ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: РОЛЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ

В. В. Лихванцев¹, О. А. Гребенчиков¹, А. А. Шапошников²,
К. Ю. Борисов¹, Р. А. Черпачков¹, Н. М. Шульгина¹

¹ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России, Москва

Pharmacological Preconditioning: Role of Opioid Peptides

V. V. Likhvantsev¹, O. A. Grebenchikov¹, A. A. Shaposhnikov²,
K. Yu. Borisov¹, R. A. Cherpakov¹, N. V. Shulgina¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Medincenter Branch, Main Administration for Service of Diplomatic Corps, Ministry of Foreign Affairs of Russia, Moscow

Обзор посвящен механизмам действия опиоидов и синтетического аналога эндогенного лейэнкефалина — даларгина. Обсуждается отношение дельта-опиоидных рецепторов к феномену фармакологического preconditioning, который, возможно, объясняет универсальные цитопротекторные свойства даларгина, отмеченные в клинических наблюдениях. **Ключевые слова:** опиоиды, опиоидные рецепторы, фармакологическое preconditioning, цитопротекция, даларгин.

The review deals with the mechanisms of action of opioids and the synthetic analogue of endogenous leu-enkephaline dalargin. It discusses the relation of delta-opioid receptors to the phenomenon of pharmacological preconditioning that may explain the universal cytoprotective properties of dalargin observed in clinical observations. **Key words:** opioids, opioid receptors, pharmacological preconditioning, cytoprotection, dalargin.

В ряду веществ, тестируемых на наличие эффекта фармакологического preconditioning, для анестезиологов особый интерес представляют опиоиды. Как и ингаляционные анестетики, наркотические анальгетики входят в большинство схем интраоперационной защиты, используются для послеоперационного обезболивания. Таким образом, представляется весьма привлекательной перспектива получения обсуждаемого эффекта, что называется «даром», ведь, так или иначе, необходимость применения опиоидов обусловлена неизбежностью анестезии.

Несмотря на то, что история практического применения наркотических анальгетиков (опиум, морфин и др.) насчитывает несколько тысячелетий, механизмы действия указанных препаратов стали понятны относительно недавно. Основоположающими в этом плане следует признать работы А. Goldstein (1976), С. В. Pert (1976), J. Hughes (1975), S. Snyder (1977), в которых были впервые описаны рецепторы морфина и идентифицированы их эндогенные лиганды. В процессе последующего интенсивного изучения была показана чрезвычайно важная роль опиоидных пептидов в механизмах антиноцицепции (в первую очередь), регуляции клеточного метаболизма, особенно нервной ткани, формировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих процессов [1].

Универсальность функций опиоидэргической системы является основой стабильного и высокого интереса исследователей к ее изучению [2]. Эндогенная опиоидная система представлена опиатными рецепторами, опиоидными пептидами, которые являются агонистами этих рецепторов и ферментами, которые осуществляют посттрансляционный синтез опиоидных пептидов из высокомолекулярных предшественников и расщепление этих соединений до аминокислот. Центральная роль в функционировании эндогенной опиоидной системы принадле-

жит опиатным рецепторам (ОР). Так называют белковые молекулы, расположенные на внешней стороне клеточной мембраны и способные стереоспецифически связывать L-налоксон [3]. В настоящее время установлена молекулярная структура четырех типов ОР: мю (μ), дельта (δ), каппа (κ) и opioid receptor like (ORL1-рецептор). Эти рецепторы в свою очередь подразделяются на субтипы, например, дельта-1 и дельта-2, каппа-1 и каппа-2 [4]. ОР принадлежат к семейству G-белок-сопряженных рецепторов и расположены на внешней поверхности цитолеммы [5]. Через G-белок осуществляется передача сигнала от рецептора к ферментам, осуществляющим синтез внутриклеточных мессенджеров и расположенных на внутренней поверхности цитолеммы, например, аденилатциклазе, фосфолипазе С. Стимуляция ОР приводит к увеличению синтеза NO [6], цГМФ [7], повышению активности протеинкиназы С, тирозинкиназы [8], которые, как известно, играют важную роль во внутриклеточной передаче сигнала. Эндогенными агонистами ОР являются опиоидные пептиды: мет- и лейэнкефалины, эндорфины, эндоморфины, динарфины и ряд других пептидов, а также так называемый «антиопиоидный пептид — ноцицептин».

