

УДК 616.001.16-092.19

Т. В. Ласукова, С. В. Низкодубова, Е. Ю. Мухтобарова

ОПИОИДНАЯ СИСТЕМА, ЕЕ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В МЕХАНИЗМЕ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ К ДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ

Рассматривается роль опиоидной системы в формировании устойчивости организма, в частности сердечно-сосудистой системы к действию гипоксии. Приводятся данные о том, что стимуляция опиоидных рецепторов сопровождается нейропротекторным эффектом при острой гипоксии. Рассматривается роль различных типов опиоидных рецепторов в реализации защитного действия адаптации к гипоксии. Обсуждаются опиоидергические механизмы, обеспечивающие повышенную устойчивость сердца к последствиям острой кислородной недостаточности.

Ключевые слова: опиоидная система, внутриклеточные механизмы, стресс, гипоксия, адаптация, сердечно-сосудистая система спортсменов.

Изучение закономерностей приспособления организма к факторам окружающей среды является фундаментальной проблемой современной физиологии. Вопросы адаптации уже перестали быть предметом исследования только экспериментаторов, эта проблема интенсивно изучается специалистами различных областей науки, в частности физиологии спорта. Это связано с тем, что нарушения физиологической регуляции деятельности организма под влиянием стрессорных факторов, к которым можно отнести и чрезмерные физические нагрузки, зачастую составляют основу патогенеза различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. По мнению многих исследователей, выяснение механизмов адаптации организма позволит в недалеком будущем разработать новые эффективные подходы, позволяющие существенно снизить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшую опасность представляют случаи внезапной сердечной смерти, которые в последнее время все чаще отмечаются среди лиц, занимающихся спортом. Как полагают, летальный исход наступает в результате электрической нестабильности сердца и желудочковой фибрилляции. Одной из главных причин внезапной сердечной смерти считают повышение симпатического тонуса. Известно, что становление и развитие механизмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у спортсменов продолжается дольше, чем у не занимающихся спортом лиц (до 17–18 лет). Этот процесс характеризуется гетерохронным характером формирования отделов вегетативной нервной системы [1], сопровождающимся дисбалансом в регуляции функции организма и, в частности, функции сердечно-сосудистой системы. При этом известно, что одним из основных факторов, снижающих электрическую стабильность сердца, является чрезмерная активация симпато-адреналовой системы. Воздействия, подавляющие активность этой системы или ограничивающие выброс катехоламинов, оказывают кардиопротекторный

эффект. Наиболее оптимальным в этом плане представляется использование подходов, основанных на стимуляции эндогенных физиологических механизмов, обеспечивающих защиту миокарда. В настоящее время доказано, что адаптация к хронической гипоксии обладает долгосрочным кардиопротекторным эффектом. Известно также, что в основе подобной «перекрестной адаптации сердца» может лежать активация эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС), к которым относят опиоидную систему. Известно также и о модулирующем характере влияния названной системы в регуляции функциональной активности вегетативной нервной системы [2]. В данной работе приводятся собственные и литературные данные о роли опиоидной системы в формировании устойчивости организма к действию экстремальных факторов.

Опиоидная система, ее роль в организме

Опиоидная система представлена опиоидными рецепторами, их эндогенными агонистами (опиоидными пептидами) и ферментами, осуществляющими синтез и инактивацию этих агонистов [2]. У человека и животных идентифицированы только агонисты названных рецепторов, которые представляют собой вещества пептидной природы (эндорфины, энкефалины, динорфины, эндоморфины) [2]. В настоящее время биохимическими и фармакологическими методами идентифицировано несколько типов опиоидных рецепторов: мю (μ), дельта (δ), каппа (κ) [2].

