

Л.Н. Маслов<sup>1</sup>, А.Г. Мрочек<sup>2</sup>, И.Г. Халиулин<sup>3</sup>, А.В. Крылатов<sup>1</sup>, А.Г. Портниченко<sup>4</sup>, Е. Чаусская<sup>5</sup>,  
Н.В. Нарыжная<sup>1</sup>, А.С. Горбунов<sup>1</sup>, С.Ю. Цибульников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ кардиологии, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Университет Бристоля, Великобритания

<sup>2</sup> Институт физиологии им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>5</sup> Еврейский университет Иерусалима, Израиль

## Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных

*В Российской Федерации внутригоспитальная летальность после острого инфаркта миокарда составляет 16,5–16,7%. Часть пациентов погибает уже после реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии в результате реперфузионных повреждений сердца. Экспериментальные данные свидетельствуют, что агонисты аденозиновых рецепторов и опиоиды могут предупреждать реперфузионные повреждения сердца, т.е. имитировать феномен посткондиционирования. Данные клинических наблюдений показывают, что аденозин при внутривенной инфузии, интракоронарном введении при тромболитическом или чрескожном коронарном вмешательстве оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и устраняет проявления феномена «no-reflow». Клинические данные свидетельствуют, что морфин способен предупредить реперфузионные повреждения сердца у человека. Таким образом, анализ литературных данных говорит о том, что агонисты аденозиновых и опиоидных рецепторов могут стать прототипом для разработки препаратов для профилактики реперфузионных повреждений сердца.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, реперфузия, опиоиды, аденозин.

(Вестник РАМН. 2014; 5–6: 5–13)

5

L.N. Maslov<sup>1</sup>, A.G. Mrochek<sup>2</sup>, I.G. Khaliulin<sup>3</sup>, A.V. Krylatov<sup>1</sup>, A.G. Portnichenko<sup>4</sup>, E. Chausskaya<sup>5</sup>,  
N.V. Naryzhnaia<sup>1</sup>, A.S. Gorbunov<sup>1</sup>, S.Yu. Tsibulnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Republic Scientific-Practical Center «Cardiology», Minsk, the Republic of Belarus

<sup>3</sup> University of Bristol, the United Kingdom

<sup>4</sup> A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev, Ukraine

<sup>5</sup> The Hebrew University of Jerusalem, Israel

## Perspective of Use of Agonists of Adenosine and Opioid Receptors for Prevention of Reperfusion Damages of Heart. Analysis of Experimental and Clinical Data

*In Russia inhospital lethality after acute myocardial infarction is 16,5–16,7%. The part of patients perishes even after recanalisation of infarct-related coronary artery as a result of reperfusion cardiac injury. Experimental data indicate that adenosine receptor agonists and opioids can prevent reperfusion damages of heart that is mimic postconditioning phenomena. Data of clinical observation show that adenosine during intravenous infusion or intracoronary administration during thrombolysis or percutaneous coronary intervention exert infarct reducing effect and eliminate manifestation of «no-reflow» phenomenon. Clinical data indicate that morphine is able to prevent cardiac reperfusion injury in human. Thus, analysis of published data testifies that adenosine and opioid receptor agonists can be prototype for development of drugs for prophylaxis of reperfusion heart injury.*

**Key words:** myocardial infarction, reperfusion, opioids, adenosine.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 5–13)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее социально-значимым заболеванием в России и многих развитых странах. Значимость определяется тем, что ИБС часто завершается внезапной сердечной смертью, инфарктом миокарда (ИМ). Последний нередко вводит к гибели пациента или утрате трудоспособности, причем значительная доля случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст (до 60 лет). Приведем некоторые цифры. Установлено, что среди пациентов, перенесших ИМ, 55% человек возвращаются к профессиональному труду в полном объеме, 22% вынуждены уменьшить объем или квалификацию труда, а 23% утрачивают трудоспособность [1]. Общая распространенность ИБС в Российской Федерации достигает 13,5% [2], что в пересчете на 143 млн населения составляет 19 млн 300 тыс. человек. Согласно другим данным, ИБС имеется у почти 10 млн граждан Российской Федерации в возрасте 40–70 лет [3]. В 2006 г. ИМ в нашей стране был зарегистрирован у 186 тыс. человек, из которых умерли 65 тыс., т.е. 35% [4]. По данным новосибирских эпидемиологов [5], в 2006 г. заболеваемость острым ИМ в Новосибирске на 1000 жителей для мужчин составляла 4,5, для женщин — 1,4, всего — 2,8. В пересчете на 143 млн жителей нашей страны этот показатель составляет 400 тыс. человек. Приведенные данные свидетельствуют об огромном потенциальном рынке для лекарственных препаратов, повышающих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, которые лежат в основе патогенеза ИМ.

По данным Р.В. Оганова и Г.Я. Масленниковой [6], в России в 2007 г. от болезней системы кровообращения умерли 1,2 млн человек. Среди всех болезней системы кровообращения лидирующую позицию по летальности занимает ИБС (49%) — 588 тыс. человек. По данным Е.И. Чазова [4], от болезней, связанных с ИБС, в России ежегодно умирают 607 тыс. человек. Заболеваемость ИМ среди мужчин в возрасте 45–54 лет составила 9,4 случаев на 1000 человек, среди женщин в возрасте 45–54 лет — 1,6 случаев на 1000 человек [7]. В Архангельске у лиц в возрасте 39–49 лет 10% всех летальных исходов приходится на ИМ, а в возрасте 50–59 лет — до 23% [8]. Таким образом, ИМ приводит к значительным потерям среди трудоспособного населения.

