

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ МИОКАРДА

С.А. Воронцов, ген. дир. ФГБУ «ОС «Подмосковье» Управления делами президента Российской Федерации, г. Домодедово, Московская об., siriussv@mail.ru

В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, v_m_gukasov@mail.ru

М.М. Расулов, нач. отд. ГНИИХТЭОС, д-р мед. наук, проф. maksud@bk.ru

Л.Л. Мякинкова, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, llm@extech.ru

В обзорной статье систематизированы сведения о возможности уменьшения зоны острого инфаркта миокарда с помощью активации опиоидных рецепторов. Показано, что в клинической практике отсутствуют препараты, имитирующие адаптивный феномен ишемического посткондиционирования сердца. Представлены данные о способности агонистов аденозиновых рецепторов избирательно предупреждать реперфузионные повреждения миокарда. Заключается, что наибольшие перспективы для клинического применения с целью профилактики реперфузионных повреждений имеют агонисты опиоидных рецепторов, которые можно вводить болюсом, не опасаясь коллапса. Определенный потенциал имеют и агонисты каннабиноидных рецепторов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, рецепторы опиатов, агонисты каннабиноидных рецепторов.

PROSPECTS FOR THE USE OF AGONISTS OF OPIOID RECEPTORS IN ISCHEMIC LESIONS OF THE MYOCARDIUM

S.A. Vorontsov, Director General, FGBI «OS Podmoskovie» Office of the President of the Russian Federation of Affairs, Domodedovo, Moscow Region, siriussv@mail.ru

V.M. Gukasov, Chief Scientific Officer, SRI FRCEC, Ph.D. of Biology, v_m_gukasov@mail.ru

M.M. Rasulov, Head of Department of GNIICHTEOS, Ph.D. of Medicine Sciences, Professor, maksud@bk.ru

L.L. Myakinkova, Head of Department, SRI FRCEC, Doctor of Biology, llm@extech.ru

In a review article systematic information about the possibility of reducing the area of acute myocardial infarction via activation of opioid receptors. It is shown that in clinical practice there are no drugs that mimic the adaptive phenomenon of ischemic post conditioning heart. Presents data on the ability of agonist's adenosine receptors selectively prevent reperfusion injury of the myocardium. Is that the greatest prospects for clinical application with CE-pour prevention of reperfusion injury is agonists of the opioid receptors that can be activated by a bolus without fear of collapse. Some potential have and agonists of cannabinoid receptors.

Keywords: myocardial infarction, opiate receptors, cannabinoid receptor agonists have.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее социально-значимым заболеванием в России и многих развитых странах. Социальная значимость этого заболевания определяется тем, что ИБС нередко завершается внезапной сердечной смертью (ВСС), острым инфарктом миокарда (ОИМ). Последний часто введет к гибели пациента или утрате трудоспособности, причем значительная доля случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст (до 60 лет). Установлено, что среди пациентов, перенесших ОИМ, только 55%

человек возвращается к профессиональному труду в полном объеме, 22% были вынуждены уменьшить объем или квалификацию труда, а 23% утратили трудоспособность [5]. В 2006 г. острым инфарктом миокарда в нашей стране заболели 186 тыс. человек, умерли 65 тыс., то есть 35% от числа заболевших [8].

Поэтому интерес к исследованию проблем лечения инфаркта миокарда неуклонно растет (рис. 1). Так, за последние 25 лет (с 1990 по 2015 г.) число публикаций, касающихся инфаркта миокарда по данным базы Scopus составило 567983 документов.

Наибольшее количество документов, найденных по базе данных Scopus по ключевому слову «myocardial infarction» за 25-летний период публикуется авторами из США (190955). Результаты поиска по указанному запросу статей российских авторов выявил всего 4114 публикаций (рис. 2).