Опиоидные рецепторы (ОР) – это липопротеидные комплексы, локализованные на цитоплазматических мембранах клеток-мишеней [3]. Наибольшая их плотность отмечается в структурах мозга, ответственных за проведение и восприятие боли: задние рога спинного мозга, серое вещество околоводопроводного пространства, ядра таламуса, а также гипоталамус и некоторые отделы лимбической системы [4]. Кроме этого, ОР локализируются в стволовой части мозга, что определяет их участие в регуляции работы жизненно важных центров,

прежде всего продолговатого мозга. Следует отметить их наличие в железах внутренней секреции и других органах [2]. Выявлено, что μ - и κ -опиоидные рецепторы располагаются в стенке желудочно-кишечного тракта, при этом наибольшая концентрация представлена в начальных отделах кишечника, тогда как δ -опиоидные рецепторы располагаются преимущественно в нейронах мезентерических и субмукозных узлов [5]. Установлено, что в кардиомиоцитах синтезируются энкефалины, динорфины и эндорфины [6], а содержание опиоидных пептидов в миокарде сопоставимо с их уровнем в нейрональной ткани [7]. В ткани желудочков и предсердий обнаружены δ - и κ -рецепторы, но не найдены μ -рецепторы [8]. Эти рецепторы локализованы на сарколемме кардиомиоцитов [8]. Однако μ -рецепторы обнаружены в эндотелиоцитах коронарных сосудов [9]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах желудочков было обнаружено, что δ - и κ -агонисты способны модулировать сократимость сердца, в то время как μ -агонисты подобного эффекта не оказывают [9]. Результаты этих функциональных исследований подтверждаются данными группы G. Wittert [10]. Этим исследователям не удалось зафиксировать экспрессию гена μ -рецептора в кардиомиоцитах [10]. Согласно их результатам, в клетках миокарда наиболее интенсивно протекает синтез мРНК, кодирующей δ -рецептор [10]. Вопрос о наличии или отсутствии μ -рецепторов в миокарде пока остается открытым.

Взаимодействие опиоидных рецепторов с ионными каналами и внутриклеточными сигнальными системами

Опиоидные рецепторы принадлежат к суперсемейству G-белок-сопряженных рецепторов [3]. Все участки полипептидной цепочки ОР свернуты в α -спираль, состоящую из гидрофобных остатков аминокислот [11], которые тесно интегрированы в клеточную мембрану. На внешней и внутренней стороне мембраны находятся участки рецептора, состоящие из гидрофильных аминокислот. К экстрацеллюлярным доменам ковалентно прикреплены олигосахариды, поэтому ОР является гликопротеином. Экстрацеллюлярные петли и NH_2 -терминаль рецептора взаимодействуют с лигандами, а интрацеллюлярные участки осуществляют взаимодействие рецептора с G-белками и протеинкиназами, которые, фосфорилируя серин, треонин и тирозин, модулируют активность ОР [3]. Ответ клетки на активацию опиоидного рецептора зависит от того, какие G-белки и эффекторы она экспрессирует [12].

Локализованные на сарколемме кардиомиоцитов δ - и κ -опиоидные рецепторы ингибируют аденилатциклазу через активацию G_i -белков [13]. Однако те же исследователи отмечают, что κ -рецепто-

ры могут и отсутствовать на сарколемме, поскольку селективный агонист κ_1 -рецепторов U-50,488H не ингибирует аденилатциклазу и не влияет на активность G-белков [13]. Существуют сведения, что активация всех трех основных типов опиоидных рецепторов ведет к снижению активности аденилатциклазы и уменьшению уровня цАМФ в клетке [13, 14].

Эффекты κ - и δ -агонистов могут реализоваться с участием инозитолтрифосфата [9]. Установлено, что опиоиды могут индуцировать подъем содержания цГМФ в миокарде [15]. Общеизвестно, что цАМФ, цГМФ и инозитолтрифосфат являются внутриклеточными регуляторами транспорта кальция. Следовательно, есть основания полагать, что инотропные и хронотропные эффекты опиоиды оказывают путем изменения синтеза этих внутриклеточных мессенджеров в кардиомиоцитах. Однако некоторые электрофизиологические исследования свидетельствуют о том, что опиоидные рецепторы регулируют ионные каналы, взаимодействуя с G-белками без вторичных посредников [16]. Об этом свидетельствуют данные о способности μ - и δ -агонистов усилить K^+ -ток, а κ -агонистов модулировать Ca^{2+} -каналы [16].