Данные свидетельствуют о том, что ИМ не только существенно ухудшает демографическую ситуацию в Российской Федерации, но и ведет к значительным экономическим потерям, поскольку от ИМ гибнет значительный процент трудового населения нашей страны, а многие выжившие пациенты переходят в категорию инвалидов.

Российские эпидемиологи сообщают [9], что в первые 6 ч от момента появления ангинозного приступа госпитализируют 67% человек с острым коронарным синдромом. По данным R.J. Simes и соавт. [10], в России в течение 6 ч с момента возникновения ИМ госпитализируют 62% пациентов, в развитых странах Европы — 74%, в странах Латинской Америки — 73%. В 2009 г. А.Д. Эрлих и Н.А. Грацианский опубликовали статью [11], в которой, по их данным, 50% пациентов с ИМ попадают в стационар в течение 7,4 ч с момента появления симптомов коронарной катастрофы. Между тем известно, что формирование очага некроза обычно завершается в течение 6 ч с момента коронарокклюзии, поэтому возобновление коронарной перфузии через 6 ч после возникновения коронарной катастрофы уже не может существенно повлиять на площадь ИМ [12]. Очевидно, что с низкой эффективностью работы «скорой помощи» связан тот факт, что большинство пациентов с ИМ поги-

бают еще на догоспитальном этапе. Так, согласно данным эпидемиологического исследования [13], выполненного в Новосибирске, на догоспитальном этапе от ИМ погибает 76% мужчин и 71% женщин. Догоспитальная летальность при ИМ в 5 раз превышает госпитальную [14]. Вполне очевидно, что для снижения смертности от ИМ в России необходимо улучшать работу «скорой помощи». Однако даже в развитых странах значительный процент (26%) больных поступают в стационар через 6 ч после возникновения ангинозного приступа. Неоценимую помощь пациентам, транспортируемым в стационар, могли бы оказать препараты, задерживающие появление необратимых повреждений кардиомиоцитов в зоне ишемии, что позволило бы спасти значительную часть миокарда после реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии.

Хотя внегоспитальная летальность при ИМ очень велика, показатели внутригоспитальной летальности также оставляют желать лучшего. Так, согласно некоторым данным [9], в российских стационарах госпитальная летальность у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST составляет 10,1%. К сожалению, в статье не сказано о том, по какому принципу были отобраны стационары. По-видимому, это были стационары, специализирующиеся на высокотехнологичной кардиологической помощи, поскольку летальность оказалась невысокой. Действительно, авторы статьи, которая была опубликована годом позднее [13], сообщают, что в стационарах Новосибирска от ИМ умирают 30,5% пациентов, из них 20% мужчин (вероятно, речь идет о неспециализированных стационарах). В 2010 г. R.J. Simes и соавт. [10] представили статью, в которой сообщили, что в России внутригоспитальная летальность при ИМ составляет 16,5%. Близкую цифру (16,7%) приводят А.Д. Эрлих и Н.А. Грацианский [11].

В Западной Европе, США и Канаде этот показатель намного ниже. Так, согласно данным R.J. Simes и соавт. [10], внутригоспитальная летальность от ИМ в странах Западной Европы составляет 7,3%. В США внутригоспитальная летальность равна 5,9% [15]. Более низкий процент летальности в зарубежных госпиталях является следствием, во-первых, более быстрой, чем в России, доставки пациентов в стационар, во-вторых, более эффективной, чем в нашей стране, реперфузионной терапии. Действительно, по данным R.J. Simes и соавт. [10], в западных странах 74% пациентов доставляют в стационар в течение 6 ч от момента начала ангинозного приступа, в России этот показатель равен 62%. В западных странах тромболитическую терапию проводят 82% пациентов с ИМ, а чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполняют 10%. В России же тромболитизис производится 77% больных, а ЧКВ — лишь в 1% случаев [10]. Однако даже в том случае, если нам удастся приблизиться к европейским и американским показателям, летальность все же будет оставаться довольно высокой — на уровне 5,9–7,3%. По данным Е.И. Пановой [16], наиболее частыми причинами смерти при ИМ являются — кардиогенный шок — у 52% пациентов, аритмии — у 25%, тромбоэмболия легочной артерии — у 10%, разрыв миокарда левого желудочка — у 5%, другие причины — у 8%. Общеизвестно, что вероятность развития кардиогенного шока, разрыва миокарда левого желудочка (всего 57% смертей) напрямую зависят от размера ИМ [17]. Существуют данные о том, что тяжесть желудочковых аритмий также зависит от размеров очага некроза [18]. Эти факты говорят о целесообразности разработки препаратов, способных радикально повлиять на размер инфаркта при реперфузионной терапии ИМ.

После того, как в 1986 г. трое американских исследователей открыли феномен ишемического прекодиционирования [19], стало вполне очевидным, что можно эффективно предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца. Однако было неясно, возможно ли каким-либо образом повлиять на реперфузионные повреждения сердца, воздействуя на миокард после коронароокклюзии. В литературе даже обсуждался сам факт существования реперфузионных повреждений [20], поскольку не были известны воздействия, способные эффективно улучшить состояние миокарда уже после возобновления коронарной перфузии.