Эндоморфины являются селективными лигандами μ -рецепторов [5, 9], ноцицептин способен взаимодействовать только с ORL1-рецепторами. Другие эндогенные опиоиды не являются селективными агонистами какого-то одного типа ОР, а могут взаимодействовать с несколькими из них.

Все эндогенные и экзогенные соединения, обладающие высоким сродством к этим рецепторам, называют опиатными [10]. Основоположник современной классификации ОР W. Martin предлагает называть опиоидами как агонисты, так и антагонисты ОР. Опиатами принято называть наркотические алкалоиды, содержащиеся в млечном соке опийного мака *Papaver somniferum*: морфин, кодеин, бетаин, а также некоторые их полусинтетические производные, например, героин. Синтетические соединения, как например, фентанил, метадон и опиоидные пептиды, принято называть опиоидами. В организме человека и животных идентифицированы только агонисты ОР. Большинство этих соединений являются веществами пептидной природы (эндорфины, энкефалины, динарфины, эндоморфины, ноцицептин [11]. Они синтези-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Лихванцев Валерий Владимирович (Likhvantsev V. V.)
E-mail: lik0704@gmail.com

руются из высокомолекулярных предшественников, например, эндорфины образуются при энзиматическом гидролизе проопиомеланокортина, энкефалины — из проэнкефалинов, а динорфины, неоэндофины и лейэнкефалины — из продинорфина. β -эндорфин, энкефалины, динорфины были обнаружены в миокарде млекопитающих [12]. Плотность ОР в миокарде сопоставима с аналогичным показателем для головного мозга [13, 14]. ОР отличаются друг от друга не только по структуре, но и по тканевой локализации, а также по сродству к различным лигандам, что открывает определенные перспективы для синтеза опиоидов, обладающих «заданным» терапевтическим действием. ОР- δ обнаружены на сарколемме кардиомиоцитов [15]. Опиатные δ и κ -рецепторы идентифицированы на эфферентных симпатических окончаниях в сердечной мышце, артериях и венах [16]. Кроме того, μ и δ -рецепторы найдены на терминалах аксонов вагусов, иннервирующих миокард. μ -рецепторы обнаружены на афферентных нервных волокнах, окончания которых локализованы в сердечной мышце. В высших вегетативных центрах головного мозга, регулирующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, также идентифицированы опиатные рецепторы [17]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что опиоидная система играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов и насосной функции сердца.

К сожалению, интерпретацию литературных данных, посвященных кардиоваскулярным эффектам опиоидов, затрудняет то обстоятельство, что реакция сердечно-сосудистой системы на инъекцию одного и того же агониста ОР порой носит прямо противоположный характер и во многом определяется исходным состоянием организма. Так, например, внутривенное введение мет-энкефалина бодрствующим собакам вызывает кратковременную гипертензию и тахикардию [18]. В то же время инъекция этого пептида животным, наркотизированным пентобарбиталом, вызывает гипотензию и брадикардию. Реакция сердца и сосудов на введение опиоида во многом зависит от сродства этого препарата к различным ОР.

Большинство неопиоидных опиоидов при системном введении проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому порой трудно ответить на вопрос, с активацией центральных или периферических ОР связан гемодинамический эффект данного лиганда. В то же время при внутримозговом введении опиоидов возможность поступления этих веществ в кровоток практически исключена. Так, например, при перфузии IV или III желудочков мозга искусственной спинно-мозговой жидкостью, содержащей фентанил в концентрации 5 мкг/мл, уровень данного наркотического анальгетика в плазме крови составляет всего 1 нг/мл, т. е. в 1000 раз меньше, чем в ликворе. Между тем известно, что по способности проникать через ГЭБ фентанил и его производные превосходят большинство неопиоидных лигандов ОР, поэтому при интрацеребровентрикулярном введении других опиоидов градиент концентрации между ликвором и плазмой крови, по всей видимости, составляет еще большую величину. Следовательно, при введении опиоидов в желудочки и структуры головного мозга возможность активации периферических рецепторов сведена до минимума. Наиболее типичной реакцией на активацию — μ и δ -рецепторов у бодрствующих животных является стойкая продолжительная (до 2 ч) гипертензия, которая сопровождается тахикардией в случае супрессии барорефлекса или брадикардией, если рефлекторная реакция на подъем АД сохраняется. После воздействия барбитуратов в ответ на оккупацию — μ и δ -ОР могут возникнуть гипотензия и брадикардия. Какой-либо видовой специфичности реакции сердечно-сосудистой системы на стимуляцию ОР не отмечается. Этот факт позволяет предположить, что у человека в ответ на стимуляцию — μ и δ -рецепторов также возникнут гипертензия и тахикардия (или брадикардия). В реальной клинической ситуации с гемодинамическими последствиями активации центральных ОР врачи, по-видимому, сталкиваются редко. Дело в том, что ГЭБ является серьезным препятствием для проникновения большинства опиоидов из крови в головной мозг [19].