Как уже было сказано выше, опиоидные рецепторы через G-белки связаны с K^+ -каналами [16]. Известно, что нейрональные $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналы опосредуют анальгезию, индуцированную стимуляцией μ - и δ -опиоидных рецепторов [16]. Отсюда следует, что δ_1 -рецепторы связаны с $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналами, а δ_2 -рецепторы сопряжены с потенциал-зависимыми K^+ -каналами. Известно несколько типов $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов, взаимодействующих с различными рецепторами [17]. В сердечной мышце идентифицированы три типа $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов, локализованных в гладкой мускулатуре артерий, на сарколемме и в митохондриях кардиомиоцитов [17]. В настоящее время существуют доказательства δ_1 -опиоидергической активации митохондриальных $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов в клетках сердца [17].

Установлено, что сосудорасширяющие эффекты μ - и δ_1 -агонистов в отношении пилальных артерий связаны с активацией $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов, о чем наглядно свидетельствует исчезновение этого эффекта после предварительного введения глибенкламида [18]. Вместе с тем есть данные о том, что расширение периферических артерий после инъекции селективных μ -агонистов эндоморфинов является результатом увеличения активности NO-синтазы [9]. Установлено, что сосудорасширяющее влияние морфина сопровождается увеличением синтеза NO [19].

Поскольку δ_1 -опиоидные рецепторы расположены на сарколемме, а митохондриальные $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналы на внутренней мембране митохондрий, остава-

лось неясным, как δ_1 -агонисты активируют K^+ -ток в этих органеллах. Однако были получены доказательства того, что на роль внутриклеточного посредника в этом процессе может претендовать оксид азота [20]. Оказалось, что NO способен активировать митохондриальные K_{ATP} -каналы, не изменяя при этом K^+ -ток на сарколемме кардиомиоцитов [20]. Вместе с тем строгих доказательств того, что именно оксид азота обеспечивает передачу сигнала от кардиальных опиоидных рецепторов к митохондриальным K_{ATP} -каналам, пока нет.

Таким образом, механизмы действия опиоидов на клетки органов весьма многообразны и включают снижение уровня цАМФ, увеличение продукции NO, усиление синтеза цГМФ, подъем уровня инозитолтрифосфата, активацию K^+ -каналов и угнетение Ca^{2+} -тока. Далее речь пойдет об основных биологических эффектах, сопровождающих активацию опиоидных рецепторов.

Биологические эффекты активации опиоидных рецепторов

Основными известными эффектами в спектре биологической активности эндогенных агонистов опиоидных рецепторов можно считать участие энкефалинов и эндорфинов в регуляции болевых рефлексов, деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, функций желудочно-кишечного тракта, поведении и психоэмоциональных процессах [2, 21]. В ответ на стимуляцию опиоидных рецепторов происходит ослабление адренергического влияния на сердце [22], снижение сердечного выброса [23], отмечаются инотропные, хронотропные и гемодинамические эффекты [21]. Такое многообразие кардиоваскулярных эффектов опиоидных пептидов позволяет рассматривать их в качестве эндогенных модуляторов физиологических и патологических процессов в миокарде, открывая перспективы практического использования синтетических аналогов эндогенных опиоидов. В последние годы в литературе все чаще описывается позитивная роль опиоидов в формировании адаптационной устойчивости сердца к ишемии-реперфузии [24]. Имеются доказательства адаптивной роли опиоидов (энкефалинов и эндорфинов) в повышении устойчивости мозга к гипоксии [25, 26].

Опиоиды и адаптация к гипоксии

Термин «гипоксия» означает недостаточное количество кислорода в организме. В нормальных условиях интенсивность процессов окислительного фосфорилирования соответствует функциональной потребности органов и тканей. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к разнообразным функциональным и морфологическим изменениям, направленным на формирование повы-

шенной резистентности организма к гипоксическому воздействию, а при глубокой степени гипоксии и большой экспозиции к деструктивным (вплоть до гибели организма) изменениям [27]. Способность живых организмов приспосабливаться к недостатку кислорода является одной из самых распространенных и древних видов адаптации, при которой наряду с увеличением потенциальных возможностей систем кислородного обеспечения организма формируется повышенная устойчивость миокарда к повреждающему действию разнообразных экстремальных факторов [28]. В настоящее время публикуется большое количество данных, касающихся защитных эффектов воздействия хронической гипоксии и молекулярных механизмов развития данных эффектов. Далее остановимся на имеющихся в литературе сведениях по этому вопросу.