В 2003 г. группа физиологов из Атланты (США) во главе с профессором J. Vinten-Johansen [21] обнаружили феномен, названный «ишемическим посткондиционированием» (ischemic postconditioning). Эксперименты выполняли на собаках с шестидесятиминутной окклюзией и последующей трехчасовой реперфузией левой нисходящей коронарной артерии (группа контроля). Оказалось, что если в реперфузионном периоде осуществлять 3 сеанса тридцатисекундной коронароокклюзии, чередующиеся с тридцатисекундными интервалами возобновления коронарного кровотока, то миокард становится устойчивым к реперфузионным повреждениям. Проявляется этот защитный эффект в уменьшении соотношения «размер инфаркта/область риска» (РИ/ОР) на 44% по сравнению с контролем [21], где «областью риска» называют миокард, подвергшийся ишемии.

В настоящее время ведется активный поиск фармакологических агентов, имитирующих феномен посткондиционирования. Способность агонистов аденозиновых (A) рецепторов избирательно предупреждать реперфузионные повреждения была обнаружена в 1997 г., еще до открытия феномена посткондиционирования [22]. Оказалось, что у собак интракоронарная инфузия агониста A<sub>2</sub>-рецепторов CGS-21680, начатая за 5 мин до удаления лигатуры с коронарной артерии, обеспечивала двукратное уменьшение индекса РИ/ОР. В 2006 г. S. Philipr и соавт. [23] внутривенно, за 5 мин до начала реперфузии, вводили агонисты A<sub>1</sub>-, A<sub>2a</sub>- и A<sub>2b</sub>-рецепторов. Оказалось, что только селективный A<sub>2b</sub>-агонист 5'-(N-этилкарбоксамидо)аденозин (NECA) имитировал кардиопротекторный эффект посткондиционирования [23]. Исследователи из Университета Виргинии (США) показали, что внутривенное введение мышам селективного агониста A<sub>2a</sub>-рецепторов ATL146e за 2 [24] или 5 мин до реперфузии [25] вызывает уменьшение размера зоны инфаркта в 1,5 раза. Кардиопротективный эффект ATL146e не проявлялся в условиях селективной блокады A<sub>2a</sub>-рецепторов препаратом ZM241385.

Первое сообщение о применении аденозина при лечении ИМ появилось в 1998 г. [26]. Поскольку аденозин оказывает выраженный гипотензивный эффект при внутривенном введении [27], а время его полужизни (half-life) в крови составляет всего 10 с [28], кардиологи были вынуждены вводить аденозин капельно, со скоростью 70 мкг/кг в мин. Инфузию аденозина 45 пациентам начинали за 10 мин до ЧКВ и в течение 1 ч после возобновления коронарной перфузии. Размер дефекта перфузии оценивали скинтиграфически, используя радиофармпрепарат <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. По данным авторов, аденозин способствовал увеличению количества жизнеспособного миокарда в зоне ишемии [26]. Результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) о применении аденозина появились в печати в 1999 г. [29].

В исследование были включены 119 пациентов с острым ИМ и подъемом сегмента ST, которым внутривенно вводили аденозин и осуществляли тромболитическую терапию. В группу контроля вошли 117 больных острым ИМ, которым назначили только тромболитическую терапию. Аденозин вводили путем инфузии со скоростью 70 мкг/кг в мин в течение 3 ч. Было зафиксировано уменьшение дефекта перфузии (скинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-sestamibi) на 33% по сравнению с группой контроля. В 2005 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования AMISTAD-II, включившего 2118 пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, которым осуществляли реканализацию инфарктсвязанной артерии посредством тромболитика или коронарной ангиопластики в течение 6 ч с момента возникновения ангинозного приступа [30]. Внутривенно в течение 3 ч вводили аденозин (70 или 50 мкг/кг в мин) либо плацебо. Размер инфаркта оценивали скинтиграфически с использованием <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. Оказалось, что аденозин в дозе 70 мкг/кг в мин оказывает инфарктлимитирующий эффект, а в дозе 50 мкг/кг в мин не влияет на размер инфаркта. В 2005 г. A. Misagi и соавт. [31] сообщили о результатах своих наблюдений за пациентами с ИМ, которым было выполнено стентирование инфарктсвязанной артерии: у части больных была использована внутривенная инфузия аденозина со скоростью 70 или 50 мкг/кг в мин. Размеры области риска и инфаркта определяли при помощи контрастной эхокардиографии. Оказалось, что применение аденозина способствует уменьшению индекса РИ/ОР. Микроваскулярный кровоток в зоне риска также был выше у пациентов, которым вводили аденозин. Это свидетельствует о том, что аденозин уменьшает выраженность проявлений феномена «no-reflow». Инфарктлимитирующий и вазопротекторный эффект аденозина оказались максимальными у пациентов, которым реканализация инфарктсвязанной артерии осуществлялась менее чем через 4 ч с момента возникновения коронарной катастрофы [31]. По данным R.A. Kloner и соавт. [32], у пациентов, у которых реперфузии пораженного миокарда удавалось добиться менее чем через 3 ч от момента возникновения коронаротромбоза, инфузия аденозина снижала смертность через 1 и 6 мес после возникновения ИМ. Следовательно, позитивный эффект применения аденозина во многом определяется интервалом времени с момента возникновения коронароокклюзии до момента возобновления коронарного кровотока. В 2010 г. T. Sakuma и соавт. [33] опубликовали результаты своих наблюдений за пациентами (n = 100) с ИМ, которым осуществлялось ЧКВ и внутривенно в течение 45 мин вводился предшественник аденозина — АТФ (117 мкг/кг в мин), и больными с ИМ (n = 104), также после ЧКВ с инфузией физиологического раствора. Через 2 нед с помощью контрастной эхокардиографии оценивали состояние коронарной перфузии в зоне риска. Оказалось, что АТФ достоверно снижает проявления феномена «no-reflow». Кроме того, у пациентов, получавших АТФ, зафиксировано увеличение фракции выброса левого желудочка [33]. Осталось неясным, являются ли позитивные эффекты АТФ следствием образования аденозина и последующей активации аденозиновых рецепторов, или эти эффекты — результат активации пуринергических P2X-рецепторов, к которым АТФ имеет высокое сродство [34]. В 2002 г. J. Wang и соавт. [35] сообщили о результатах применения внутривенного введения аденозина у пациентов с крупноочаговым ИМ и ЧКВ. Оказалось, что у больных, получавших аденозин, имеет место более полное восста-

