679-684.

756. Plazer Z., Kuzela L. In vivo Lipoperoxydation in der Leber nach partieller Hepatektomie // Acta biol. med. germ.- 1968.- Bd.21.- S.121-124.

757. Podrid P.J. Potassium and ventricular arrhythmias// Amer. J. Cardiol.- 1990.- V.65.- P.33E-44E.

758. Podzuweit T., Louw G., Shaley B. Catecholamine /cyclic AMP/ Ca<sup>2+</sup>-induced arrhythmias in the healthy pig heart// Advances in Myocardiology.- Baltimore: Univ. Park Press, 1980.- V.2.- P.133-143.

759. Podzuweit T., Opie L.H., Lubbe W.F. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and antiarrhythmic drugs// Lancet.- 1976.- V.1.- P.341-342.

760. Pollard H., Llorens C., Schwartz J. Localization of opiate receptors and enkephalins in the rat striatum in relationship with the nigrostriatal dopaminergic

system: lesion studies// Brain Res.- 1978.- V.151.- N 2.- P.392-398.

761. Portnow J. Chronic pain: an addiction// Med. Hypothesis.- 1984.- V.15.- N 1.- P.95-99.

762. Portoghese P.S., Lipkowski A.W., Takemori A.E. Binaltorphimine and norbinaltorphimine, potent and selective k-opioid receptor antagonists// Life Sci.- 1987.- V.40.- P.1287-1291.

763. Portoghese P.S., Sultana M., Takemori A.E. Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide d-opioid receptor antagonist// Eur. J. Pharmacol.- 1988.- V.146.- P.185-186.

764. Plotnikoff N., Miller G. Enkephalins as immunomodulators// Int. J. Immunopharm.- 1983.- V.5.- N 5.- P.437- 441.

765. Pert C., Bowie D., Fong B. Synthetic analogues of met-enkephalin which resist enzymatic destruction// Opiate and Endogenous Opioid.- Amsterdam, 1976.- P.79-86.

766. Pollard H., Llorens C., Schwartz J. Localization of opiate receptors and enkephalins in the rat striatum in relationship with the nigrostriatal dopaminergic system: lesion studies// Brain Res.- 1978.- V.151.- N 2.- P.392-398.

767. Pomerantz B., Cheng R., Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioural responses to noxious stimuli// Pituitary is implicated Exp. Neurol.- 1977.- N 54.- P.172-178.

768. Porte D., Robertson R. Control of insulin secretion by catecholamines, stress and sympathetic nervous system// Fed. Proc.- 1973.- N 32.- P.1792-1796.

769. Prange J.A. Involvement of dopamine in stress gastriculceration// Dig. Dis. Sci.- 1985.- V.30.- P.380.

770. Prinstone B., Berelowitz M., Kranold D. Somatostatin-like immunoreactivity (SRIF-LI) in human and rat serum// Metabolism.- 1978.- V.27.- N 9.- Suppl.1.- P.1145- 1149.

771. Przewlocki R., Millan M., Gramsch Ch. The influence of selective adeno- and neurointermedio-hypophysectomy upon brain levels of beta-endorphin and their response to stress in rats// Brain Res.- 1982.- N 242.- P.107-117.

772. Przewlocki R., Gramsch Ch., Pasi A. Characterization and localization of immunoreactive dynorphin, alpha-neo-endorphin, met-enkephalin and substance P in human spinal cord// Brain Res.- 1983.- N 280.- P.95-103.

773. Przewlocki R., Shearman G., Herz A. Mixed opioid/nonopioid effects of dynorphin and dynorphin-related peptides after their intrathecal injections in rats// Neuropeptides.- 1983.- N 3.- P.233-240.

774. Przewlocki R., Stala L., Greczek A. Analgesic effects of mu-, delta- and kappa-opiate agonists and particular dynorphin at the spinal level// Life Sci.- 1983.- N 33.- Suppl.1.- P.649-652.

775. Puig M., Gascon P., Graviso G. Endogenous opiate receptor ligand: Electrically induced release in the guinea-pig ileum// Science.- 1977.- N 195.- P.419-420.

776. Pugsley M.K., Penz W.P., Walker M.J.A. Antiarrhythmic effects of U-50,488H in rats subject to coronary artery occlusion// Eur. J. Pharmacol.- 1992.- V.212.- P.15-19.

777. Ruiz-Gayo M., Delay-Goyet P., Durieux C. Investigation of opioid and cholecystokinin central receptors after peripheral injection of selective and enzyme-resistant peptides// J. Controlled Release.- 1990.- V.13.- P.147-155.

778. Quirion R., Regoli D., Riouse F. An analysis of the negative inotropic action of somatostatin// Brit. J. Pharmacol.- 1979.- V.66.- P.251-257.

779. Rabkin S.W., Redston M. The effect inhibitors of endogenous opioid degradation, bacitracin, bestatin, captopril, and D-phenylalanine, on digoxin-induced arrhythmias in guinea pigs// Canad. J. Physiol. and Pharmacol.- 1989.- V.67.- N 8.- P.857- 863.

780. Rabinowe S., Taylor T., Dluhy R. Beta-endorphin stimulates plasma renin and aldosterone release in normal human subjects// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1985.- V.60.- N 3. - P.485-489.

781. Rabinowitz S.H., Verrier R.L., Lown B. Muscarinic effect of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole (RE) threshold// Circulation.- 1976.- V.53.- N 4.- P.622-627.

782. Rabkin S.W. Dynorphin A (1-13) in the brain suppresses epinephrine-induced ventricular premature complexes and ventricular tachyarrhythmias// Regulatory Peptides.- 1992.- V.41.- P.95-107.

783. Raiz K., Glaz E., Kiss R. Adrenal cortex - a newly recognized peripheral site of action of enkephalins// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1980.- N 97.- P.1346-1353.

784. Randall W.C., Pace J.B., Wechsler J.S. Cardiac responses to separate stimulation of sympathetic and

parasympathetic components of the vagosympathetic trunk in the dog// *Cardiologia*.- 1969.- V.54.- P.104-110.