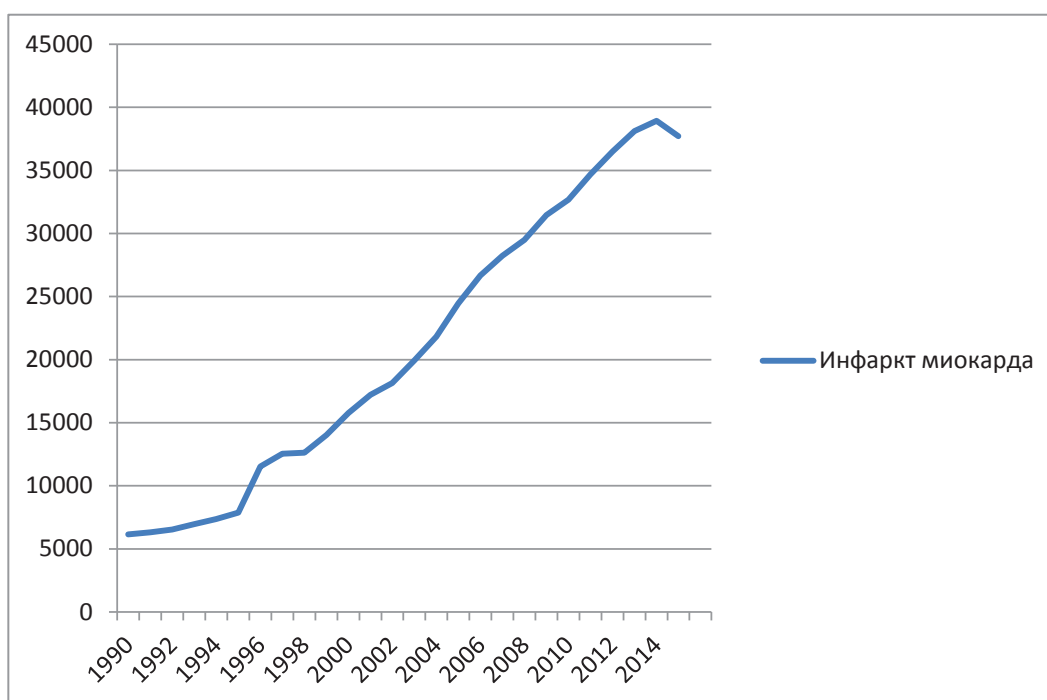


Рис. 1. Динамика публикационной активности по исследованию инфаркта миокарда (данные базы Scopus, сентябрь 2016 г. по ключевому слову «myocardial infarction»)

Хотя внегоспитальная летальность при ОИМ очень велика, показатели внутригоспитальной летальности при остром инфаркте также оставляют желать лучшего. В 2010 г. R.J. Simes и соавт. [34] опубликовали статью, в которой сообщают, что в России внутригоспитальная летальность при ОИМ составляет 16,5%. Близкую цифру приводят А.Д. Эрлих и Н.А. Грацианский [9] – 16,7%. В Западной Европе, США и Канаде этот показатель намного ниже. Так, согласно данным R.J. Simes и соавт. [34], внутригоспитальная летальность от ОИМ в Западной Европе составляет 7,3%. В США внутригоспитальная летальность составляет 5,9% [10]. Более низкий процент летальности в зарубежных госпиталях является следствием: (1) более быстрой, чем в России, доставки пациентов в стационар; (2) более эффективной, чем в России, реперфузионной терапии. Однако, даже в том случае, если в России удастся приблизиться к европейским и американским показателям, летальность все же будет оставаться высокой 5,9–7,3%. Так, согласно данным Е.И. Пановой [6], наиболее частыми причинами

смерти являлись: кардиогенный шок – у 52% человек, аритмии – у 25% больных, тромбоэмболия легочной артерии – 10% пациентов, разрыв миокарда левого желудочка – у 5% человек, другие причины – 8% больных. При этом вероятность развития кардиогенного шока, разрыва миокарда левого желудочка (всего 57% смертей) напрямую зависит от размера инфаркта миокарда [7]. Есть данные о том, что тяжесть желудочковых аритмий также зависит от размеров очага некроза [13]. Наблюдения показывают, что после успешной рекализации инфаркт-связанной коронарной артерии часть пациентов неожиданно погибают в результате реперфузионного повреждения сердца. Факты говорят о целесообразности разработки препаратов, способных радикально повлиять на размер инфаркта при реперфузионной терапии ОИМ. Таких лекарств пока не существует.

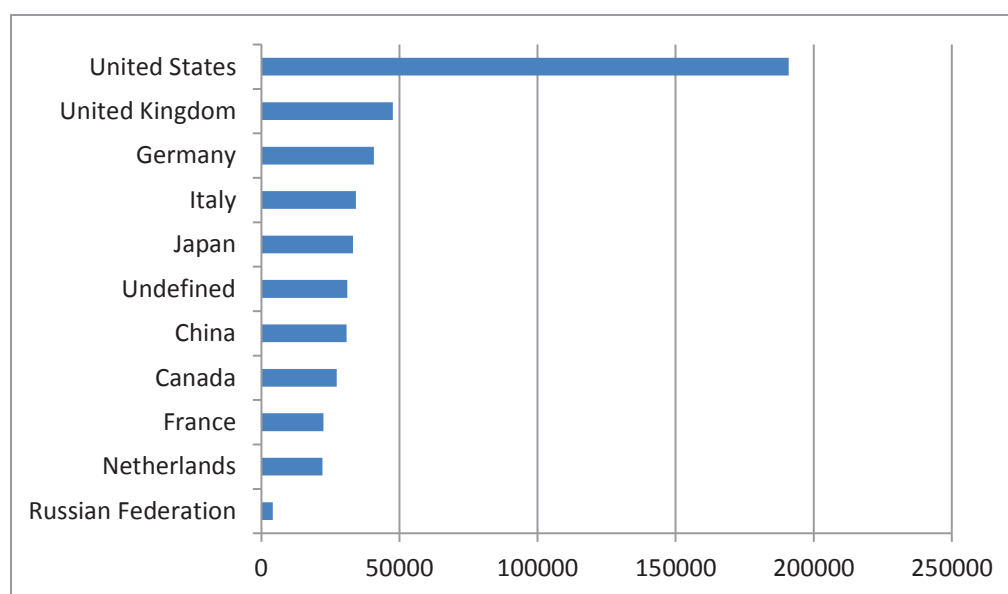


Рис. 2. Публикационная активность в различных странах по исследованию инфаркта миокарда (данные базы Scopus, сентябрь 2016 г. по ключевому слову «myocardial infarction»)