новление коронарного кровотока в зоне риска по сравнению с группой плацебо. У них же было зафиксировано улучшение показателей сократимости сердца, однако различий по величине пика креатинфосфокиназы-МВ (МВ-КФК) и тропонина Т между группами установить не удалось [35]. Следовательно, аденозин не оказывал инфарктомитирующего эффекта. Возможно, что отсутствие подобного эффекта — это следствие слишком позднего поступления больных в стационар: в среднем через 5,6 ч с момента возникновения коронарного тромбоза.

Итальянские кардиологи [36] попытались избежать негативного гипотензивного эффекта аденозина, используя интракоронарное введение этого препарата в течение 1 мин во время коронарной ангиопластики у пациентов ( $n = 27$ ) с ИМ и подъемом сегмента *ST*, т.е. фактически применяли болюсное введение. Контрольной группе пациентов ( $n = 27$ ) интракоронарно вводили 0,9% раствор NaCl. Феномен «no-reflow» — феномен невосстановленного кровотока — был зафиксирован у 1 больного в группе с аденозином и у 7 пациентов контрольной группы ( $p = 0,02$ ). Пик концентрации МВ-КФК в плазме крови больных, получавших аденозин, был в 2 раза ниже, чем в контроле. Однако это различие между группами было недостоверно, по-видимому, из-за слишком малых размеров выборок. Показатели насосной функции сердца были достоверно лучше у больных, получавших аденозин. Названный препарат достоверно снижал летальность среди пациентов с ИМ [36]. Положительный эффект двадцатиминутной интракоронарной инфузии аденозина (60 или 90 мкг/мин) при ЧКВ у 79 пациентов с ИМ и подъемом сегмента *ST* был подтвержден M.J. Claeys и соавт. [37]. Размер инфаркта оценивали косвенно, по динамике сегмента *ST* в 12 отведениях ЭКГ. В группу контроля вошло 200 больных с ИМ и ангиопластикой, но без применения аденозина. По данным ряда авторов, инфузия аденозина способствовала достоверному уменьшению размера инфаркта, но не влияла на смертность пациентов [37]. Британские кардиологи установили, что интракоронарная инфузия аденозина пациентам с острым коронарным синдромом во время ЧКВ достоверно улучшает состояние коронарной перфузии [38]. Согласно данным K.H. Parikh и соавт. [39], неполное восстановление коронарного кровотока было зафиксировано у 70% пациентов с реканализацией инфарктсвязанной артерии, а после интракоронарного болюсного введения аденозина этот показатель снижился до 31%. Результаты этого исследования были подтверждены M.G. Stoel и соавт. [40]. Улучшение коронарной перфузии после интракоронарного введения аденозина отмечается у пациентов со стентированием инфарктсвязанной артерии через 3 и 12 нед после ИМ [41]. Американские кардиологи обнаружили, что двукратное интракоронарное введение аденозина до раздувания баллончика и сразу же после реканализации коронарной артерии [42] способствует более быстрому и более полному восстановлению коронарного кровотока в зоне риска. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 471 пациента, свидетельствуют, что интракоронарное введение аденозина способствует более быстрому восстановлению коронарной перфузии после ЧКВ по сравнению с группой плацебо [43]. У пациентов, получавших аденозин, было отмечено достоверное снижение пика МВ-КФК и тропонина Т, что свидетельствует об инфарктомитирующем эффекте названного препарата. Однако аденозин не влиял на частоту возникновения неблагоприятных исходов после ИМ с подъемом сегмента

*ST* [43]. Среднее время от момента коронаротромбоза до реперфузии составило 4,5 ч, что, по-видимому, тоже сыграло свою положительную роль.