785. Ranta T., Mannisto P., Tuomisto J. Evidence for dopaminergic control of thyrotropin secretion in the rat// *Endocrinology*.- 1977.- V.72.- P.329-335.

786. Rector W.G., De Wood M.A., Williams R.V. Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction// *Am. J. Med. Sci.*- 1981.- V.281.- P.25-29.

787. Reid R., Yen S. Beta-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans// *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*- 1981.- V.52.- N 3.- P.592-594.

788. Reimer K.A., Rasmussen M.M., Jennings R.B. Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs// *Circulat. Res.*- 1973.- V.33.- N 3.- P.353- 363.

789. Reina R., Costa G., Scoto G. Increase of plasma ACTH in the rat following the administration of D-met<sup>2</sup>-pro<sup>5</sup>-enkephalinamide// *Pharmacol. Res. Commun.*- 1980.- Vol.12.- N 5.- P.479-482.

790. Reichbach D., Benditt E.P. Catecholamines and cardiomyopathy: the pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration// *Human Pathol.*- 1970.- V.1.- P.125- 134.

791. Rivier C., Brownstein M., Spiess J . In vivo corticotropin-releasing factor induced secretion of adrenocorticotropin, beta-endorphin and corticosterone// *Endocrinology*.- 1982.- N 110.- P.272.

792. Roemer D., Buescher H., Hill R. A synthetic enkephalin with prolonged parenteral and oral analgesic activity// *Nature*.- 1977.- N 268.- P.547-549.

793. Roques B.P., Noble F., Dauge V. Neural endopeptidase 24.11: Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology// Pharmacol. Rev.-1993.- V.45.- N 1.- P.87- 146.

794. Rose C., Dubrasgue P., Chariot J., Vaille C. Central inhibition of basal pancreatic and gastric secretion by beta-endorphin in rats// Gastroenterology.-1980.- N 79.- P.59-664.

795. Rosenbaum J., Sadee W. Demonstration of opiate receptor subtypes in vivo// Life Sci.- 1982.- V.13.- N 12-13.- P.1299-1301.

796. Rosenfeld J., Stocco S. Differential effects of systemic versus intracranial injection of opiates on central, orofacial temps// Pain.- 1980.- V.9.- N.3.- P.307-318.

797. Rossier J., Vargo T., Minick S. Regional dissociation of beta-endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.-1977.- V.74.- P.5162-5165.

798. Rossier J., Chapouthier G. Enkephalines et endorphines// Recherche.- 1982.- V.13.- N 138.- P.1296-1306.

799. Rossier J., Battenberg E., Pittman O. Hypothalamic enkephalin neurons may regulate the neurohypophysis// Nature.- 1979.- N 277.- P.653-655.

800. Rothman R.B., Bykov V., Xue B.G. Interaction of opioid peptides and other drugs with multiple kappa receptors in rat and human brain. Evidence for species differences// Peptides.- 1992.- V.13.- N 5.- P.977-987.

801. Roti E., Uberti E., Salvadori S. Dermorphin, a new opioid peptide, stimulates thyrotropin secretion in

normal subjects// J. Endocrinol. Invest.- 1984.- V.7.- N 3.- P.211- 214.

802. Roth J. Target cells receptors for peptide hormones: biologically relevany regulatory mechanism// Gastroenterology.- 1977.- N 72.- P.823.

803. Roth K., Mefford J., Barchas J. Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin: differential effect of acute and chronic stress on regional brain amines// Brain Res.- 1982.- V.239.- N 2.- P.417-424.

804. Rotsztein M., Drouva S., Pattou E. Met-enkephalin inhibits in vitro dopamine induced LHRH release from mediobasal hypothalamus of male rats// Nature.- 1978.- V.174.- P.281-282.

805. Ruiz-Gayo M., Baamonde A., Turcaud S. In vivo occupation of mouse brain opioid receptors by endogenous enkephalins: blockade of enkephalin degrading enzymes by RB 101 inhibits [<sup>3</sup>H]diprenorphine binding// Brain Res.- 1992.- V.571.- P.306-312.

806. Rurak D. Plasma vasopressin levels during hypoxaemia and the cardiovascular effects of exogenous vasopressin in foetal and adult sheep// J. Physiol.- 1978.- V.227.- P.341- 357.

807. Russell J., Mitchell D., Misey P. The role of betaendorphins and catecholestrogens on the hypothalamic-pituitary axis in female athletes// Fertil and Steril.- 1984.- V.42.- N 5-6.- P.690-695.

808. Ruth J.A., Eiden L.E. Leucine-enkephalin modulation of catecholamine positive chronotropy in rat atria is receptorspecific and calcium-dependent// Neuropeptides.- 1984.- V.4.- P.101-108.

809. Saez J., Morera A., Dazord A. Mediators of the effects of ACTH on adrenal cells// Advances in Cyclic Nucleotide Res. N.Y.: Raven Press, 1981.- N 14.- P.563-579.

810. Saiani L., Guidotti A. Opiate receptor-mediated inhibition of catecholamine release in primary cultures of bovine adrenal chromaffin cells// J. Neurochem.- 1982.- V.39.- N 6.- P.1669-1676.

811. Salvadori S., Marastoni M., Tomatis R. Opioid peptides structure-activity relationships in dermorphin tetrapeptides// Farmaco. Ed. Sci.- 1982.- V.37.- N 8.- P.514- 518.

812. Saini Vol., Carr D.Vol., Hagestad E.L. Antifibrillatory action of the nariotic agonist fentanyl// Amer. Heart J.- 1988.- V.115.- N 3.- P.598-605.

813. Sakurada S., Sakurada T., Jin H. Antinociceptive activities of synthetic dipeptides in mice// J. Pharm. Pharmacol.- 1982.- V.34.- N 11.- P.750-751.

814. Sander G.E., Giles T.D., Rice J.C. Cardiovascular interactions between methionine-enkephalin and substance P in conscious dog// Peptides.- 1985.- V.6.- N 1 - P.133-137.

815. Sander G.E., Lowe R.F., Giles T.D. The effects of barbiturates upon the hemodynamic responses to intravenous methionine-enkephalin in dogs: modulation by the GABA complex// Peptides.- 1986.- V.7.- N 2.- P.259-265.