При исследовании эффекта острой гипоксии (содержание кислорода 10,8 % в течение 30 мин) выявлено 2-кратное увеличение уровня иммунореактивного лей-энкефалина в гипоталамусе. В то же время, в случае острой гипоксии с содержанием кислорода 8,2 %, эти же авторы наблюдали снижение уровня лей- и мет-энкефалина [29]. В экспериментах на изолированном сердце крыс было обнаружено, что 5-минутная тотальная ишемия приводит к достоверному увеличению содержания в миокарде опиоидных пептидов – лей- и мет-энкефалина [30]. Следовательно, в условиях острой гипоксии происходит активация эндогенной опиоидной системы.

Рядом автором проводились исследования антигипоксических свойств морфина и налоксона [31]. В дальнейшем было показано, что в реализации морфин-индуцированной устойчивости к гипоксии участвует протеинкиназа $pPKC\epsilon$ [32]. Российскими учеными получены данные о наличии антигипоксических свойств у пептидных агонистов μ -опиоидных рецепторов [33]. Из приведенных сведений следовало, что защитный эффект опиоидов к острой гипоксии связан с μ -рецепторами и не зависит от активации δ -рецепторов [33].

Однако в исследованиях, посвященных изучению механизмов протекторного действия адаптации к гипоксии, были получены данные, свидетельствующие о ведущей роли δ -рецепторов в защитном эффекте эндогенных опиоидов [34]. Существуют данные и о пролонгирующем влиянии синтетического δ_1 -агониста BW373U86 в условиях острой гипоксии [31]. В последние годы были получены данные в пользу такой точки зрения. На модели гипоксического прекондиционирования (8–9 сеансов при содержании кислорода 1 % в течение 30 мин и 30 мин нормоксии) исследовали устойчивость кортикальных нейронов мышей к токсическому дейст-

вию глутамата [34]. Получено, что гипоксическое прекондиционирование существенно снижает повреждение этих нейронов при применении глутамата в концентрации 100 мкМ/л (4 часа). При этом повышается связывание этими структурами мозга δ -агониста ДАДЛЕ, которое авторы определяли методом радиорецепторного анализа [34].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что защитный эффект адаптации к гипоксии не ограничивается лишь опиоидергической нейропротекцией и повышением выживаемости. Доказано, что адаптация к гипоксическому состоянию сопровождается активацией эндогенной опиоидной системы, обеспечивает повышенную устойчивость сердца к основным губительным последствиям острой кислородной недостаточности [13, 24, 28, 30]. Проявлением этой защиты является не только снижение размера зоны инфаркта, но и ослабление проявлений постишемической контрактильной дисфункции и желудочковых аритмий [13, 24, 28, 30]. Повышение электрической стабильности сердца в результате адаптации происходит с участием как центральных, так и периферических опиоидных рецепторов [28, 30].

В 1992 г. томские исследователи изучали эффект адаптации к холоду, физическим нагрузкам,

сочетанию холода и физических нагрузок на уровень опиоидных пептидов в органах и тканях [28]. Оказалось, что адаптация к холоду способствует увеличению уровня β -эндорфина в плазме крови, гипофизе и гипоталамусе. Тренировки и физические нагрузки не влияли на содержание энкефалинов в сердце, но обеспечивали увеличение уровня β -эндорфина в гипоталамусе и плазме крови [7, 15, 33]. Сочетание плавания и холода способствовало увеличению уровня β -эндорфина в гипофизе, гипоталамусе и плазме крови, содержание мет-энкефалина в миокарде увеличивалось почти в 2 раза, а уровень лей-энкефалина оставался неизменным [7]. Из вышесказанного следует, что исследования, направленные на изучение адаптационных опиоидергических механизмов обеспечения мышечной деятельности у спортсменов представляют достаточный научный и практический интерес. Такие исследования помогут определить основные направления и способы повышения адаптивных возможностей спортсменов разных возрастных групп к физическим нагрузкам и оптимизировать процесс подготовки квалифицированных спортсменов с целью сохранения здоровья и достижения ими высоких спортивных результатов.