Впрочем, не всем исследователям удалось зафиксировать протективный эффект аденозина у пациентов с ИМ. В 2003 г. M. Quintana и соавт. [44] опубликовали результаты своих наблюдений за пациентами с ИМ и подъемом сегмента *ST*, которым проводилась тромболитическая терапия. Половине пациентов ( $n = 302$ ) внутривенно в течение 6 ч вводили аденозин со скоростью 10 мкг/кг в мин; другая группа больных (контроль,  $n = 306$ ) получила внутривенно 0,9% раствор NaCl. Авторам работы не удалось установить положительного влияния аденозина на течение ИМ [44]. По всей видимости, неудача была следствием применения слишком малой дозировки аденозина. В ходе клинических наблюдений M.L. Fokkema и соавт. [45] было установлено, что болюсное интракоронарное введение больших доз аденозина сразу же после возобновления коронарного кровотока не влияет на проявления феномена «no-reflow». В связи с этим необходимо сообщить о результатах экспериментов J.N. Peart и соавт. [46], которые обнаружили, что фармакологический агент, имитирующий феномен посткондиционирования, должен попасть в кровяной ток до возобновления коронарной перфузии; если его вводить сразу же после начала реперфузии сердца, инфарктомитирующего эффекта не наблюдается. По всей вероятности, это и произошло в исследовании M.L. Fokkema и соавт. [45]. Кроме того, необходимо отметить, что за счет коллатерального кровотока перфузия миокарда в зоне ишемии не падает до нуля [47], поэтому фармакологический агент, поступивший в кровяной ток, через некоторое время оказывается в зоне ишемии. Следовательно, для имитации феномена посткондиционирования препараты нужно вводить внутривенно или интракоронарно до реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии. В 2011 г. W. Desmet и соавт. [48] сообщили о результатах двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в которое были включены 110 пациентов с ИМ и подъемом сегмента *ST*. Первой группе ( $n = 56$ ) интракоронарно, до раздувания баллончика в инфарктсвязанной артерии, вводили аденозин (4 мг в 5 мл 0,9% NaCl). Второй группе ( $n = 54$ ) интракоронарно вводили 5 мл 0,9% NaCl. Все пациенты, включенные в исследование, поступили в стационар не позднее чем через 12 ч после появления ангинозного приступа. Авторам не удалось установить достоверных различий между группами по величине очага некроза сердца. Общеизвестно, что формирование зоны некроза завершается через 6 ч после возникновения ИМ [12]. На наш взгляд, неудача, постигшая W. Desmet и соавт., связана с тем, что в исследование включили много пациентов, у которых продолжительность коронароокклюзии составляла более 6 ч. Эту точку зрения подтверждают данные R.A. Kloner и соавт. [32], которые показали, что снижения смертности от ИМ после применения аденозина удается добиться только у тех пациентов, реперфузионную терапию которым начали не позднее чем через 3 ч с момента возникновения коронарной катастрофы.

В 2003 г. были опубликованы результаты двойного слепого многоцентрового плацебоконтролируемого исследования кардиопротекторных свойств агониста  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторов AMP579 [49], который в экспериментах показал себя эффективным кардиопротекторным препаратом [50]. Исследование проводили на 311 пациентах с ИМ и подъемом сегмента *ST*, которым осуществляли

ЧКВ и вводили плацебо либо внутривенно в течение 6 ч инфузировали AMP579 в дозах, обеспечивающих повышение толерантности сердца к действию ишемии—реперфузии в экспериментальных исследованиях. Оказалось, что AMP579 не влияет на размер инфаркта. Авторы полагают, что использованные дозы AMP579 оказались недостаточными для предупреждения реперфузионных повреждений сердца у человека [49].

Таким образом, в настоящее время доказано, что агонисты аденозиновых рецепторов в опытах *in vivo* имитируют феномен посткондиционирования. У 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 или интракоронарное введение аденозина оказывают инфаркклимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после ЧКВ. Однако эти позитивные эффекты наблюдали только у тех больных, у которых удалось восстановить коронарный кровоток в зоне ишемии через 3–4 ч после коронаротромбоза. Необходимо подчеркнуть, что аденозин оказывает протекторные эффекты лишь в том случае, если его применяют до реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии.

Опиоиды также могут быть использованы для разработки новых препаратов, повышающих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Они имеют 2 важных преимущества перед агонистами аденозиновых рецепторов: не оказывают гипотензивного эффекта и имеют более продолжительный период полувыведения, поэтому их можно вводить болюсно, не опасаясь вызвать коллапс.

В 2004 г. E.R. Gross и соавт. впервые обнаружили [51], что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования. Эксперименты они проводили на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч). За 5 мин до реперфузии животным вводили морфин (0,3 мг/кг) или агонист  $\delta$ -ОР BW373U86 (1 мг/кг). Выяснилось, что оба опиоида способствуют уменьшению индекса РИ/ОР [51]. В 2005 г. способность опиоидов имитировать феномен посткондиционирования была подтверждена W.L. Chang и соавт. [52]. Они установили, что внутривенная инъекция за 10 мин до реперфузии неселективного агониста опиоидных рецепторов морфина (0,3 мг/кг) или опиоида талипорфина обеспечивает уменьшение размера инфаркта и ингибирует реперфузионную аккумуляцию в миокарде нейтрофилов [52]. Защитный эффект талипорфина не проявлялся в условиях блокады ОР налоксоном или налтрексоном. Эти данные были подтверждены в исследовании, выполненном в 2007 г. [53, 54]. В ходе этой работы было показано, что внутривенное введение морфина (0,3 мг/кг) за 5 мин до реперфузии обеспечивает уменьшение соотношения РИ/ОР на 20%. Сходный инфаркклимитирующий эффект оказывал селективный агонист  $\delta$ -ОР BW373U86 [54]. Японские исследователи инфузировали селективный  $\delta$ -агонист SNC-121 внутривенно в течение 5 мин, начиная за 3-й мин до снятия лигатуры с коронарной артерии, и продолжали инфузию в течение 2 мин после окончания коронароокклюзии [55]. Выяснилось, что SNC-121 оказывает кардиопротективный эффект. В 2007 г. K. Forster и соавт. [56] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном перфузируемом сердце кролика, на котором воспроизводилась региональная ишемия (30 мин) и реперфузия (2 ч).