Какова причина изменения состояния центральной гемодинамики в ответ на внутримозговое введение опиоидов? Она, по всей видимости, кроется в изменении активности высших вегетативных центров головного мозга. Действительно, установлено, что АД и ЧСС изменяются не только в ответ на интрацеребровентрикулярное введение лигандов ОР, но и после микроинъекции этих соединений в паравентрикулярные ядра гипоталамуса, *n. tractus solitarius*. Установлено, что «оккупация» нейрональных — μ и δ -рецепторов приводит к активации симпатического звена вегетативной нервной системы и, соответственно, к гипертензии, которая во многих случаях сопровождается тахикардией. В пользу подобной трактовки результатов исследований свидетельствуют увеличение уровня норадреналина и адреналина в плазме крови экспериментальных животных в ответ на внутримозговое введение опиоидов, а также исчезновение гемодинамических последствий активации центральных — μ и δ -ОР после блокады α - и β -адренорецепторов.

Важно отметить, что реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на активацию ОР во многом определяется исходным состоянием организма. Так, она максимальна у бодрствующих животных, находящихся в состоянии функционального покоя, и нередко исчезает в условиях анестезии барбитуратами или уретаном, или в условиях стресса, когда симпатико-адреналовая система уже активирована и наблюдается повышение исходного АД.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать ряд выводов о роли периферических ОР в регуляции сердечно-сосудистой системы. Реакция гемодинамики на активацию данных рецепторов не имеет видовой специфики. Стимуляция периферических ОР обычно приводит к подавлению барорецепторного рефлекса. Так, например, опиоидергическая гипертензия может сочетаться с тахикардией, а гипотензия сопровождаться брадикардией. У интактных особей блокада периферических мест связывания опиоидов не оказывает никакого действия на ЧСС и АД. Гемодинамический ответ на стимуляцию ОР зависит от исходного состояния организма. У наркотизированных барбитуратами или уретаном особей системное введение μ -, δ - и κ -лигандов обычно вызывает гипотензию и брадикардию, которые в случае стимуляции κ -рецепторов продолжают более часа, а в случае применения μ - и δ -агонистов носит транзиторный характер и продолжается несколько минут. Морфин в дозах более 2 мг/кг может спровоцировать появление гипертензии и тахикардии, что, по всей видимости, является результатом «оккупации» центральных рецепторов. У особей, находящихся в состоянии бодрствования, стимуляция μ -ОР обычно вызывает транзиторную гипотензию и брадикардию, а инъекция δ -агонистов — кратковременную (2-5 мин) гипертензию и тахикардию, в то время как «оккупация» κ -рецепторов не влияет на ЧСС и АД.

Активация ОР оказывает протективный эффект в стрессовых ситуациях, вызванных гипоксией, ишемией, холодом, кислотной средой; было показано, что δ -ОР играют ведущую роль в механизмах этой защиты [20]. В 1994 году Mayfield показал, используя δ -1-агонист DPDPE и селективный δ -1-антагонист BNTX, что δ -1-ОР усиливают адаптацию и увеличивают время выживания мышей в гипоксической среде [21]. В дальнейшем S. Chien с соавт. убедительно доказали, что время, в течение которого трансплантат сохраняет жизнеспособность перед пересадкой, может быть значительно увеличено после применения синтетического агониста δ -ОР DADLE [22]. И, наконец, самым важным представляется открытие в 1997 году в лаборатории профессора Гросса эффекта морфина на уменьшение зоны инфаркта при окклюзии левой коронарной артерии, сопоставимого с эффектом ишемического preconditionирования, и отмены этого эффекта неселективным антагонистом δ -ОР налтриндолом, причем эффект ИПК также отменялся [23]. На основании этих данных был сделан вывод об участии δ -ОР в механизмах ишемического preconditionирования. Дальнейшие исследования с селективными агонистами и антагонистами μ -, δ -1-, δ -2-, κ -рецепторов продемонстрировали