816. Sandrini G., Genazzani A., Nappi G. Opiatergic mechanisms in analgesia induced by transcutaneous

electrical nerve stimulation// Pain.- 1984.- V.19.- N 2.- P.70.

817. Santagostino A., Cocchi E., Giagnoni E. Somerelationships between endorphins and pituitary hormones// Advances in Biochem. Pharmacol. N.Y.: Raven Press, 1978.- V.18.- P.175-181.

817a. Sapru H.N., Punnen S., Willette R.N. Role of enkephalins in ventrolateral medullary of blood pressure // Brain Peptides and Catecholamines in Cardiovascular Regulation. Edited by J.P.Bruckley, C.M.Ferrario. New York : Raven Press, 1987. P.153-168.

818. Sar M., Stumpf W., Miller R. Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord// J. Comp. Neurol.- 1978.- N 182.- P.17-38.

819. Sarne Y., Hochman I., Eshed M. Antiarrhythmic action of naloxone : direct, non- opiate effect on the rat heart// Life Sci.- 1988.- V.43.- N 10.- P.859-864.

820. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents// Nature.- 1936.- V.138.- P.32-33.

821. Selye H. Participation of the adrenals in the production of renal and cardiac lesions by cold// Canad. M.A.J.- 1957.- V.77.- P.1114- 1121.

822. Selye H. The Story of the Adaptation Syndrome ( Told in the form of informal. Illustrated lectures).- 1958.- 321 p.

823. Selye H., Renaud S., Nadasdi M. Ability of various steroids to produce "infarcted cardiopathy" in rat conditioned by  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1958.- V.122.- P.504- 512.

824. Selye H., Mishra R.K. On the ability of methyltestosterone to counteract catabolism in diverse

conditions of stress// Arch. Inter. Pharm. and Ther.-  
1958.- V.117.- P.444-451.

825. Selye H., De Secedo I. Infarcted cardiopathy  
produced by cortisol and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in the primate// A.M.A.  
Arch. Inter. Med.- 1958.- V.102.- P.551-561.

826. Selye H. The chemical prevention of cardiac  
necroses.- New York, The Ronald Press Co.- 1958.- 258 p.

827. Selye H., Renaud S. Production of focal  
myocardial lesions by combined treatment with 2-methyl-9  
(a)-chlorocortisol(ME-Cl-COL) and phosphates// Amer. J.  
Cortisol.-1958.- V.1.- P.208-215.

828. Selye H. Synergism between mineralo- and  
glucocorticoid in the production the "phosphate-  
steroidcardiopathy"// Acta Endocrinol.- 1958.- V.28.-  
P.279-284.

829. Selye H., Bajusz E. Conditioning by corticoids  
for the production of cardiac lesions with  
noradrenaline// Acta Endocrinol.- 1959.- V.30.- P.183-  
194.

830. Selye H. Stress and myocardial necroses// The  
new physician.- 1959.- V.8.- P.11-23.

831. Selye H. The pluricausal cardiopathies//  
Springfield Ill, Charles C Thomas Publisher, 1961.- 430  
p.

832. Schaz K., Stock G., Simon W. Enkephalin effects  
on blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex//  
Hypertension.- 1980.- V.2.- N 4.- P. 395-407.

833. Scheel-Kruger J. On the role of GABA for  
striatal functions. Interaction between GABA and  
enkephalin in the pallidal systems// Neuropharmacology.-  
1984.- V.23.- N 7B.- P.867-868.

834. Schiller P., Yam G., Prosmann J. Synthesis, opiate receptor affinity and conformational parameters of (4-Tryptophan)-enkephalin analogues// J. Med. Chem.-1978.- N 21.- P.1110-1116.

835. Schiller P.W., Nguyen T.M.-D., Chung N.N. Dermorphin analogues carrying an increased positive net charge in their "message" domain display extremely high  $\mu$ -opioid receptor selectivity// J. Med. Chem.- 1989.- V.32.- N 3.- P.698-703.

836. Schiller P.W., Nguyen T.M.-D., Chung N.N. Peripheral antinociceptive effect of an extremely  $\mu$ -selective polar dermorphin analog (DALDA)// The International Narcotic Research Conference (INRC)'89, Alan R. Liss, 1990.- P.53-56.

837. Schimmer B. Cyclic nucleotides in normal regulation of adrenocortical function// Advances in Cyclic Nucleotide Res. N.Y.: Raven Press, 1980.- N 13.- P.181-214.

838. Schrier R., Berl T., Anderson K. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release// Amer. J. Physiol. 1979.- V.236.- N 4.- P.321-332.

839. Schror K. Actions of prostaglandins on the heart// Prostacyclin and its stable analogue iloprost.- Berlin: Springer-Verlag, 1986.- P.159-178.

840. Schwartz J. Metabolism of enkephalins and the inactivating neuropeptidase concept// Trends Neurosci.- 1983.- V.6.- N 2.- P.45-48.

841. Schwartz P.J., Stone H.L. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior

myocardial infarction// Circulation.- 1980.- V.62.- P.1256-1265.

842. Schwyzer R. Peptides and new endocrinology// Naturwissenschaften.- 1982.- V.69.- N 1.- P.15-20.

843. Schuiz R., Wuster M., Simantov R. Electrically stimulated release of opiate-like material from the myenteric plexus of the guinea pig ileum// Eur. J. Pharmacol.- 1977.- N 41.- P.347-348.

844. Schuiz R., Wuster M., Krenss H. Lack of cross tolerance on multiple opiate receptors in the mouse was deferred// Mol. Pharmacol.- 1980.- N 18.- P.395-401.

845. Schutzberg M., Lundberg J., Hokfelt T. Enkephalin-like immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla// Neuroscience.- 1978.- N 3.- P.1169-1186.

846. Schusdziarra V., Schick A., Fuente A. etc. Effect of beta-casomorphins and analogs on insulin release in dogs// Endocrinology.- 1983.- V.112.- N 3.- P.885-889.