За 5 мин до реперфузии в перфузат вносили неселективный  $\delta$ -агонист D-Ala<sup>2</sup>-D-Leu<sup>5</sup>-энкефалин (DADLE) в конечной концентрации 40 нМ/л. Перфузия с препаратом продолжалась 1 ч. Авторы установили, что DADLE способствует уменьшению индекса РИ/ОР [56]. К сожалению, в данной работе, как и в упомянутых выше, авторы не исследовали рецепторную природу инфаркклимитирующего эффекта DADLE. Способность опиоидов имитировать феномен прекодиционирования была подтверждена в исследовании, выполненном Z. Chen и соавт. [57] на изолированном перфузируемом сердце крысы. Сердце подвергали сорокапятиминутной глобальной ишемии и шестидесятиминутной реперфузии. Посткондиционирование имитировали путем 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 инфарктированного миокарда и снижал реперфузионный выброс КФК. Блокада всех типов ОР налоксоном приводила к исчезновению кардиопротективного эффекта морфина. Инфаркклимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях селективной блокады  $\kappa$ -ОР норбиналторфином. Названный эффект сохранялся после селективной блокады  $\delta$ -ОР налтриндолом [57]. Данный факт свидетельствует о том, что морфин имитирует феномен посткондиционирования, активируя  $\kappa$ -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 [58]. Оказалось, что морфин и селективный  $\delta$ -агонист BW373U86 имитируют феномен посткондиционирования [58]. Инфаркклимитирующий эффект опиоидов не проявлялся в условиях ингибирования  $\delta$ -ОР налтриндолом. В ходе исследований *in vitro* было установлено, что морфин индуцирует синтез NO в кардиомиоцитах. Этот эффект не проявлялся в условиях селективной блокады  $\delta$ -ОР налтриндолом [58]. Сходные данные получили в 2011 г. J.H. Kim и соавт. [59]. Эксперименты они выполняли в условиях моделирования региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Морфин вносили в перфузат за 5 мин до возобновления коронарной реперфузии. Установили, что морфин способствует уменьшению индекса РИ/ОР в 3 раза. Инфаркклимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях блокады  $\delta$ -ОР налтриндолом или после применения селективного  $\delta_1$ -антагониста BNTX [59]. Австралийские физиологи [46] в опытах на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч) показали, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии селективного  $\kappa_1$ -агониста U-50488 (1 мг/кг) способствует уменьшению индекса РИ/ОР. Инъекция U-50488 через 10 с после возобновления коронарной перфузии не оказывает инфаркклимитирующего эффекта. Кардиопротекторный эффект U-50488 не проявлялся в условиях блокады  $\kappa$ -ОР норбиналторфином [46]. 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  $\kappa_1$ -ОР оказывал инфаркклимитирующий эффект. Способность морфина (1 мг/кг внутривенно) имитировать феномен ишемического посткондиционирования была подтверждена китайскими физиологами, которые вводили опиоид крысам за 1 мин до реперфузии [60]. В 2009 г. I. Mougouzis и соавт. [61] опубликовали результаты сво-

их 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 лактатдегидрогеназы в перфузат, оттекающий от сердца [61]. Рецепторную природу инфаркт-лимитирующего эффекта морфина авторы не исследовали. В 2010 г. R. Huhn и соавт. [62] 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 связи с этим данные М. Fuardo и соавт. [63] представляют особый интерес. Они проводили эксперименты на изолированной трабекуле предсердия человека, которая подвергалась 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 [63]. Следовательно, опиоиды могут оказывать не только инфарктлимитирующий эффект, но и положительный инотропный эффект во время реоксигенации. В 2013 г. R. Zhang и соавт. [64] опубликовали результаты первых клинических испытаний морфина в качестве кардиопротективного 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 с нее зажима. Некроз кардиомиоцитов оценивали в послеоперационном периоде по содержанию тропонина I в плазме крови. Оказалось, что морфин обеспечивал снижение пика подъема тропонина I в 2,5 раза [64]. Этот факт свидетельствует о том, что морфин может имитировать феномен посткондиционирования

у человека. Следует обратить внимание на то, что, согласно данным экспериментальных исследований, морфин предупреждает появление реперфузионных повреждений сердца в дозе 0,3 мг/кг внутривенно [51]. В то же время в клинической практике максимальная рекомендуемая доза морфина для внутривенного введения составляет 0,15 мг/кг [17] или 0,075 мг/кг [65]. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в клинических испытаниях морфина в дозе 0,3 мг/кг с целью профилактики реперфузионных повреждений сердца у пациентов с ИМ.