После того, как в 1986 г. трое американских исследователей открыли феномен ишемического preconditionирования (ИП) [31], стало вполне очевидным, что можно эффективно предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца. Однако было неясно, можно ли как-то повлиять на реперфузионные повреждения сердца, воздействуя на миокард после коронароокклюзии. В этом плане отметим, что в 2003 г. группа физиологов во главе с проф. J. Vinten-Johansen [39] обнаружила феномен, названный «ишемическим посткондиционированием» (ischemic post conditioning).

Суть этого феномена заключается в том, что несколько сеансов кратковременной ишемии (не более 30 сек.) и реперфузии (не более 30 сек.) предупреждают реперфузионное повреждение сердца после длительной ишемии.

Проявляется этот защитный эффект уменьшением соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) на 44% по сравнению с контролем [39], где «областью риска» называют миокард, подвергшийся ишемии – реперфузии.

Хотя феномен посткондиционирования был открыт в 2003 г. [39], рецепторная природа и сигнальный механизм этого феномена до сих пор остаются малоизученными. Так, по данным публикационной активности с 2003 г. количество публикаций по посткондициониро-

ванию сердца выросло с 319 до 1612, т.е. почти в 5 раз, но доля этих публикаций составляет всего около 2,5% всех публикаций за последние 25 лет посвященных изучению инфаркта миокарда. Этим, видимо, и объясняется факт, что до сих пор не созданы лекарственные препараты, способные предупреждать реперфузионные повреждения сердца человека. Между тем, подобные повреждения могут быть причиной гибели пациентов, у которых успешно была выполнена реперфузия пораженного миокарда (тромболизис, стентирование).

В настоящее время ведется активный поиск фармакологических агентов, имитирующих феномен посткондиционирования. Способность агонистов аденозиновых (А) рецепторов избирательно предупреждать реперфузионные повреждения была обнаружена в 1997 г. еще до открытия феномена посткондиционирования [25].

Первое сообщение о применении аденозина при лечении ОИМ появилось в 1998 г. По данным авторов, аденозин способствовал увеличению количества жизнеспособного миокарда в зоне ишемии [18]. Результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) о применении аденозина появились в печати в 1999 г. [28]. В исследование было включено 119 пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST, которым вводили внутривенно аденозин и осуществляли тромболитическую терапию. В группу контроля было включено 117 больных ОИМ, которым проводили только тромболитическую терапию. Аденозин вводили со скоростью 70 мкг/кг/мин в течение 3 час. Было зафиксировано уменьшение дефекта перфузии (сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi) на 33% по сравнению с группой контроля. В 2005 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования AMISTAD-II, включавшего 2118 пациентов с ОИМ. Оказалось, что аденозин в дозе 70 мкг/кг/мин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект, а в дозе 50 мкг/кг/мин не влиял на размер инфаркта. В 2005 г. А. Misagi и соавт. [29] сообщили о результатах своих наблюдений над пациентами с ОИМ, у которых было выполнено стентирование инфаркт-связанной артерии, у части больных была использована внутривенная инфузия аденозина со скоростью 70 мкг/кг/мин или 50 мкг/кг/мин. В 2002 г. J. Wang и соавт. [37] сообщили о результатах применения внутривенного введения аденозина у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и ЧКВ. Оказалось, что у пациентов, получавших аденозин, отмечается более полное восстановление коронарного кровотока в зоне риска по сравнению с группой плацебо. У этих же больных было зафиксировано улучшение показателей сократимости сердца. Однако различий по величине пика креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонина Т между группами выявить не удалось [Wang J. et al., 2002 г.]. Впрочем, не всем исследователям удалось обнаружить протекторный эффект аденозина у пациентов с ОИМ. В 2003 г. М. Quintana и соавт. [33] опубликовали результаты своих наблюдений над пациентами с ОИМ и подъемом сегмента ST, которым проводили тромболитическую терапию. Половине пациентов ($n = 302$) внутривенно в течение 6 часов вводили аденозин со скоростью 10 мкг/кг/мин, другая группа больных (контроль, $n = 306$) получала внутривенно 0,9% раствор NaCl. Авторам работы не удалось выявить положительный эффект аденозина на течение ОИМ [33]. По всей видимости, неудача была следствием применения слишком малой дозировки аденозина. В этой связи необходимо сообщить об экспериментах J.N. Peart и соавт. [32], которые обнаружили, что фармакологический агент, имитирующий феномен посткондиционирования, должен попасть в кровоток до возобновления коронарной перфузии, если его вводить сразу же после начала реперфузии сердца, то инфаркт-лимитирующего эффекта не наблюдается. Видимо, это и произошло в исследовании M.L. Fokkema и соавт [15].