847. Schutzberg M., Lundberg J., Hokfelt T. Enkephalinlike immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla// Neuroscience.- 1978.- N 3.- P.1169-1186.

847a. Scoto G.M., Parenti C., Scoto E., Spadaro C., Arrigo-Reind R. Effect of indomethacin on opioid-induced gastric protection in cold-restrained stress // Life Sci. 1991. Vol.48, N 9. P.867-871.

848. Selye H., Bajus E., Grasso S. etc. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat// Angiology.- 1960.- N 2.- P.398-407.

849. Sheng J.Z., Dong H., Wong T.M. Effects of U-50488H, a k-agonist, on action potentials of isolated ventricular papillary muscle of guinea pigs// Acta Pharmacol. Sinica.- 1994.- V.15.- N 1.- P.36-38.

850. Siegel R., Chowers I., Conforti N. Effects of naloxone on basal and stress-induced ACTH and corticosterone secretion in the male rat-site and mechanism of action// Brain Res.- 1982.- V.249.- N 1.- P.103-109.

851. Sirakova I., Panova D., Georgiev P. Opioid receptor binding in the brain of rat during stress// Pavlovian J. Biol. Sci.- 1988.- V.23.- N 2.- P.54-56.

852. Simantov R. Glucocorticoids inhibit endorphin synthesis by pituitary cells// Nature.- 1979.- N 280.- P.=684- 685.

853. Simantov R., Kuhar M., Uhl G. Opioid peptide enkephalin: immunohistochemical mapping in rat central nervous system// Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash).- 1977.- N 74.- P.2167- 2174.

854. Simon E., Hiller J., Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3H-etorphine in rat brain homogenates// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1973.- N 69.- P.1835-1837.

855. Simon E., Hiller J. The opiate receptors// Ann. ReVol. Pharmacol. Toxicol.- 1978.- N 18.- P.371-394.

856. Simonds W., Koski G., Streaty R. Solubilization of active opiate receptors// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1980.- V.77.- P.4623-4627.

857. Singh N., Millson D., Smith P. Identification of betaadrenoreceptors during thymocyte otogeny in mice// Eur. J. Immunology.- 1979.- V.9.- N 1.- P.31-36.

858. Singh M., Kay S. Exogenous peptides and schizophrenia// Psychoneuroendocrine Dysfunct. N.Y.: London, 1984.- P.517-548.

859. Scherf D., Blumenfeld S., Yildiz M. Experimental study on ventricular extrasystoles provoked by vagal stimulation// Am. Heart J.- 1961.- V.662.- P.670-678.

860. Shanker G., Sharma R. Beta-endorphin stimulates corticosterone synthesis in isolated rat adrenal cells// Biochem. and Biophys. Res. Comm.- 1979.- V.86.- N 1.- P.1-5.

861. Sharma S., Klee W., Nierenberg M. Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1977.- V.74.- N 11.- P.3365-3369.

862. Sharma A.D., Saffitz J.E., Lee B.J. Alpha adrenergicmediated accumulation of calcium in perfused myocardium// J. Clin. Invest.- 1983.- V.72.- P.802-818.

863. Shen A.C., Jennings R.B. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury// Amer. J. Pathol.- 1972.- V.67.- P.417- 440.

864. Shenker Y., Sider R.S., Ostafin E.A. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema// J.Clin.Invest.- 1985.- V.76.- N4.- P.1684-1687.

865. Sheridan D.J., Penkoske P.A., Sobel B.E. Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats// J. Clin. Invest.- 1980.- V.65.- P.161-171.

866. Skinner J.E., Lie J.T., Eutman M.L. Modification of ventricular fibrillation latency following coronary artery occlusion in conscious pig :

The effects of psychological stress and beta- adrenergic blockade// Circulation.- 1975.- V.51.- P.656- 667.

867. Skinner J.E., Reed J.C. Blockade of frontocorticalbrain stem pathway prevents ventricular fibrillation of ischemic heart// Am. J. Physiol.- 1981.- V.240.- P.H156-H163.

868.Skinner J. Psychosocial stress and sudden cardiac death: brain mechanism// Stress and Heart Disease.- Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1985.- P.44-59.

869. Slotkin T., Burwell B., Lan C. An intracellular opiate receptor// Life Sci.-1980.- N 27.- P.1975-1978.

870. Smithe G., McGinley R., Chisholm D. Effect of leu-enkephalin on serum cortisol levels in man// Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol.-1980.- N 7.- P.47-48.

871. Smith R., Besser G., Rees L. The effect of surgery on plasma beta-endorphin and methionine-enkephalin// Neurosci. Lett.-1985.- V.55.- N 1.- P.17-21.

872. Smith T., Clark S. The role of peripheral enkephalins and endorphins// Symp. Med. Hoechst.- 1982.- N 18.- P.401-417.

873. Smith M.M.,Hardeu T.K. Muscarinic cholinergic receptormediated attenuation of adenylate cyclase activity in rat heart membranes//J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylat. Res.- 1985.- V.10.- N 2.- P.197-210.

874. Snyder S. Clinical relevance of opiate receptor and opioid peptide research// Nature.- 1979.- V.279.- N 5708.- P.13-14.

875.Snyder S. Brain peptides as neurotransmitters// Science.- 1980.- N 209.- P.976-983.

876. Sobel B.P., Corr P.B., Robinson A.K. Accumulation of lysophosphatidylglycerides with arrhythmogenic properties in ischemic myocardium// J.Clin.Invest.- 1978.- V.62.- P.111-128.

877. Sobel B.P., Corr P.B., Cain M.E. Potential arrhythmogenic electrophysiological derangements in canine Purkinje fibers induced by lysophosphoglycerides// Circulat. Res.- 1979.- V.44.- P.822-832.

878. Solomon R.J., Cole A.G. Importance of potassium in patients with acute myocardial infarction// Acta Med. Scand.- 1981.- V.647.- Suppl.- P.87-93.

879. Sperelakis N., Wahler G.M. Regulation of  $Ca^{2+}$  influx in myocardial cells by beta adrenergic receptors, cyclic nucleotides, and phosphorylation// Mol. Cell. Biochem.- 1988.- V.82.- P.19-28.