роль именно δ -1-ОР в ишемическом preconditionировании миокарда intactных крыс, причем было четко показано, что агонисты μ - и κ -рецепторов не участвуют в эффектах кардиопротекции [24]. В 2000 году в работе Bell и соавт. было впервые показано, что в миокарде человека, как в предсердиях так и в желудочках представлены примерно в одинаковой степени μ - и δ -опиоидные ОР, а κ -рецепторы представлены весьма незначительно в отличие от миокарда крыс, у которых не удалось выделить μ -опиоидные рецепторы [25]. Образцы тканей предсердий брали во время АКШ с ИК, а образцы ткани желудочков — во время операции по протезированию митрального клапана. Исследования *in vitro* на изолированных трабекулах предсердий подтвердили роль δ ОР в ишемическом preconditionировании миокарда и у человека. Что принципиально важно, была доказана роль синтетического аналога лейэнкефалина DADLE, селективного агониста δ -ОР, в кардиопротекции, что говорит о наличии эффекта фармакологического preconditionирования у агонистов δ -ОР.

В данной многоплановой работе обсуждалась роль морфина, как агониста всех типов ОР в возможной кардиопротекции при ишемических атаках, а также — достаточна ли клинически эффективная анальгетическая доза для реализации эффектов preconditionирования, когда известно, что дозы, используемые в экспериментах на животных, в разы выше клинических [26]. Таким образом, признается важность дальнейших клинических исследований в этой области, а также поиск синтетических агонистов δ -ОР, лишенных отрицательных эффектов морфина, особенно его высоких доз. В этой связи, нам представляется чрезвычайно интересной недавняя работа G. S. Murphy с соавт., которые показали, что применение морфина в дозе 40 мг, по сравнению с фентанилом 1 мг, перед ИК по поводу АКШ способствовало лучшему восстановлению функции левого желудочка, оцениваемой по данным эхокардиографии [27]. Этот эффект хорошо согласуется с концепцией фармакологического preconditionирования, поскольку, в противоположность морфину, фентанил является селективным μ -опиоидным агонистом.

Получены интересные данные о том, что морфин в дозах 0,3 мг/кг и выше оказывал антиаритмическое действие, и у авторов есть основания полагать, что опиатергическое повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям может быть результатом стимуляции δ -рецепторов [28].

Исключительная роль опиоидной системы в регуляции ноцицепции явилась основанием для попыток синтеза стабильных аналогов эндогенных опиатов. В мире созданы и исследуются не один десяток пептидов, обладающих опиоидной активностью [10]. Однако только в России существует препарат, прошедший не только все стадии доклинического, но и клинического исследования и разрешенный к клиническому применению. Это даларгин, синтезированный в 1978 году в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР (проф. М. И. Титов).

Даларгин (тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат) — энзимостойчивый аналог эндогенного лейэнкефалина, содержащий ключевую последовательность аминокислот всех опиоидов (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин), эффекты которого реализуются во взаимодействии с периферическими μ - и δ -ОР практически в равной степени [29]. Так, согласно данным В. Н. Полонского и соавт. даларгин проникает в головной мозг только при системном введении в дозе более 0,5 мг/кг [30]. Первое клиническое применение даларгина, обладавшего наибольшей противоязвенной активностью из целого ряда эндогенных опиоидных пептидов в эксперимен-

тальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс, было связано с лечением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у людей [31].

Фармакологические эффекты даларгина на μ - и δ -ОР послужили теоретической основой использования гексапептида в качестве средства анестезиологической защиты сначала в эксперименте [32], а затем и в клинике [33]. Первоначально, некоторые авторы, в том числе и пишущие эти строки, рассматривали даларгин, как возможную альтернативу наркотическим анальгетикам [34–36]. Однако, дальнейшие исследования быстро показали малую эффективность препарата в качестве основного анальгетика, зато, достаточно неожиданно у даларгина были выявлены органопротекторные свойства [37–40].

Благоприятное действие на систему кровообращения большого и малого круга, улучшение транскапиллярного обмена жидкости в легких, снижение давления «заклинивания» явились основанием для применения препарата при операциях на легких и сердце, в том числе с использованием АИК [41, 42].