Тогда же (в 2003 г.) были опубликованы результаты двойного, слепого, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования кардиопротекторных свойств агониста A1- и A2-рецепторов AMP579 [27], который в экспериментах показал себя эффективным кардиопротекторным препаратом [35]. Исследование проводили на 311 пациентах с ОИМ и подъемом сегмента ST, которым осуществляли ЧКВ и вводили либо плацебо, либо вводили внутри-

венно в течение 6 час. АМР579 в дозах, обеспечивающих повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии в экспериментальных исследованиях. Оказалось, что АМР579 не влияет на размер инфаркта. Авторы полагают, что использованные дозы АМР579 оказались недостаточными для предупреждения реперфузионных повреждений сердца у человека [27]. Следовательно, на основании этих данных можно считать доказанным, что агонисты аденозиновых рецепторов в опытах *in vivo* имитируют феномен посткондиционирования. Среди исследователей пока нет единства взглядов в вопросе о том, какие субтипы аденозиновых рецепторов следует активировать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют, что внутривенная инфузия аденозина оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и способствует более полному восстановлению коронарного кровотока после ЧКВ. Однако эти позитивные эффекты наблюдаются только у тех пациентов с ОИМ, у которых удалось восстановить коронарный кровоток в зоне ишемии через 3–4 час. после коронаротромбоза. Необходимо подчеркнуть, что аденозин оказывает протекторные эффекты только в том случае, если его применяют до реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии. Широкое внедрение агонистов аденозиновых рецепторов в клиническую практику затрудняет тот факт, что для достижения кардиопротекторного эффекта их нужно вводить внутривенно капельно на протяжении нескольких часов. Следует отметить, что инфаркт-лимитирующий эффект аденозина удается обнаружить только в больших многоцентровых исследованиях. Этот факт говорит о том, что аденозин ограничивает размер инфаркта только у части больных, поэтому его кардиопротекторный эффект удается обнаружить только в случае его применения на большой выборке больных ОИМ (14).

Экспериментальные данные указывают на то, что агонисты опиоидных и каннабиноидных рецепторов могут предупреждать реперфузионные повреждения сердца, то есть имитировать феномен посткондиционирования [1, 3, 4, 19, 20, 32]. Однако исследователи не могут прийти к единому мнению о том, на какие субтипы опиоидных и каннабиноидных рецепторов следует воздействовать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям. Мало изучен сигнальный механизм кардиопротекторного действия опиоидов во время реперфузии, а сигналинг инфаркт-лимитирующего действия каннабиноидов во время реперфузии не исследован.

Клинические данные говорят о том [38], что морфин способен предупреждать реперфузионные повреждения сердца у человека. Анализ литературных данных говорит о том, что агонисты опиоидных и каннабиноидных рецепторов могут стать прототипом для разработки принципиально новых препаратов для профилактики реперфузионных повреждений сердца. Исследование опиоидных рецепторов довольно широко представлено в публикациях. Так, за последние 25 лет (с 1990 по 2015 г.) число публикаций по данным базы Scopus найденных по ключевому слову «рецепторы опиатов» составило 81122 документов. Однако большая часть этих документов опубликована в изданиях, специализирующихся на нейронауках, психиатрии, психологии. Применительно к кардиологии, судя по публикациям, исследований о влиянии рецепторов опиатов на улучшение процессов посткондиционирования при острых поражениях инфаркта миокарда относительно немного (рис. 3).

Исследования патентной активности в базе Scopus показали, что количество патентов по ключевым словам «инфаркт миокарда» с 1990 по 2016 г. составило 127850, а патентов с ключевыми словами «инфаркт миокарда и рецепторы опиатов» — только 3918, т.е. около 3%. Динамика патентной активности представлена на рис. 4.

Опиоиды могут быть использованы для разработки новых препаратов, повышающих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Они имеют два важных преимущества над агонистами аденозиновых рецепторов: (1) опиоиды не оказывают гипотензивного эффекта; (2) опиоиды по сравнению с аденозином имеют более продолжительное время полужизни, поэтому их можно вводить в форме болюсов, не опасаясь вызывать коллапс.