880. Starnes V.A., Primm R.K., Woosley R.L. Administration of prostacyclin prevents ventricular fibrillation following coronary occlusion in conscious dogs// J.Cardiovasc. Pharmacol.- 1982.- V.4.- N 5.- P.765-769.

881. Staszewska-Barczak J. The reflex stimulation of catecholamine secretion during the acute stage of myocardial infarction in the dog// Clin.Sci.- 1971.- V.41.- P.419.

882. Stefano G., Hall B., Makman M. Opioid inhibition of dopamine release from nervous tissue of *Mytilus edulis* and *Octopus bimaculatus*// Science.- 1981.- V.213.- N 4510.- P.928-930.

883. Stefano G., Leung M. Presence of Met-enkephalin-Arg6 Phe7 in molluscan neural tissues// Brain Res.- 1984.- V.298.- N 2.- P.362-365.

884. Sterling K., Milch P., Brenner M. Thyroid hormone action: the mitochondrial pathway// Science.- 1977.- V.197.- N 4307.- P.996-999.

885. Stewart J.R., Burmeister W.E., Burmeister J. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of phentolamine in experimental coronary artery occlusion and reperfusion in the dog// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1980.- V.2.- N 1.-P.77-91.

886. Stone E. Effect of stress on norepinephrine-stimulated accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex// J. Neurochem.- 1979.- V.32.- P.1335- 1337.

887. Stone E., Platt J. Brain adrenergic receptors and resistance to stress// Brain res.- 1982.- V.237.- N 2.- P.405- 414.

888. Stone E., Platt J. Effects of immobilization stress on sensitivity to catecholamines in rat hypothalamus// Fed. Pros.- 1982.- V.41.- P.1363- 1364.

889. Stjarne L., Lishajko F., Roth R. Regulation of noradrenaline biosynthesis in nerve tissue// Nature.- 1967.- V.215.- N 5102.- P.770-772.

890. Stjarne l, Brudin J. Beta<sub>2</sub>-adrenoceptors facilitating noradrenaline secretion from human vasoconstrictor nerves// Acta Physiol. Scand.- 1976.- V.97.- P.267

891. Struthers A.D., Reid J.L., Whitesmith R. Effect of intravenous adrenaline on electrocardiogram, blood pressure and serum potassium// Br. Heart J.- 1983.- V.49.- P.90-93.

892. Stubbs W., Delitala G., Jones A. Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man// Lancet.- 1978.- N 8102.- P.1225-1227.

893. Sudha T., Frank G. Effects of enkephalins on excitability of frog, guinea pig and rabbit nerves// Regul. Peptides.- 1985.- N 11.- Suppl.4.- P.234.

894. Sumantra D., Chatterjee T., Ganguly A. Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone// Pain .- 1984.- V.18.- N 2.- P.135-143.

895. Summy-Long J., Miller D., Rosella-Dampman L. A functional role for opioid peptides in the differential secretion of vasopressin and oxytocin// Brain Res.- 1984.- V.309.- N 2.- P.362-366.

896. Szalay K., Stark E. Effect of beta-endorphin and alphaMSH on the corticosteroid production of isolated adrenal zona glomerulosa (ZG) and Zona fasciculata (ZF) cells// Acta endocrinol.- 1981.- V.97.- N 243.- P.17.

897. Szyferbein S., Osgood P., Carr D. The assesment of pain and plasma beta-endorphin immunoreactivity in burned children// Pain.- 1985.- V.22.- N 2.- P.173-182.

898. Taborsky G.J., Halter J.B., Porte D. Morphine suppresses plasma catecholamine responses to laparotomy but not to 2-deoxyglucose// Amer. J. Physiol. (Endocrinol.Metabol. 5).- 1982.- V.242.- P.E317-E322.

899. Tache Y., Collu R. Effects of neuropeptides on coldrestraint stress- induced hypothermia, gastric ulcers, and hormonal changes in rats// Proc. Endocrin. Soc. 60th Ann. Meeting. Endocrine Society, 1979.- P.271.

900. Tada M., Esumi K., Yamagishi M. Reduction of prostacyclin synthesis as a possible cause of transient

flow reduction in a partially constricted canine coronary artery// J.Mol.Cell.Cardiol.- 1984.- V.16.- N 12.- P.1137- 1149.

901. Tai K.K., Bian C.F., Wong T.M.K-opioid receptor stimulation increases intracellular free calcium in isolated rat ventricular myocytes// Life Sci.- 1992. V.51.- P.909-913.

902. Takagi H., Shiomi H., Ueda H. A novel analgesic dipeptide from bovine brain is a possible met-enkephalin releaser // Nature.- 1979.- V.282.- P.410-412.

903. Takasu N.,Mijazaki Y.,Ogawa K. Activation of phospholipases play a role in the development of isoproterenol-induced myocardial damage//J. Mol. Cell. Cardiol.- 1986.- V.18.- Suppl.1.- P.N227.

904. Takemori A.E., Portoghese P.S. Selective naltrexone-derived opioid receptor antagonists// Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. Annual Reviews Inc.- 1992.- V.32.- P.239- 269.

905. Tam S.W. Naloxone-inaccessible  $\sigma$ -receptor in rat central nervous system// Proc. natl. Acad. Sci. USA.- 1983.- V.80.- P.6703-6707.

906. Tam S.W., Steinfels G.F., Gilligan P.J. Dup 734 1-(cyclopropylmethyl)- 4-(2'-(4''-fluorophenyl)-2'-oxoethyl)- piperidine HBr], a sigma and 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor antagonist: receptor-binding, electrophysiological and neuropharmacological profiles// J. Pharamacol. Exp. Ther.- 1992.- V.263.- N 3.- P.1167-1174.

907. Tam S.W. Potential therapeutics application of sigma receptor antagonists// Sigma Receptors.- New York: Academic Press, 1994.- P.191-204,.

908. Tan L., Yu P. Biosynthesis of enkephalins by chromaffin cells of bovine adrenal medulla// Biochem. and Biophys. Res. Commun.- 1980.- N 95.- P.1901-1908.