Список литературы

1. Кудря О. Н. Особенности срочной адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов с различным исходным вегетативным тонусом при ортостатическом тестировании // Вестник Томского гос. пед. ун-та. 2011. Вып. 5 (107). С. 55–61.
2. Dhawan B. N., Cesselin F., Raghurir R. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors // Pharmacol. Rev. 1996. V. 48, № 4. P. 567–592.
3. Levac B. A., O'Dowd B. F., George S. R. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units // Curr. Opin. Pharmacol. 2002. V. 2, № 1. P. 76–81.
4. Minami M. Molecular biology of the opioid receptors: Structures functions and distributions // Neurosci Res. 1995. V. 23. P. 121–145.
5. Brown D. R. Delta-opioid receptor mRNA expression and immunohistochemical localization in porcine ileum // Dig. Dis. Sci. 1998. V. 43. P. 1402–1410.
6. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell // J. Biol. Chem. 1994. V. 269, № 7. P. 5384–5386.
7. Maslov L. N., Lishmanov Y. B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischaemia complicated by ventricular fibrillation // Clin. Exp. Pharm. Physiol. 1995. V. 22. P. 812–816.
8. Ventura C., Spurgeon H. A., Lokatta E. G. κ and δ opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca^{2+} release from an intracellular pool in myocytes and neurons // Circ. Res. 1992. V. 70. P. 66–81.
9. Cadet P., Bilfinger T. V., Fimiani C. Human vascular and cardiac endothelia express μ opiate receptor transcripts // Endothelium. 2000. № 7. P. 185–191.
10. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 218. P. 877–881.
11. Eguchi M. Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists // Medical Research Rev. 2004. V. 24, № 2. P. 182–212.
12. Law P. Y., Loh H. H. Regulation of opioid receptor activities // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. V. 289, № 2. P. 607–624.
13. Ласукова Т. В., Маслов Л. Н., Горбунов А. С. Агонисты опиоидных рецепторов имитируют феномен «ишемического прекондиционирования» сердца: роль циклических нуклеотидов и Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума // Вестник Томского гос. пед. ун-та. 2010. Вып. (3) 93. С. 64–69.
14. Niroomand F., Mura R. A., Piacentini L. Opioid receptor agonists activate pertussis toxin-sensitive G proteins and inhibit adenylyl cyclase in canine cardiac sarcolemma // Arch. Pharmacol. 1996. V. 354. P. 643–649.
15. Maslov L. N., Lishmanov Yu. B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism // Int. J. Cardiol. 1993. V. 40, № 2. P. 89–94.

16. Gross R. A., Moises H. C., Uhler M. D. Dynorphin A and cAMP-dependent protein kinase independently regulate calcium currents // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. P. 7025–7029.
17. Gross G. J., Fryer R. M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning // Circ. Res. 1999. V. 84. P. 973–979.
18. Shankar V., Armstead W. M. Opioids contribute to hypoxia-induced pial artery dilation through activation of ATP-sensitive K⁺ channels // Am. J. Physiol. 1995. V. 269. P. 997–1002.
19. Stefano G. B., Goumon Y., Bilfinger T. V. Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: Human endothelia express a mu opiate receptor // Progress in Neurobiology. 2000. V. 60. P. 531–544.
20. Sasaki N., Sato T., Ohler A. E. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide // Circulation. 2000. V. 101, № 4. P. 439–445.
21. Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н. Опиатергическая регуляция состояния центральной гемодинамики // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2003. №1. С. 2–11.
22. Xiao R. P., Pepe S., Spurgeon H. A. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells // Am. J. Physiol. 1997. V. 272. P. 797–805.
23. Clo C., Muscari C., Tantini B. Reduced mechanical activity of perfused rat heart following morphine or enkephalin peptides administration // Life Sci. 1985. V. 37. P. 1327–1333.
24. Маслов Л. Н., Барзах Е. И., Крылатов А. В. Опиоидный пептид дельторфин 2 имитирует кардиопротекторный эффект ишемического preconditionирования: роль дельта-2-опиоидных рецепторов, протеинкиназы С, КАТФ-каналов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 3. С. 524–543.
25. Rubaj A., Gustaw K., Zgodzinski W., Kleinrok Z., Sieklucka-Dziuba M. The role of opioid receptors in hypoxic preconditioning against seizures in brain // Pharmacol., Biochem. Behavior. 2000. V. 67. P. 65–70.
26. Власова И. Г., Торшин В. И. Антигипоксические свойства опиатов и вещества P // Патол. физиол. эксперим. тер. 2001. №. С. 13–15.
27. Zabornyj T., Gonzales G. F., Valdez L. B. Mitochondrial contribution to the molecular mechanism of heart acclimatization to chronic hypoxia: role of nitric oxide // Frontiers in Bioscience. 2007. V. 12, № 1. P. 1247–1259.
28. Лишманов Ю. Б., Ускина Е. В., Маслов Л. Н. Опиатергические механизмы антиаритмического эффекта адаптации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. № 9. С. 276–278.
29. Хуе-Куин Чен, Жи-Зенг Ду Hypoxia influences enkephalin release in rats // Neuropsychology. 2000. V. 11, №7. P. 1555–1557.
30. Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н., Там С. В., Богомаз С. А. Опиоидная система и устойчивость сердца к повреждениям при ишемии-реперфузии // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 86, № 2. С. 164–173.
31. Endoh Hiroshi, Taga Kichiro, Yamakura Tomohiro. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice // Crit. Care Med. 1999. V. 27, № 9. P. 1929–1933.
32. Meng Fanjun, Li Junfa, Zhang Bingxi, Ji Fang. nPKC ϵ and NMDA receptors participate in neuroprotection induced by morphine pretreatment // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2006. V. 18, № 2. P. 119–124.
33. Золоев Г. К., Аргинтаев Е. С., Боброва И. В. Значение мю- и дельта-опиатных рецепторов в реализации эффекта энкефалинов к действию гипоксической гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1992. Т. 114, № 11. С. 500–502.
34. Kimberly P. Maifield, Louis G. D. Role of endogenous opioid peptides in the acute adaptation to hypoxia // Brain. Res. 1992. V. 582. P. 226–231.