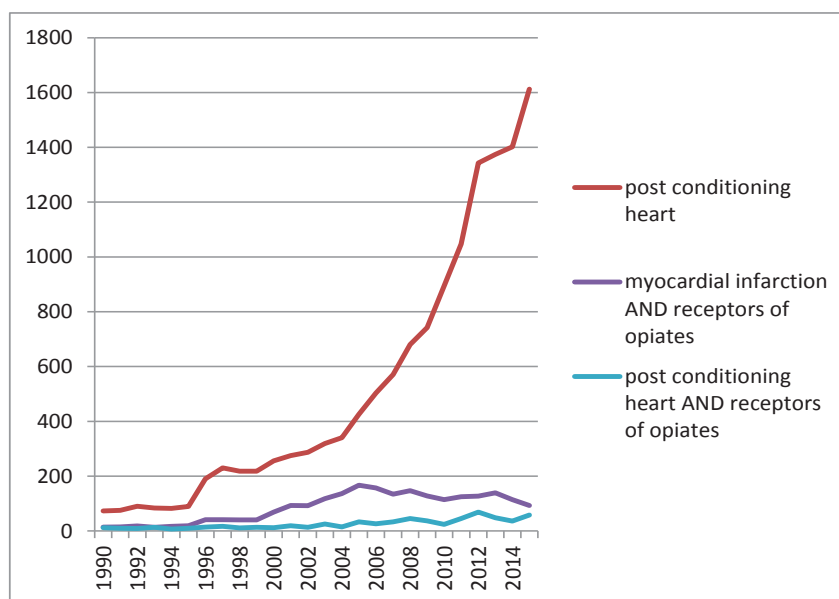


Рис. 3. Динамика публикационной активности за последние 25 лет по ключевым словам «посткондиционирование сердца», «инфаркт миокарда и рецепторы опиатов» и «посткондиционирование сердца и рецепторы опиатов» (данные базы Scopus, сентябрь 2016 г.)

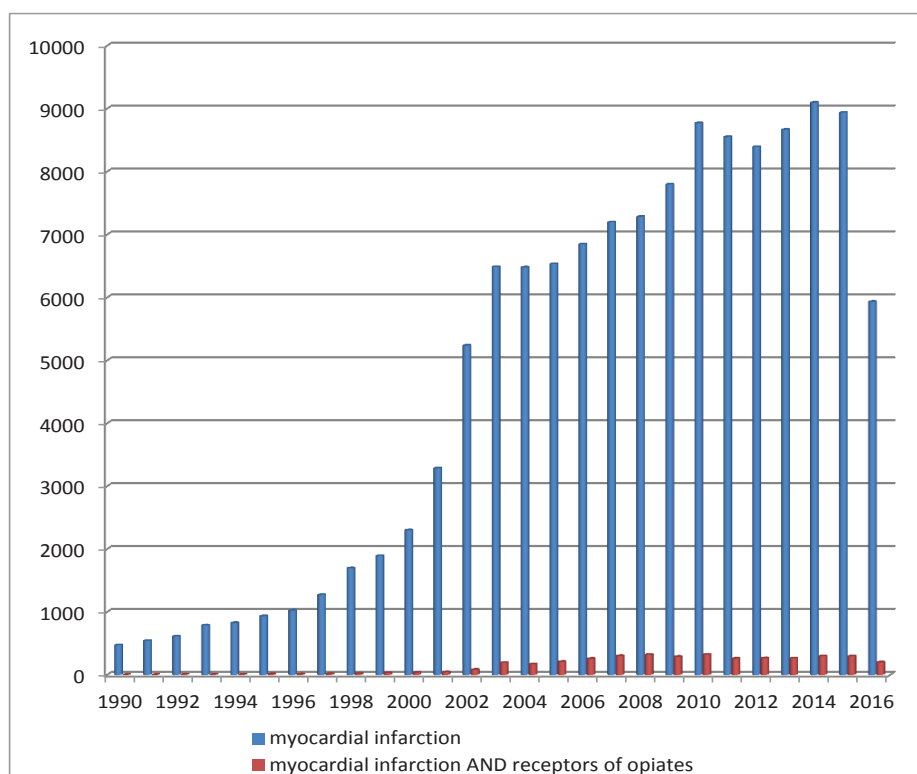


Рис. 4. Динамика патентной активности с 1990 по 2016 гг. по ключевым словам «инфаркт миокарда» и «инфаркт миокарда и рецепторы опиатов» (данные базы Scopus, сентябрь 2016 г.)

В 2004 г. E.R. Gross и соавт. [20] впервые обнаружили, что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования. Эксперименты они проводили на крысах с коронароокклюзией (30 мин.) и реперфузией (2 час.). За 5 мин. до реперфузии животным вводили морфин (0,3 мг/кг) или агонист δ -опиоидных рецепторов (ОР) BW373U86 (1 мг/кг). Выяснилось, что оба опиоида способствуют уменьшению индекса ЗИ/ОР [20]. В 2005 г. способность опиоидов имитировать феномен посткондиционирования была подтверждена W.L. Chang и соавт. [10]. Они установили, что внутривенная инъекция за 10 мин до реперфузии неселективного агониста ОР морфина (0,3 мг/кг) или опиоида талипорфина обеспечивает уменьшение размера инфаркта и ингибирует реперфузионную аккумуляцию в миокарде нейтрофилов [11]. Защитный эффект талипорфина не проявлялся в условиях блокады ОР налоксоном или налтрексоном. Эти данные были подтверждены в исследовании, выполненном в 2007 г. [21, 22]. В ходе этой работы было показано, что внутривенное введение морфина (0,3 мг/кг) за 5 мин. до реперфузии обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР на 20%. Сходный инфаркт-лимитирующий эффект оказывал селективный агонист δ -ОР BW373U86 [22]. Японские исследователи вводили селективный δ -агонист SNC-121 внутривенно в течение 5 мин., начиная за 3 мин. до снятия лигатуры с коронарной артерии, и продолжали инфузию в течение 2 мин. после окончания коронароокклюзии [36]. Выяснилось, что SNC-121 оказывает кардиопротекторный эффект. В 2007 г. K. Förster и соавт. [16] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном перфузируемом сердце кролика, на котором воспроизводили региональную ишемию (30 мин.) и реперфузию (2 час.). За 5 мин до реперфузии в перфузат вносили неселективный β -агонист D-Ala2-D-Leu5-энкефалин (DADLE) в конечной концентрации 40 нМ/л. Перфузия с препаратом продолжалась 1 час. Авторы установили, что DADLE способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР [16]. К сожалению, они, как и авторы вышеперечисленных работ, не исследовали рецепторную природу инфаркт-лимитирующего эффекта DADLE. Способность опиоидов имитировать феномен прекодиционирования была подтверждена в исследовании, выполненном Z. Chen и соавт. [12] на изолированном перфузируемом сердце крысы. Сердце подвергали 45-минутной глобальной ишемии и 60-минутной реперфузии.