Подводя итог вышесказанному, следует резюмировать, что все исследователи единодушны в том, что опиоиды имитируют феномен посткондиционирования. Однако среди авторов нет единства взглядов в вопросе о том, какие именно опиоидные рецепторы следует активировать для повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет заключить, что агонисты аденозиновых и опиоидных рецепторов могут стать прототипом для разработки препаратов для профилактики реперфузионных повреждений сердца. Среди агонистов аденозиновых рецепторов наилучшие перспективы у препаратов, устойчивых к энзиматическому гидролизу и не оказывающих выраженного гипотензивного эффекта, что позволило бы применять их болюсно.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 14-04-90004, № 13-04-98049, № 14-04-31009, № 14-04-31005), и гранта ГФФИ Украины № Ф53.4/074 и Российского научного фонда (РНФ) грант 14-15-00008, а так же по результатам конкурса РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований коллективами существующих лабораторий» и «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований вновь создаваемых научной организацией и вузом совместными лабораториями».*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева Н.В., Федоров В.В., Привалова В.Ю., Гальянов А.А. Трудовой прогноз больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 1997; 37 (3): 73.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Тер. архив*. 2011; 83 (1): 7–12.
3. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2007; 47 (12): 4–9.
4. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив*. 2008; 80 (8): 11–16.
5. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа ВОЗ «регистр острого инфаркта миокарда» «MONICA»: Третий века (1977–2006 гг.) эпидемиологических исследований миокарда в популяции высокого риска. *Тер. архив*. 2011; 83 (1): 38–45.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология*. 2007; 47 (1): 4–7.
7. Гафаров В.В. 20-летний мониторинг острых сердечно-сосудистых заболеваний в популяции крупного промышленного центра Западной Сибири (эпидемиологическое исследование). *Тер. архив*. 2000; 72 (1): 15–21.
8. Sidorenkov O., Nilssen O., Nieboer E., Kleshchinov N., Grijbovski A.M. Premature cardiovascular mortality and alcohol consumption before death in Arkhangelsk, Russia: an analysis of a consecutive series of forensic autopsies. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (6): 1519–1529.
9. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 4–13.
10. 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.; 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.* 2010; 159 (6): 988–997.
11. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2009; 49 (7–8): 4–12.
12. Маслов Л.Н. Коронарная перфузия, зона некроза, насосная функция миокарда и электрическая стабильность сердца после ревакуляризации инфарктированного миокарда. *Ангиол. сосуд. хирургия*. 2007; 13 (4): 9–19.
13. Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА). *Кардиология*. 2005; 45 (8): 48–50.
14. Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25 лет (1977–2001) эпидемиологическому исследованию инфаркта миокарда в России. *Кардиология*. 2005; 45 (8): 48–50.
15. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z., Budaj A., Lopez-Sendon J.L., Guneri S., Jiang F., White H.D., Fox K.A., Braunwald E.; ExTRACT-TIMI 25 Inves-

- tigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (14): 1477–1488.
16. Панова Е.И. Ближайший и отдаленный прогноз у больных инфарктом миокарда. *Клин. мед.* 2008; 86 (12): 19–23.
  17. Сыркин А.С. Инфаркт миокарда. М.: МИА. 2003. 466 с.
  18. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. Models for the study of arrhythmias in myocardial ischaemia and infarction: the use of the rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1987; 19 (4): 399–419.
  19. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124–1136.
  20. Alker K.J., Bellows S.D., Kloner R.A. Stuttering reperfusion of ischemic myocardium does not exacerbate myocardial infarction: evidence against lethal cell reperfusion injury in the rabbit. *J. Thromb. Thrombolysis.* 1996; 3 (3): 185–188.
  21. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285 (2): 579–588.
  22. Jordan J.E., Zhao Z.Q., Sato H., Taft S., Vinten-Johansen J. Adenosine A2 receptor activation attenuates reperfusion injury by inhibiting neutrophil accumulation, superoxide generation and coronary endothelial adherence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280 (1): 301–309.
  23. Philipp S., Yang X.M., Cui L., Davis A.M., Downey J.M., Cohen M.V. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70 (2): 308–314.
  24. Yang Z., Day Y.J., Toufektsian M.C., Ramos S.I., Marshall M., Wang X.Q., French B.A., Linden J. Infarct-sparing effect of A2A-adenosine receptor activation is due primarily to its action on lymphocytes. *Circulation.* 2005; 111 (17): 2190–2197.
  25. Yang Z., Day Y.J., Toufektsian M.C., Xu Y., Ramos S.I., Marshall M.A., French B.A., Linden J. Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes. *Circulation.* 2006; 114 (19): 2056–2064.
  26. 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. Intravenous adenosine and lidocaine in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1998; 136 (2): 196–204.
  27. Cohen M.V., Downey J.M. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2008; 103 (3): 203–215.
  28. Klabunde R.E. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 93(1–2): 21–26.
  29. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A., DiCarli M.F., Leesar 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. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (6): 1711–1720.
  30. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W., Kloner R.A., Alexander R.W. AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (11): 1775–1780.
  31. Micari A., Belcik T.A., Balcells E.A., Powers E., Wei K., Kaul S., Lindner J.R. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (10): 1410–1415.
  32. Kloner R.A., Forman M.B., Gibbons R.J., Ross A.M., Alexander R.W., Stone G.W. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (20): 2400–2405.
  33. Sakuma T., Motoda C., Tokuyama T., Oka T., Tamekiyo H., Okada T., Otsuka M., Okimoto T., Toyofuku M., Hirao H., Muraoka Y., Ueda H., Masaoka Y., Hayashi Y. Exogenous adenosine triphosphate disodium administration during primary percutaneous coronary intervention reduces no-reflow and preserves left ventricular function in patients with acute anterior myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Int. J. Cardiol.* 2010; 140 (2): 200–209.
  34. North R.A. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol. Rev.* 2002; 82 (4): 1013–1067.
  35. Wang J., Chen Y.D., Zhi G., Xu Y., Chen L., Liu H.B., Zhou X., Tian F. Beneficial effect of adenosine on myocardial perfusion in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012; 39 (3): 247–252.
  36. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101 (18): 2154–2159.
  37. Claeys M.J., Bosmans J., De Ceuninck M., Beunis A., Vergauwen W., Vorlat A., Vrints C.J. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 9–13.
  38. Vijayalakshmi K., Whittaker V.J., Kunadian B., Graham J., Wright R.A., Hall J.A., Sutton A., de Belder M.A. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2006; 92 (9): 1278–1284.
  39. Parikh K.H., Chag M.C., Shah K.J., Shah U.G., Baxi H.A., Chandarana A.H., Naik A.M., Shah J.N., Shah H.D., Goyal R.K. Intracoronary boluses of adenosine and sodium nitroprusside in combination reverses slow/no-reflow during angioplasty: a clinical scenario of ischemic preconditioning. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 85 (3–4): 476–482.
  40. Stoel M.G., Marques K.M., de Cock C.C., Bronzwaer J.G., von Birgelen C., Zijlstra F. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: A randomized placebo-controlled pilot study. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 71 (3): 283–289.
  41. Tian F., Chen Y.D., Lu S.Z., Song X.T., Yuan F., Fang F., Li Z.A. Intracoronary adenosine improves myocardial perfusion in late reperfused myocardial infarction. *Chin. Med. J.* 2008; 121 (3): 195–199.
  42. Grygier M., Araszkiwicz A., Lesiak M., Janus M., Kowal J., Skorupski W., Pyda M., Mitkowski P., Grajek S. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107 (8): 1131–1135.
  43. Niccoli G., Rigattieri S., De Vita M.R., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F., Romagnoli E., De Caterina A.R., La Torre G., Lo Schiavo P., Tarantino F., Ferrari R., Tomai F., Olivares P., Cosentino N., D'Amario D., Leone A.M., Porto I., Burzotta F., Trani C., Crea F. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6 (6): 580–589.
  44. Quintana M., Hjemdahl P., Sollevi A., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F., Romagnoli E., De Caterina A.R., La Torre G., Lo Schiavo P., Tarantino F., Ferrari R., Tomai F., Olivares P., Cosentino N., D'Amario D., Leone A.M., Porto I., Burzotta F., Trani C., Crea F. ATTACC investigators. Left ventricular func-