Ласукова Т. В., доктор биологических наук, профессор.
Томский государственный педагогический университет.
Ул. Киевская, 60, Томск, Россия, 634041.
E-mail: mbd09@mail.ru

Низкодубова С. В., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой.
Томский государственный педагогический университет.
Ул. Киевская, 60, Томск, Россия, 634041.
E-mail: mbd09@mail.ru

Мухтобарова Е. Ю., студент.
Томский государственный педагогический университет.
Ул. Киевская, 60, Томск, Россия, 634041.
E-mail: mbd09@mail.ru

Материал поступил в редакцию 16.12.2013.

T. V. Lasukova, S. V. Nizkodubova, E. Y. Muchtobarova

THE OPIOID SYSTEM AND ITS POSSIBLE ROLE IN ADAPTATION TO HYPOXIA

The present article reviews the role of opioid receptors and their endogenous and synthetic agonists in the formation of resistance to the action of condition of acute hypoxia. It shows that stimulation of opioid receptors is accompanied by a neuroprotective effect in acute hypoxia. It examines the role of different types of opioid receptors in the implementation of the protective effect of adaptation to hypoxia. The authors analyzed the results on the mechanisms of action of opioids, the role of cAMP, cGMP, nitric oxide, inositol triphosphate, K⁺- and Ca²⁺-channels in realization of the effects of agonists of opioid receptors. It discussed opioidergic mechanisms of the reactions that increase the resistance to hypoxia.

Key words: *opioid receptors, opioid system, KATP-channels, cAMP, cGMP, inositoltriphosphate, nitric oxide, hypoxia, adaptation.*