Посткондиционирование имитировали с помощью добавления в перфузионный раствор морфина (0,3, 3 и 30 мкМ/л) в момент начала реперфузии. Перфузия с морфином продолжалась 10 мин. Оказалось, что во всех использованных концентрациях морфин уменьшал площадь инфаркта миокарда и снижал реперфузионный выброс КФК. Блокада всех типов ОР налоксоном приводила к исчезновению кардиопротекторного эффекта морфина. Инфаркт-лимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях селективной блокады κ -ОР норбиналторфимином. Названный эффект сохранялся после селективной блокады δ -ОР налтриндолом [12]. Данный факт свидетельствует о том, что морфин имитирует феномен посткондиционирования, активируя μ -опиоидные рецепторы. В опытах на изолированном сердце агонисты и антагонисты ОР вносили в перфузионный раствор за 5 мин. до начала реперфузии, перфузия с лигандом ОР продолжалась 15 мин [24]. Оказалось, что морфин и селективный δ -агонист BW373U86 имитируют феномен посткондиционирования [24].

Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов не проявлялся в условиях ингибирования δ -ОР налтриндолом. В ходе исследований *in vitro* было установлено, что морфин индуцирует синтез NO в кардиомиоцитах. Этот эффект не проявлялся в условиях селективной блокады δ -ОР налтриндолом [24]. Сходные данные получили в 2011 г. J.H. Kim и соавт. [26]. Эксперименты они выполняли в условиях моделирования региональной ишемии (30 мин.) и реперфузии (2 час.). Морфин вносили в перфузат за 5 мин до возобновления коронарной реперфузии. Было установлено, что морфин способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР в 3 раза [26]. Австралийские физиологи [32] в опытах на крысах с коронароокклюзией (30 мин.) и реперфузией (2 час.) показали, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии селек-

тивного κ1- агониста U-50488 (1 мг/кг) способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР. Инъекция U-50488 через 10 сек. после возобновления коронарной перфузии не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта.

Кардиопротекторный эффект U-50488 не проявлялся в условиях блокады κ-ОР норби-налторфимином [32]. Авторы исследовали кардиопротекторный эффект U-50488 (100 нМ) в опытах на изолированном перфузируемом сердце мыши, моделируя глобальную ишемию (25 мин.) и реперфузию (45 мин.). Перфузия с U-50488 продолжалась 10 мин. Агонист κ1-ОР оказывал инфаркт-лимитирующий эффект. Способность морфина (1 мг/кг внутривенно) имитировать феномен ИП была подтверждена китайскими физиологами, которые вводили опиоид крысам за 1 мин. до реперфузии [19].

В 2009 г. I. Mourouzis и соавт. [30] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали воздействию глобальной ишемии (30 мин.) и реперфузии (45 мин.). Во время реперфузии использовали морфин в конечной концентрации 1 мкМ/л. Было установлено, что морфин не влияет на насосную функцию сердца, но уменьшает выброс ЛДГ в перфузат, оттекающий от сердца [30]. Рецепторную природу инфаркт-лимитирующего эффекта морфина авторы не исследовали. В 2010 г. R. Nuhn и соавт. [23] в экспериментах на изолированном сердце подтвердили способность морфина имитировать феномен посткондиционирования. Для кардиологов важно, чтобы фармакологический агент не только уменьшал соотношение РИ/ОР, устранял проявления феномена no-reflow, но и улучшал насосную функцию сердца в реперфузионном периоде. В этой связи данные M. Fuardo и соавт. [17] представляют особый интерес. Авторы проводили эксперименты на изолированной трабекуле предсердия человека, которую подвергали воздействию гипоксии (30 мин.) и реоксигенации (60 мин.). Морфин и DADLE добавляли в среду инкубации во время реоксигенации. Оказалось, что оба опиоида способствуют восстановлению сократимости трабекулы во время реоксигенации [17]. Следовательно, опиоиды могут оказывать не только инфаркт-лимитирующий эффект, но и положительный инотропный эффект во время реоксигенации. В 2013 г. R. Zhang и соавт. [38] опубликовали результаты первых клинических испытаний морфина в качестве кардиопротекторного препарата. Исследования проводили на детях с тетрадой Фалло. Морфин (0,1 мг/кг) вводили через кардиоплегическую иглу в основание аорты за 3 мин до снятия зажима с аорты. Некроз кардиомиоцитов оценивали в послеоперационном периоде по уровню тропонина I в плазме крови. Оказалось, что морфин обеспечивал снижение пика подъема тропонина I в 2,5 раза [38]. Этот факт свидетельствует о том, что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования у человека.