Кардиопротекторное действие даларгина обусловило его применение в комплексе анестезиологической защиты у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [43, 44]. Антистрессорный эффект нормализации гемодинамических параметров в условиях массивной кровопотери, ослабления эффектов катехоламинов и положительное влияние даларгина на показатели углеводного, липидного и водно-электролитного обмена использовались при обширных операциях на органах брюшной полости [45, 46].

Доказанные пульмопротекторные свойства даларгина, позволившие существенно улучшить вентилиционно-перфузионные соотношения в раннем постперфузионном и послеоперационном периодах, доказанные гепатопротекторные свойства гексапептида, угнетающие дистресс-индуцированные процессы перекисного окисления липидов в печени, предполагаемые кардиопротекторные свойства даларгина позволили В. В. Лихванцеву утверждать о наличии у препарата свойств универсального цитопротектора [47].

В то время нам оставались непонятны многие позиции и, в первую очередь, механизм цитопротекторного эффекта даларгина. Сейчас, после появления концепции фармакологического preconditionирования, можно предположить, что реализация защитных свойств даларгина происходит через активацию δ -ОР и инициацию каскада реакций, приводящих к стабилизации неспецифической митохондриальной поры. Ранее мы не могли объяснить непостоянство эффекта нейропептида и феномен «ускользания» при увеличении дозы препарата. Сейчас более или менее очевидно, что первое может быть следствием конкурентных взаимодействий с веществами, отменяющими эффект фармакологического preconditionирования [48], а второе — является отличительным признаком биологических регуляторов с каскадным механизмом усиления [30].

В течение двадцати лет мы использовали практически все преимущества анестезии на основе даларгина, и только сейчас появилась надежда исследовать механизм реализации цитопротекторного эффекта препарата, заново открыть и обосновать возможные сферы его применения.

Ишемическое preconditionирование — естественный механизм защиты клетки от гипоксии, фармакологическое preconditionирование позволяет инициировать этот механизм в необходимое время и в нужной ситуации [49, 50]. Возможно, даларгин и окажется тем препаратом, который повысит эффективность общей анестезии и будет полезен в терапии критических состояний.

Литература

1. Ашмарин И. П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов. *Вопр. мед. химии* 1984; 3: 2–7.
2. Ярыгин К. Н. Лиганд-рецепторные взаимодействия в центральных и периферических звеньях опиоидергической системы: автореф. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 24.
3. Бурн Г. Р., Робертс Дж. М. Лекарственные рецепторы и фармакодинамика. В кн.: Базисная и клиническая фармакология. Катзунг Б. Г. (ред.). Т. 1. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект; 1998. 22–52.
4. Dhawan B., Cesselin F., Raghuram R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48 (4): 567–592.
5. Meunier J. C. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 340 (1): 1–15.