- tion and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (1): 1–9.
45. Fokkema M.L., Vlaar P.J., Vogelzang M., Gu Y.L., Kam-pinga M.A., de Smet B.J., Jessurun G.A., Anthonio R.L., van den Heuvel A.F., Tan E.S., Zijlstra F. Effect of high-dose intra-coronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (4): 323–329.
  46. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2008; 103 (5): 454–463.
  47. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia. Evidence for microvascular «stunning». *Circ. Res.* 1990; 67 (2): 332–343.
  48. Desmet W., Bogaert J., Dubois C., Sinnaeve P., Adriaenssens T., Pappas C., Ganame J., Dymarkowski S., Janssens S., Belmans A., Van de Werf F. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (7): 867–877.
  49. 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. 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.* 2003; 146 (1): 146–152.
  50. Smits G.J., McVey M., Cox B.F., Lobl J.K., Tipping D., Frommell G., Ramsey K., Holland A.E., Midei M., Jain A., Kellett M., Gibbons R.J. Cardioprotective effects of the novel adenosine A1/A2 receptor agonist AMP 579 in a porcine model of myocardial infarction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286 (2): 611–618.
  51. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ. Res.* 2004; 94 (7): 960–966.
  52. Chang W.L., Lee S.S., Su M.J. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts. *J. Biomed. Sci.* 2005; 12 (4): 611–619.
  53. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3b. *Diabetes.* 2007; 56 (1): 127–136.
  54. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3b inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2007; 102 (4): 341–349.
  55. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* 2007; 81 (15): 1223–1227.
  56. Forster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. The d-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.* 2007; 293 (3): 1604–1608.
  57. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J. Surg. Res.* 2008; 145 (2): 287–294.
  58. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A., Norfleet E.A., Xu Z. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ-opioid receptors. *Anesthesiology.* 2008; 108 (2): 243–250.
  59. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H., Lee M.Y., Park J.H. Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011; 61 (1): 69–74.
  60. Gong Z.X., Ran K., Chang Y.T., Xu J.M. Effect of morphine postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Med. Sci.* 2009; 38 (5): 521–524.
  61. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C., Cokkinos D.V. Morphine administration at reperfusion fails to improve postischemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009; 26 (7): 572–581.
  62. Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Schlack W., Preckel B., Holmann M.W. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels. *Brit. J. Anaesth.* 2010; 105 (5): 589–595.
  63. Fuardo M., Lemoine S., Lo Coco C., Hanouz J.L., Massetti M. [D-Ala2,D-Leu5]-enkephalin (DADLE) and morphine-induced postconditioning by inhibition of mitochondrial permeability transition pore, in human myocardium. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2013; 238 (4): 426–432.
  64. Zhang R., Shen L., Xie Y., Gen L., Li X., Ji Q. Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 76.
  65. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ, СПб.: Невский Диалект. 2002. 926 с.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

**Мрочек Александр Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология»

Адрес: 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110, тел.: +375 (17) 207-37-62, e-mail: a.mrochek@mail.by

**Халиулин Игорь Германович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии Университета Бристоль

Адрес: University Walk, Bristol, BS8 1TD UK, тел.: +44 (0) 117-331-21-20, e-mail: I.Khaliulin@bristol.ac.uk

**Крылатов Андрей Владимирович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

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

Адрес: 01024, Украина, Киев, ул. Богомольца, д. 4, тел.: +380 (44) 256-20-61, e-mail: port@serv.biph.kiev.ua



**Чаусская Ева**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела биологии развития и исследования рака факультета медицины Еврейского университета Иерусалима

**Адрес:** Иерусалим, Израиль, **тел.:** +972 (2) 675-83-39, **e-mail:** evchik@inbox.ru

**Нарыжная Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** natalynar@yandex.ru

**Горбунов Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** barabator@sibmail.com

**Цибульников Сергей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** seregka2010@hotmail.com