909. Tanonaka K., Takeo S. Beneficial effect of prostacyclin on post-hypoxic recovery of cardiac contractile force and myocardial metabolism in rabbits// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1990.- V.22.- Suppl.- N 2.- P.50.

910. Tata J. Ribosomes and Thyroid hormones// Wirkungsmechanismen des Hormone.- Berlin, 1967.- P.87-103.

911. Taube H., Borowski E., Endo T. Enkephalin: a potential modulator of noradrenaline release in rat brain// Eur. J. Pharmacol.- 1976.- V.38.- P.377-380.

912. Taylor T., Dluhy R., Williams G. Beta-endorphin suppressed adrenocorticotropin and cortisol levels in 9 normal human subjects// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1983.- V.57.- N 3.- P.592-596.

913. Temma K., Akera T., Brody T.M., Rech R.H. Negative chronotropic and positive inotropic actions of phencyclidine on isolated atrial muscle in guinea pigs and rats// J. Pharmacol. Exp. Therap.- 1983.- V.226.- P.885-892.

914. Temma K., Akera T., Ng Y.C. Cardiac actions of phencyclidine in isolated guinea pig and rat heart: Possible involvement of slow channels// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1985.- V.7.- P.297-306.

915. Terenius L. Neuropeptides in human cerebrospinal fluid- relation to pain// Brain Stem Contr. of Spinal Mech.- Amsterdam, 1982.- P.509-517.

916. Terenius L., Wahldstrom A. Chemical mechanisms in pain perception// Upsala J. Med. Sci.- 1977.- N 83.- Suppl.25.

917. Tetsuo O. Kagaku to seibutsu// Jap. Circulat. J.- 1982.- V.20.- N 4.- P.229-236.

918. Terenius L. Stereospecific interaction between a narcotic analgesic and a synaptic plasma membrane fraction in rat brain// Acta Pharm. Toxicol.- 1974.- N 33.- P.377-384.

919. Terenius L., Wahlstrom A. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids// Acta pharmacol. et Toxicol.- 1974.- N 35.- P.55-57.

920. Terenius L., Wahlstrom A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor// Acta physiol. Scand.- 1975.- N 94.- P.74-78.

921. Thandroyen F.T., Worthington M.G., Higginson L.M. The effect of alpha- nad beta-adrenoceptor antagonist agents on reperfusion ventricular fibrillation and metabolic status in the isolatedperfused rat heart// J. Amer. Coll. Cardiol.- 1983.- V.1.- P.1056-1066.

922. Thaulow E., Dale J., Myhre E. Effects of selective thromboxane synthetase inhibitor, dasoxiben, and of acetylsalicylic acid on myocardial ischemia in patients with coronary artery disease// Amer.J.cardiol.- 1984.- V.53.- N 9.- P.1255-1258.

923. Thomas P. Steroid hormones and their receptors// Endocrinology.- 1973.- N 57.- P.333-359.

924. Thornhill J.A., Saunders W.S. Blood pressure responses of conscious rats to intravenous administration of enkephalin derivates (D-Ala-2-methionine and leucine

enkephalinamide, and methionine and leucine enkephalinamide) // Peptides.- 1985.- V.6.- P.1253-1256.

925. Torda C. Effects of recurrent postnatal pain-related stressful events on opiate receptor - endogenous ligand system // Psychoneuroendocrinology.- 1978.- N 3.- P.85-91.

926. Torda T., Yamaguchi J., Hirata F. et al. Mepacrine treatment prevents immobilization-induced desensitization of betaadrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem // Brain Res.- 1981.- V.205.- N 2.- P.441-444.

927. Torda T., Yamaguchi J., Hirata F. Quinacrine blocked desensitization of adrenoceptors after immobilization stress or repeated injection of isoproterenol in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1981.- V.216.- N 2.- P.334- 338.

928. Trachte G.J., Stein E. Platelet generated thromboxane A- 2 enhances norepinephrine release from adrenergic nerves // J.Pharmacol. and Exp. Ther.- 1988.- V.247.- N 3.- P.1139-1145.

929. Tsien R.W. Effects of epinephrine on the pacemaker potassium current of cardiac Purkinje fibers // J. Gen. Physiol.- 1977.- V.64.- P.293-319.

930. Tsien R.W. Cyclic AMP and contractile activity in heart // Adv. Cyclic Nucleotide Res.- 1977.- V.8.- P.363-420.

931. Tsien R.W., Giles W.R., Greengard P. Cyclic AMP mediates the action of epinephrine on the action potential plateau of cardiac Purkinje fibers // Nature (New Biol).- 1972.- V.240.- P.181-183.

932. Tseng L., Loh H., Li C. Beta-endorphin as a potent analgesis by intravenous injection// Nature.- 1976.- N 263.- P.239-240.

933. Udenfriend S., Kilpatrick D. Biochemistry of the enkephalins and enkephalin-containing peptides// Arch. Biochem. and Biophys.- 1983.- V.221.- N 2.- P.309-323.

934. Ui M., Honma M., Kunitaba S. Adrenergic cholinergic modulation of extracellular cyclic nucleotides// Advances in Cyclic Nucleotide Research.- New York: Raven Press, 1980.- V.12.- P.25-35.

935. Urca G., Frenk H., Lieberskind J. Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties// Science.- 1977.- N 197.- P.83-86.

936. Van Loon G., DeSouza E. Development of tolerance to the ACTH-releasing effects of beta-endorphin// Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol.- 1978.- V.22.- N 1.- P.203-204.

937. Van Loon G.R. Opioid peptide regulation of catecholamine secretion// Opioid peptides in the periphery. Proc.Inter. Symp. Rome. May 23-25,1984.- Amsterdam, 1984.- P.47-52.

938. VanLeeuwen F., Pool C., Sluiter A. Enkephalin immunoreactivity in synaptoid elements of glial cells in the rat neural lobe// Neuroscience.- 1983.- V.8.- N 2.- P.229-241.

939. Velkeniers B., Vanhaelst L., Goldstein J. Endorphins and the control of TSH secretion in rat// Acta endocrinol.- 1981.- V.97.- Suppl.243.- P.17.