6. Stefano G. B., Salzet M., Magazine H. I., Bilfinger T. V. Antagonism of LPS and IFN- γ induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylylase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31 (6): 813–820.
7. Maslov L. N., Lishmanov Yu. B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.* 1993; 40 (2): 89–94.
8. Schultz J. el-J., Hsu A. K., Nagase H., Gross G. J. TAN-67, a delta 1–opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (3 Pt 2): H909–H914.
9. Zadina J. E., Hackler L., Ge L. J., Kastin A. J. A potent and selective endogenous agonist for the m-opiate receptor. *Nature* 1997; 386 (6624): 499–502.
10. Jaffe J. H., Martin W. R. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S. (eds.). New York; 1990. 485–521.
11. Mogil J. S., Pasternak G. W. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmakol. Rev.* 2011; 53 (3): 381–415.
12. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I. et al. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (7): 5384–5386.
13. Burnie J. Naloxone in shock. *Lancet* 1981; 1 (8226): 942.
14. Stefano G. B., Hartman A., Bilfinger T. V. et al. Presence of the mu3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (51): 30290–30293.
15. Witter G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218 (3): 877–881.
16. Szabo B., Wichmann T., Starke K. Presynaptic opioid receptors in portal vein of the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 139 (1): 103–110.
17. Roth A., Keren G., Gluck A. et al. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62 (9): 551–555.
18. Curtis M. J., Pugsley M. K., Walker M. J. A. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27(5): 703–719.
19. Samii A., Bickel U., Stroth U., Pardridge W. M. Blood-brain barrier transport of neuropeptides: analysis with a metabolically stable dermorphin analogue. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (1 Pt 1): E124–E131.
20. Arrigo-Reina R., Ferri S. Evidence for an involvement of the opioid peptidergic system in the reaction to stressful condition. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 64 (1): 85–88.
21. Mayfield K. P., D'Alecy L. G. Delta-1 opioid receptor dependence of acute hypoxic adaptation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 268 (1): 74–77.
22. Chien S., Oeltgen P. R., Diana J. N. et al. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE ([D-Ala² D-Leu⁵]-enkephalin). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107 (3): 964–967.
23. Schultz J. J., Hsu A. K., Gross G. J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29 (8): 2187–2195.
24. Schultz J. J., Hsu A. K., Gross G. J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1- but not mu- or kappa-opioid receptors. *Circulation* 1998; 97 (13): 1282–1289.
25. Bell S. P., Sack M. N., Patel A. et al. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (7): 2296–2302.
26. Miki T., Cohen M. V., Downey J. M. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol. Cell Biochem.* 1998; 186 (1–2): 3–12.
27. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. Opioids and cardioprotection: The impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (4): 493–502.
28. Лышманов Ю. Б., Маслов Л. М. Опиоидная регуляция состояния центральной гемодинамики. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 2003; 1: 2–10.
29. Коробов Н. В. Далаггин — опиоидный пептид периферического действия. *Фармакология и токсикология* 1988; 4: 35–38.
30. Полонский В. М., Арыгин К. Н., Кривошеев И. Г. Место приложения (центрального или периферического) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных аналогов далаггина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1987; 113 (4): 433–434.
31. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. *Тер. архив* 1984; 56 (11): 49–52.
32. Шлозников Б. М., Дониц С. Г., Гребенчиков О. А. и соавт. Изучение антиноцицептивных свойств далаггина в качестве средства анестезиологической защиты. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1990; 116 (3): 272–274.
33. Кузин М. И., Шлозников Б. М., Лихванцев В. В. и соавт. Новый способ общей анестезии при операциях на легких с применением далаггина вместо наркотических анагетиков. *Вестн. АМН СССР* 1990; 3: 7–11.
34. Дониц С. Г. Клинико-экспериментальное обоснование применения далаггина в анестезиологии: автореф. ... канд. мед. наук. М., 1990. 153.
35. Лихванцев В. В., Шлозников Б. М., Смирнова В. И. и соавт. Применение далаггина в комплексе анестезиологической защиты при операциях на органах брюшной полости. *Хирургия* 1990; 7: 75–81.
36. Шлозников Б. М., Лихванцев В. В., Кузнецов А. Ю. и соавт. Далаггин — основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии. *Анестезиология и реаниматология* 1989; 4: 21–25.
37. Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Кузнецов А. Ю. и соавт. Сравнительные аспекты применения далаггина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Анестезиология и реаниматология* 1992; 4: 23–28.
38. Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Озерова Н. В. и соавт. Особенности анестезиологического обеспечения операций на гепатопанкреатодуоденальной зоне. Тез. конф. «Хирургия хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы». М.; 1993. 81.
39. Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Ситников А. В. Перспективы использования малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии* 1994; 1: 39–43.
40. Слепушкин В. Д. Использование далаггина в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии* 1996; 1: 7–8.
41. Ситников А. В. Использование синтетического нейропептида далаггина в схемах общей анестезии при операциях на легких: автореф. ... канд. мед. наук. М., 1991.
42. Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Кузнецов А. Ю. и соавт. Сравнительные аспекты применения далаггина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Анестезиология и реаниматология* 1992; 4: 23–28.
43. Малышев Ю. П., Чуприн С. В., Побединский И. М. Влияние далаггина на течение анестезии у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно сосудистой системы и без таковых. *Вестн. интенс. терапии* 2002; 5: 75–78.
44. Слепушкин В. Д., Васильев С. В. Влияние далаггина на эндокринный статус, метаболизм и гемодинамику в процессе обезболивания у больных с сопутствующей патологией сердца. *Акт. вopr. интенс. терапии*. 1999; 4: 13–16.
45. Заболотских И. Б., Малышев Ю. П. Оптимизация анестезиологического обеспечения сложных длительных операций в брюшно-полостной хирургии. Пособие для врачей. Краснодар; 1996. 25.
46. Лихванцев В. В. Практическое руководство по анестезиологии. М.; МИА: 1998. 288.
47. Лихванцев В. В. Интраоперационная органопротекция как необходимый компонент сбалансированной анестезии. М.; 1990.
48. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on themyocardium — new in sights into protection. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (9): 647–657.
49. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А. и соавт. Ишемическое и фармакологическое preconditioning. *Общая реаниматология*. 2011; VII (6): 59–66.
50. Ломиворотов В. В., Пономарев Д. Н., Шмырев В. А. и соавт. Применение дистанционного ишемического preconditioning у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2011; VII (3): 63–69.