Подводя итог, следует отметить, что все исследователи единодушны в том, что опиоиды имитируют феномен посткондиционирования. Однако среди авторов нет единства взглядов в вопросе о том, какие именно ОР следует активировать для повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Так, недавно показано, что феномен посткондиционирования может имитировать каннабиноид NU-210 в дозе 0,1 мг/кг [1–4]. К сожалению, NU-210, подобно агонистам аденозиновых рецепторов, в указанной дозе оказывал гипотензивное действие. Проводятся исследования по изучению инфаркт-лимитирующей активности препарата в меньших дозах. Побочным эффектом каннабиноидов является психотропное действие этих препаратов, поэтому перспективными представляются эксперименты, например, с каннабиноидами, не проникающими через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, анализ литературных данных и рост публикационной активности свидетельствует о том, что наибольшие перспективы для клинического применения с целью профилактики реперфузионных повреждений имеют агонисты опиоидных рецепторов, которые можно вводить болюсом, не опасаясь коллапса. В перспективе возможна разработка принципиально новых препаратов, позволяющих предупредить реперфузионные повреждения

сердца человека, возникающих после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии и, тем самым, спасти тысячи жизней. Определенный потенциал в этом плане имеют агонисты каннабиноидных рецепторов.

Работа выполнена в ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Государственного задания по проекту № 2.39.2016/НМ.

Список литературы (References)

1. Lishmanov Y.B., Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y. (2013) Cruise AV Method-of cannabinoid HU-210 to simulate the phenomenon of ischemic postkon-conditioning. Sib. med. Jour. (Tomsk), v. 28, No. 3, pp. 70–73.
2. Maslov L.N. (2007) Coronary perfusion, necrosis area, the pumping function of myocardial, and the electrical stability of the heart after myocardial revascularization infartsi-Rowan. Angiol. vessel. Surgery 2007, No. 13 (4), pp. 9–19.
3. Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y. (2013) Agonist HU-210 cannabinoid receptors mimics the phenomenon of preconditioning and postconditioning phenomenon heart. Summary 0470. Russian National Congress of Cardiologists. Proc. rep. St. Petersburg. September 27, pp. 363–364.
4. Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y. (2013) The use of agonists kannabino idnyh-receptor for the prevention and treatment of ischemic and reperfusion injury of the heart. Herald KazNMU, No. 5 (1), pp. 166–167.
5. Nikolaeva N.V., Fedorov V.V., Privalov V.Y., Galyanov A.A. (1997) Labor prognosis of patients with myocardial infarction. Cardiology, No. 37 (3), p. 73.
6. Panova E.I. (2008) The nearest and long-term prognosis in patients with myocardial infarction. Clin. med. No. 86 (12), pp. 19–23.
7. Sirkin A.L. (2003) Myocardial infarct. Moscow. Medical News Agency, p. 466.
8. Chazov E.I. (2008) Ways to reduce mortality from cardiovascular disease. Ther. archive. No. 80 (8), pp. 11–16.
9. Ehrlich A.D., Gratsiansky N.A. (2009) Register acute coronary syndromes PE-Kord. Patients and treatment before discharge from the hospital. Cardiology. No. 49 (7–8), pp. 4–12.
10. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z., Budaj A., Lypez-Sendyn J.L., Guneri S., Jiang F., White H.D., Fox K.A., Braunwald E. (2006) EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N. Engl. J. Med., No. 354(14), pp. 1477–1488.
11. Chang W.L., Lee S.S., Su M.J. (2005) Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts. J. Biomed. Sci. No. 12(4), pp. 611–619.
12. Chen Z., Li T., Zhang B. (2008) Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. J. Surg. Res. No. 145(2), pp. 287–294.
13. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. (1987) Models for the study of arrhythmias in myocardial ischaemia and infarction: the use of the rat. J. Mol. Cell. Cardiol. No. 19(4), pp. 399–419.
14. Desmet W., Bogaert J., Dubois C., Sinnaeve P., Adriaenssens T., Pappas C., Ganame J., Dymarkowski S., Janssens S., Belmans A., Van de Werf F. (2011) High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Eur. Heart J. No. 32(7), pp. 867–877.
15. Fokkema M.L., Vlaar P.J., Vogelzang M., Gu Y.L., Kampinga M.A., de Smet B.J., Jessurun G.A., Anthonio R.L., van den Heuvel A.F., Tan E.S., Zijlstra F. (2009) Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. Circ. Cardiovasc. Interv. No. 2(4), pp. 323–329.
16. Förster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. (2007) The opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. No. 293(3), pp. H1604–H1608.