940. Ventura C., Bastagli L., Bernardi P. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of

phenylephrine and isoproterenol// Biochem. Biophys. Acta.- 1989.- V.987.- P.69- 74.

941. Ventura C., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. Specific opioid receptor agonist alter the twitch and cytosolic Ca<sup>2+</sup> transport of rat myocytes// Circulation.- 1989.- V.80.- N 4.- Suppl.- P.191-196.

942. Ventura C., Lokatta E.G., Sisini A. Leucineenkephalin increases the level of inositol (1,4,5) triphosphate and releases calcium from an intracellular pool in rat ventricular cardiac myocytes// Boll. Soc. ital. Biol. sper.- 1991.- V.67.- N 3.- P.261-266.

943. Venturelli F., Roscetti G., Possenti R. Peripheral enkephalin hydrolysis in different animal species: a comparative study// Neurochem.- 1985.- V.10.- N 3.- P.333-342.

944. Vermes I., Mulder G.H., Smelik P.G. Differential control of beta-endorphin/beta-lipotropin secretion from anterior and intermediate lobes of the rat pituitary gland in vitro// Life Sci.- 1980.- V.27.- N 19.- P.1761-1768.

945. Verrier R., Calvert A., Lowen B. Effect of acute blood pressure elevation on the ventricular fibrillation threshold// Am. J. Physiol.- 1974.- V.226.- P.893-890.

946. Vigneri R. Ormone tireotropo// An. Inst. super. sanita. - 1975.- V.11.- N 1-2.- P.34-41.

947. Viveros O., Diliberto E., Hazum E. Opiat-like materials in the adrenal medulla: evidence for storage and secretion with catecholamines// Mol. Pharmacol.- 1979.- V.16.- N 3.- P.1101-1108.

948. VonVoigtlander P.F., Lahti R.A., Ludens J.H. U-50,488: A selective and structurally novel non-mu (kappa)

opioid agonist// J. Pharmacol. Exp. Therap.- 1983.- V.224.- N 1.- P.7-12.

949. VonVoigtlander P.F., Lewis R.A. Analgesic and mechanistic evaluation of spiradoline, a potent kappa opioid// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1988.- V.246.- N 1.- P.259-262.

950. Vuorinen P., Lautsiola K., Metsa-Ketela T. The effect of cyclic AMP and cyclic GMP on redox state and energy state in hypoxia rat atria// Life Sci.- 1984.- V.35.- N 2.- P.155-166.

951. Wahler G.M., Sperelakis N. Intracellular injection of cyclic GMP depresses cardiac slow action potentials// J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res.- 1985.- V.10.- P.83-95.

952. Wahler G.M., Rusch N.J., Sperelakis N. 8-Bromo-Cyclic GMP inhibits the calcium channel current in embryonic chick ventricular myocytes// Can. J. Physiol. Pharmacol.- 1990.- V.68.- P.531-534.

953. Walinsky P., Smith J.B., Lefer A.M. Tromboxane A-2 in acute myocardial infarction// Amer. Heart J.- 1984.- V.108.- N 4.- P.868-872.

954. Way E. Review and overview of four decades of opiate research// Advances in Biochem. and Psychopharmacol.- 1979.- N 2.- P.3-28.

955. Washburn D., Kem D., Orth D. Effect of beta-lypotropin on aldosterone production in the isolated rat adrenal cell preparation// J.Clin. Endocrinol. Metabol.- 1982.- V.54.- N 3.- P.613-618.

956. Wasserman K., Whipp B., Koyal S. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise// J. Appl. Physiol.- 1973.- V.35.- N 2.- P.236-243.

957. Waterfield A., Kosterlitz H. Stereospecific increase by narcotic antagonists of evoked acetylcholine output in guinea pig ileum// Life Sci.- 1975.- N 16.- P.1787-1792.

958. Waterfield A., Smokcum R., Huhges J. In vitro pharmacology of the opioid peptides, enkephalins and endorphins// Eur. J. Pharmacol.- 1977.- N 43.- P.107-116.

959. Watson S., Akil H., Richard C. Evidence for two separate opiate peptide neuronal systems// Nature.- 1978.- N 275.- P. 226-228.

960. Waxman M.B., Downar E., Berman N.D. Phenylephrine (Neo-Synephrine) terminated ventricular tachycardia// Circulation.- 1974.- V.50.- P.656-664.

961. Waxman M.B., Wald R.W. Termination of ventricular tachycardia by an increase in vagal drive// Circulation.- 1977.- V.56.- N 3.- P. 385-391.

962. Weber E., Voigt K., Martin R. Concomitant storage of ACTH- and endorphin-like immunoreactivity in sekretory granules of anterior pituitary corticotropins// Brain Res.- 1978.- N 157.- P.385-390.

963. Wehrenberg W., McNicol D., Wardlaw S. Dopaminergic and serotonergic involvement in opiateinduced prolactin release in monreys// Endocronology.- 1981.- V.109.- N 2.- P.544-553.

964. Wei E.T., Lee A., Chang J.K. Cardiovascular effects of peptides related to the enkephalins and b-casomorphin// Life Sci.- 1980.- V.26.- N 18.- P.1517-1522

965. Wei E.T., Kiang J.G. Peripheral opioid receptors influencing heart rate in rats// Opioid peptides in the periphery. Proc.Intern.Symp.Rome.May 1984.- Amsterdam, 1984.- P.95- 102.

966. Weihe E., McKnight A.T., Corbett A.D. Characterizations of opioid peptides in guinea-pig heart and skin// Life Sci.- 1983.- V.33.- Suppl.1.- P.711-714.

967. Whitaker M.P., Sheps D.S. Prevalence of silent myocardial ischemia in survivors of cardiac arrest// Amer. J. Cardiol.- 1989.- V.64.- N 10.- P.591-593.

968. Wied D. Neuropeptides and adaptive behavior// Integr. Neurohumoral. Mech. Proc. Int. Conf. Amsterdam, 1983.- P.3-21.

969. Wilber D.J., Lynch J.J., Pitt B. Protective effect of  $\alpha_1$  blockade in a conscious canine model of sudden death// Circulation.- 1984.- V.70.- P.179.