References

1. Ashmarin I. P. Promises for the practical application and some basic studies of small regulatory peptides. *Vopr. Med. Khimii* 1984; 3: 2–7. (In Rus.)
2. Yarygin K. N. Ligand-receptor interactions in the central and peripheral components of the opioidergic system: Abstract of Doctor. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 1989. 24. (In Rus.)
3. Burn G. R., Roberts J. M. Drug receptors and pharmacodynamics. In: Basic and clinical pharmacology. Catzung B. G. (ed.). V. 1. Moscow: Binom; Saint Petersburg: Nevskiy Dialekt; 1998. 22–52. (In Rus.)
4. Dhawan B., Cesselin F., Raghubir R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48 (4): 567–592.
5. Meunier J. C. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 340 (1): 1–15.
6. Stefano G. B., Salzet M., Magazine H. I., Bilfinger T. V. Antagonism of LPS and IFN- γ induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylylase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31 (6): 813–820.

7. Maslov L. N., Lishmanov Yu. B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.* 1993; 40 (2): 89–94.
8. Schultz J. el-J., Hsu A. K., Nagase H., Gross G. J. TAN-67, a delta 1–opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (3 Pt 2): H909–H914.
9. Zadina J. E., Hackler L., Ge L. J., Kastin A. J. A potent and selective endogenous agonist for the m-opiate receptor. *Nature* 1997; 386 (6624): 499–502.
10. Jaffe J. H., Martin W. R. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S. (eds.). New York; 1990. 485–521.
11. Mogil J. S., Pasternak G. W. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmakol. Rev.* 2011; 53 (3): 381–415.
12. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I. et al. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (7): 5384–5386.
13. Burnie J. Naloxone in shock. *Lancet* 1981; 1 (8226): 942.
14. Stefano G. B., Hartman A., Bilfinger T. V. et al. Presence of the mu3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (51): 30290–30293.
15. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218 (3): 877–881.
16. Szabo B., Wichmann T., Starke K. Presynaptic opioid receptors in portal vein of the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 139 (1): 103–110.
17. Roth A., Keren G., Gluck A. et al. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62 (9): 551–555.
18. Curtis M. J., Pugsley M. K., Walker M. J. A. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27(5): 703–719.
19. Samii A., Bickel U., Stroth U., Pardridge W. M. Blood-brain barrier transport of neuropeptides: analysis with a metabolically stable dermorphin analogue. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (1 Pt 1): E124–E131.
20. Arrigo-Reina R., Ferri S. Evidence for an involvement of the opioid peptidergic system in the reaction to stressful condition. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 64 (1): 85–88.
21. Mayfield K. P., D'Alecy L. G. Delta-1 opioid receptor dependence of acute hypoxic adaptation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 268 (1): 74–77.
22. Chien S., Oeltgen P. R., Diana J. N. et al. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE ([D-Ala² D-Leu⁵]-enkephalin). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107 (3): 964–967.
23. Schultz J. J., Hsu A. K., Gross G. J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29 (8): 2187–2195.
24. Schultz J. J., Hsu A. K., Gross G. J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1- but not mu- or kappa-opioid receptors. *Circulation* 1998; 97 (13): 1282–1289.
25. Bell S. P., Sack M. N., Patel A. et al. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (7): 2296–2302.
26. Miki T., Cohen M. V., Downey J. M. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol. Cell Biochem.* 1998; 186 (1–2): 3–12.
27. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. Opioids and cardioprotection: The impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (4): 493–502.
28. Lishmanov Yu. B., Maslov L. M. Opiatergic regulation of the state of central hemodynamics. *Patol. Fiziologiya i Eksperim. Terapiya* 2003; 1: 2–10. (In Rus.)
29. Korobov N. V. Dalargin is a peripherally acting opioid peptide. *Farmakologiya i Toksikologiya* 1988; 4: 35–38. (In Rus.)