17. Fuardo M., Lemoine S., Lo Coco C., Hanouz J.L., Massetti M. (2013) [D-Ala²,D-Leu⁵]-enkephalin (DADLE) and morphine-induced postconditioning by inhibition of mitochondrial permeability transition pore, in human myocardium. *Exp. Biol. Med* (Maywood). No. 238(4), pp. 426–432.
18. Garratt K.N., Holmes D.R., Molina-Viamonte V., Reeder G.S., Hodge D.O., Bailey K.R., Lobl J.K., Laudon D.A., Gibbons R.J. (1998) Intravenous adenosine and lidocaine in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* No. 136(2), pp. 196–204.
19. Gong Z.X., Ran K., Chang Y.T., Xu J.M. (2009) Effect of morphine post-conditioning on myocardial ischemiareperfusion injury in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Med. Sci.* No. 38(5), pp. 521–524.
20. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. (2004) Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ. Res.* No. 94(7), pp. 960–966.
21. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. (2007) Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3. *Diabetes.* No. 56(1), pp. 127–136.
22. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. (2007) GSK3 inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* No. 102(4), pp. 341–349.
23. Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Schlack W., Preckel B., Hollmann M.W. (2010) Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels. *Br. J. Anaesth.* No. 105(5), pp. 589–595.
24. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A., Norfleet E.A., Xu Z. (2008) Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors. *Anesthesiology.* No. 108(2), pp. 243–250.
25. Jordan J.E., Zhao Z.Q., Sato H., Taft S., Vinten-Johansen J. (1997) Adenosine A₂ receptor activation attenuates reperfusion injury by inhibiting neutrophil accumulation, superoxide generation and coronary endothelial adherence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* No. 280(1), pp. 301–309.
26. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H., Lee M.Y., Park J.H. (2011) Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* No. 61(1), pp. 69–74.
27. Kopecky S.L., Aviles R.J., Bell M.R., Lobl J.K., Tipping D., Frommell G., Ramsey K., Holland A.E., Midei M., Jain A., Kellett M., Gibbons R.J. (2003) Amp579 Delivery for Myocardial infarction reduction study. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study measuring the effect of an adenosine agonist on infarct size reduction in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ADMIRE (Amp579 Delivery for Myocardial Infarction REduction) study. *Am. Heart J.* No. 146(1), pp. 146–152.
28. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A., DiCarli M.F., Leeser M.A., Browne K.F., Eisenberg P.R., Bolli R., Casas A.C., Molina-Viamonte V., Orlandi C., Blevins R., Gibbons R.J., Califf R.M., Granger C.B. (1999) Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebocontrolled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* No. 34(6), pp. 1711–1720.
29. Micari A., Belcik T.A., Balcells E.A., Powers E., Wei K., Kaul S., Lindner J.R. (2005) Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* No. 96(10), pp. 1410–1415.
30. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C., Cokkinos D.V. (2009) Morphine administration at reperfusion fails to improve postischaemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur. J. Anaesthesiol.* No. 26(7), pp. 572–581.
31. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986. No. 74(5), pp. 1124–1136.
32. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. (2008) Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* No. 103(5), pp. 454–463.
33. Philipp S., Yang X.M., Cui L., Davis A.M., Downey J.M., Cohen M.V. (2006) Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A_{2b} receptor cascade. *Cardiovasc. Res.* No. 70(2), pp. 308–314.

34. Simes R.J., O'Connell R.L., Aylward P.E., Varshavsky S., Diaz R., Wilcox R.G., Armstrong P.W., Granger C.B., French J.K., Van de Werf F., Marschner I.C., Califf R., White H.D. (2010) HERO-2 Investigators. Unexplained international differences in clinical outcomes after acute myocardial infarction and fibrinolytic therapy: lessons from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Am. Heart J.* No. 159(6), pp. 988–997.

35. Smits G.J., McVey M., Cox B.F., Perrone M.H., Clark K.L. (1998) Cardioprotective effects of the novel adenosine A1/A2 receptor agonist AMP 579 in a porcine model of myocardial infarction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* No. 286(2), pp. 611–618.

36. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. (2007) Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* No. 81(15), pp. 223–227.

37. Wang J., Chen Y.D., Zhi G., Xu Y., Chen L., Liu H.B., Zhou X., Tian F. (2012) Beneficial effect of adenosine on myocardial perfusion in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* No. 39(3), pp. 247–252.

38. Zhang R., Shen L., Xie Y., Gen L., Li X., Ji Q. (2013) Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *J. Cardiothorac. Surg.* No. 8, p. 76.

39. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* No. 285(2), pp. H579–H588.