970. Willcockson W., Chung J., Hori Y. Effects of ionophoretically released peptides on primate spinothalamic tract cells// J. Neurosci.- 1984.- V.4.- N 3.- P.741-750.

971. Willer J., Dehen H., Cambier J. Analgesie provoquee par le stress. Etude electrophysiologique chez l'homme// Nouv. presse med.- 1982.- V.11.- N 18.- P.1389-1391.

972. Willerth M., Thornhill J.A. The effects of endogenous opioids on tension development of isolated, electrically stimulated rat atria// Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 1987.- V.65.- N 6.- P.1227-1233.

973. Willete R., Sapru H. Pulmonary opiate receptor activation evokes a cardiorespiratory reflex// Europ. J. Pharm.- 1982.- N 78.- P.61-70.

974. Williams L.T., Guerrero J.L., Leinbach R.C. Prevention of reperfusion dysrhythmias by selective coronary alpha adrenergic blockade// Am. J. Cardiol.- 1982.- V.49.- P.1046.

975. Willingham M.C., Johnson G.S., Pastan I. Control of DNA synthesis and mitosis in 3T3 cells by cyclic AMP// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1972.- V.48.- N 4.- P.743-748.

976. Wit A., Rosen M. Patophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias// Amer. Heart J.- 1983.- V.106.- N 4.- Pt.2.- P.792-811.

977. Wit A.L., Rosen M.R. After depolarizations and triggered activity// The Heart and Cardiovascular System.- New York: Raven Press, 1986.- P.1449-1490.

978. Witt M., Bruckner U., Lang R. Plasma levels of opioid peptides in canine traumatic-hemorrhagic shock// Langenbecks. Arch. Chir.- 1982.- Suppl.- P.67-70.

979. Wolleman M., Szebeni A., Graf L. The effect of met-enkephalin and (D-met<sup>2</sup>,pro<sup>5</sup>)-enkephalinamide on the adenylate cyclase activity of rat brain// Proc. Eur. Soc. Neurochem. 2nd Meet. ESN. N.Y., 1978.- P.459.

980. Wollenberger A., Warbanow W. Antagonism by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate derivatives against the action of adrenaline on the automaticity of isolated rat heart muscle cells in culture// Acta Biol. Med. Germ.- 1976.- Bd.35.- N 7.- P.845-851.

981. Wong T.M., Lee A.Y.S., Zhan C.Y. Cardiac effects of beta-endorphin in the isolated perfused rat heart// Neurosci. Lett.- 1985.- Suppl.20.- P.538.

982. Wong T.M., Lee A.Y.S. Cardiac antiarrhythmic evaluation of naloxone with or without propranolol using modified chlorophorm-hypoxia screening test in the rat// Clin.Exp. Pharmacol.Physiol.- 1985.- V.12.- P.379-385.

983. Wong T.M., Lee A.Y.S., Tai K.K. Effects of drugs interacting with opioid receptors during normal perfusion

or ischemia and reperfusion in the isolated rat heart - an attempt to identify cardiac opioid receptor subtype(s) involved in arrhythmogenesis// J. Mol. Cell. Cardiol.- 1990.- V.22.- P.1167-1175.

984. Wang Y.-X., Jin J.-B., Wang F.-Z. Vagal nerve stimulation induced supression of ventricular fibrillation in rabbits// Acta Physiol. Sin.- 1987.- V.39.- N 4.- P.396-400.

985. Xue G.H., Wang Z.Y., Liao D.Z. [Effects of morphine of different concentrations on myocardial action potential]// Sheng-Li-Hsueh-Pao.- 1990.- V.42.- N 4.- P.323-330

986. Yaksh T., Henry G. Antinociceptive effects of intrathecally administered human beta-endorphin in the rat and cat// Can. J. Physiol. and Pharm.- 1978.- V.56.- N 5.- P.754- 759.

987. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma // Biochemical Medicine.- 1976.- Vol.15.- 212-216.

988. Yang H., Hexum T., Costa E. Opioid peptides in adrenal gland// Life Sci.- 1980.- N 27.- P.1119-1125.

989. Yamazaki N., Suzuki Y., Kanikawa T. Arrhythmogenic effects of acute free fatty acid metabolism on ischemic heart// Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. Cardiac adaptation.- Baltimore, 1978.- V.12.- P.271- 277.

990. Yukimura T., Unger T., Rascher W. Central peptidergic stimulation in blood pressure control : role of enkephalins in rats// Clin. Sci.- 1981.- V.61.- N 7.- P.3475- 3505.

991. Zajac J-M., Gasel G., Petit F. Deltakephalin, Tyr-D-Thr-Gly-Phe-Leu-Thr: a new highly potent and fully specific agonist for opiate delta-receptors// Biochemical and Biophysical Research Communications.- 1983.- V.111.- N 2.- P.390-397.

992. Zanoboni A., Zecca L., Zanussi C. Naloxone and anterior pituitary hormones: effect on TRH-stimulation test// Neuroendocrinol.- 1981.- V.33.- N 3.- P.140-143.

993 . Zioudrou C., Streaty R., Klee W. Opioid peptides derived from flood proteins// J. Biol. Chem.- 1979.- N 254.- P.2446-2449.

994. Zipes D.P. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation// Circulation.- 1975.- V.51/52.- Suppl.3.- P.120-130.

995. Zhan Z.Y., Lee A.Y.S., Wong T.M. Naloxone blocks the cardiac effects of myocardial ischemia and perfusion in the rat isolated heart// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.- 1985.- V.12.- P.373-378.

996. Zlokovic B.V., Begley D.J., Chain-Eliash D.G. Blood-brain barrier permeability to leucine-enkephalin, D-Ala-2- D-Leacine-5-enkephalin and their N-terminal amino acid (tyrosine)// Brai Res.- 1985.- V.336.- N 1.- P.125-132.

997. Zuanetti G., De Ferrari G.M., Priori S.G. Protective effect of vagal stimulation on reperused arrhythmias in cats// Circulation.- 1987.- V.61.- N 3.- P.429- 435.