30. Polonsky V. M., Yarygin K. N., Krivosheyev I. G. The site (central or peripheral) of application of the antiulcer effect of the synthetic analogue dalargin in an experimental model of cysteamine-induced duodenal ulcers in rats. *Byul. Experim. Biologii i Meditsiny* 1987; 113 (4): 433–434. (In Rus.)
31. Smagin V. G., Vinogradov V. A., Bulgakov S. A. Ter. *Arkhiv* 1984; 56 (11): 49–52. (In Rus.)
32. Shloznikov B. M., Donich S. G., Grebenchikov O. A. et al. Study of the antinociceptive properties of dalargin as an agent of anesthesiologic protection. *Byul. Experim. Biologii i Meditsiny* 1990; 116 (3): 272–274. (In Rus.)
33. Kuzin M. I., Shloznikov B. M., Likhvantsev V. V. et al. A new mode of general anesthesia during lung operations using dalargin instead of narcotic analgesics. *Vestn. AMN SSSR* 1990; 3: 7–11. (In Rus.)
34. Donich S. G. Clinical and experimental rationale for the use of dalargin in anesthesiology: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation, Moscow, 1990. 153. (In Rus.)
35. Likhvantsev V. V., Shloznikov B. M., Smirnova V. I. et al. Use of dalargin in the complex of anesthesiologic protection during operations on abdominal organs. *Khirurgiya* 1990; 7: 75–81. (In Rus.)
36. Shloznikov B. M., Likhvantsev V. V., Kuznetsov A. Yu. et al. Dalargin is a basic agent for intraoperative protection in the correction of atrial septal defect under extracorporeal circulation: A new method of anesthesia method. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* 1989; 4: 21–25. (In Rus.)
37. Likhvantsev V. V., Smirnova V. I., Kuznetsov A. Yu. et al. Comparative aspects of the use of dalargin in the complex of anesthesiologic protection in the surgical correction of congenital heart diseases. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* 1992; 4: 23–28. (In Rus.)
38. Likhvantsev V. V., Smirnova V. I., Ozerova N. V. et al. Specific features of anesthetic maintenance of operations on the hepatopancreatoduodenal area. Abstracts of the Conference on Surgery for Chronic Pancreatitis and Pancreatic Tumors. Moscow; 1993. 81. (In Rus.)
39. Likhvantsev V. V., Smirnova V. I., Sitnikov A. V. Prospects for the use of small regulatory peptides in anesthesiology and intensive care. *Vestn. Intens. Terapii* 1994; 1: 39–43. (In Rus.)
40. Slepushkin V. D. Use of dalargin in anesthesiology and intensive care. *Vestn. Intens. Terapii* 1996; 1: 7–8. (In Rus.)
41. Sitnikov A. V. Use of the synthetic neuropeptide dalargin in general anesthesia regimens for lung surgery: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 1991. (In Rus.)
42. Likhvantsev V. V., Smirnova V. I., Kuznetsov A. Yu. et al. Comparative aspects of the use of dalargin in the complex of anesthesiologic protection in the surgical correction of congenital heart diseases. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* 1992; 4: 23–28. (In Rus.)
43. Malyshev Yu. P., Chuprin S. V., Pobedinsky I. M. Effect of dalargin on the course of anesthesia in patients with and without diseases of the cardiovascular system. *Vestn. Intens. Terapii* 2002; 5: 75–78. (In Rus.)
44. Slepushkin V. D., Vasilyev S. V. Effect of dalargin on the endocrine status, metabolism, and hemodynamics during anesthesia in patients with concomitant cardiac pathology. *Akt. Vopr. Intens. Terapii* 1999; 4: 13–16. (In Rus.)
45. Zabolotskikh I. B., Malyshev Yu. P. Optimization of anesthetic maintenance of long-term complex operations in abdominal surgery. A guide for the physician. Krasnodar; 1996. 25. (In Rus.)
46. Likhvantsev V. V. A practical guide to anesthesiology. Moscow; MIA: 1998. 288. (In Rus.)
47. Likhvantsev V. V. Intraoperative organ protection as an essential component of balanced anesthesia. Moscow; 1990. (In Rus.)
48. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on themyocardium — new in sights into protection. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (9): 647–657.
49. Likhvantsev V. V., Moroz V. V., Grebenchikov O. A. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; VII (6): 59–66. (In Rus.)
50. Lomivorotov V. V., Ponomarev D. N., Shmyrev V. A. et al. Use of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiosurgical Patients. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 63–69. (In Rus.)

Поступила 28.11.11