References

1. Kudrya O. Features urgent adaptation of the cardiovascular system of athletes with different vegetative tonus in orthostatic testing. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*, 2011, no. 5 (107), pp. 55–61 (in Russian).
2. Dhawan B. N., Cesselin F., Raghubir R. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1996, vol. 48, no. 4, pp. 567–592.
3. Levac B. A., O'Dowd B. F., George S. R. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2002, vol. 2, no. 1, pp. 76–81.
4. Minami M. Molecular biology of the opioid receptors: Structures functions and distributions. *Neurosci Res.*, 1995, vol. 23, pp. 121–145.
5. Brown D. R. Delta-opioid receptor mRNA expression and immunohistochemical localization in porcine ileum. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, vol. 43, pp. 1402–1410.
6. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 7, pp. 5384–5386.
7. Maslov L. N., Lishmanov Y. B. Changes in opioid peptide level in the heart and blood plasma during acute myocardial ischaemia complicated by ventricular fibrillation. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 1995, vol. 22, pp. 812–816.
8. Ventura C., Spurgeon H. A., Lokatta E. G. κ and δ opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca²⁺ release from an intracellular pool in myocytes and neurons. *Circ. Res.*, 1992, vol. 70, pp. 66–81.
9. Cadet P., Bilfinger T. V., Fimiani C. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium*, 2000, no. 7, pp. 185–191.
10. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, vol. 218, pp. 877–881.
11. Eguchi M. Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Medical Research Rev.*, 2004, vol. 24, no. 2, pp. 182–212.
12. Law P. Y., Loh H. H. Regulation of opioid receptor activities. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, vol. 289, no. 2, pp. 607–624.
13. Lasukova T.V., Maslov L.N., Gorbunov S. Opioid receptor agonists mimic the phenomenon of "ischemic preconditioning" of the heart: the role of cyclic nucleotides and Ca²⁺-ATPase of sarcoplasmic reticulum. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*, 2010, no. 3 (93). pp. 64–69 (in Russian).
14. Niroomand F., Mura R. A., Piacentini L. Opioid receptor agonists activate pertussis toxin-sensitive G proteins and inhibit adenyl cyclase in canine cardiac sarcolemma. *Arch. Pharmacol.*, 1996, vol. 354, pp. 643–649.
15. Maslov L. N., Lishmanov Yu. B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.*, 1993, vol. 40, no. 2, pp. 89–94.
16. Gross R. A., Moises H. C., Uhler M. D. Dynorphin A and cAMP-dependent protein kinase independently regulate calcium currents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, pp. 7025–7029.
17. Gross G. J., Fryer R. M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ. Res.*, 1999, vol. 84, pp. 973–979.
18. Shankar V., Armstead W. M. Opioids contribute to hypoxia-induced pial artery dilation through activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Am. J. Physiol.*, 1995, vol. 269, pp. 997–1002.
19. Stefano G. B., Goumon Y., Bilfinger T. V. Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: Human endothelia express a mu opiate receptor. *Progress in Neurobiology*, 2000, vol. 60, pp. 531–544.
20. Sasaki N., Sato T., Ohler A. E. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 4, pp. 439–445.
21. Lishmanov Y. B., Maslov L. N. Opiatergicheskaya regulation of central hemodynamics. *Pathologist Physiology and Experimental Therapy*, 2003, no. 1, pp. 2–11 (in Russian).
22. Xiao R. P., Pepe S., Spurgeon H. A. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells. *Am. J. Physiol.*, 1997, vol. 272, pp. 797–805.

23. Clo C., Muscari C., Tantini B. Reduced mechanical activity of perfused rat heart following morphine or enkephalin peptides administration. *Life Sci.*, 1985, vol. 37, pp. 1327–1333.
24. Maslov L. N., Barzakh E. I., Krylatov A. V. Opioid peptide deltorphin 2 mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning: the role of delta-2-opioid receptors, protein kinase C, KATF channels. *Bul. Exper. Biology and Medicine*, 2010, vol. 149, no. 3, pp. 524–543 (in Russian).
25. Rubaj A., Gustaw K., Zgodzinski W., Kleinrok Z., Sieklucka-Dziuba M. The role of opioid receptors in hypoxic preconditioning against seizures in brain. *Pharmacol., Biochem. Behavior.*, 2000, vol. 67. P. 65–70.
26. Vlasova I. G., Torshin V. I. Antihypoxic properties of opiates and substance P. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2001, pp. 13–15 (in Russian).
27. Zabornyj T., Gonzales G. F., Valdez L. B. Mitochondrial contribution to the molecular mechanism of heart acclimatization to chronic hypoxia: role of nitric oxide. *Frontiers in Bioscience*, 2007, vol. 12, no. 1, pp. 1247–1259.
28. Lishmanov Y. B., Uskina E. V., Maslov L. N. Opiatergicheskie mechanisms antiarrhythmic effect of adaptation. *Bul. Exper. Biology and Medicine*, 1996, no. 9. pp. 276–278 (in Russian).
29. Xue-Quin Chen, Ji-Zeng Du Hypoxia influences enkephalin release in rats. *Neuropsychology*, 2000, vol. 11, no. 7, pp. 1555–1557.
30. Lishmanov Y. B., Maslov L. N., Tam S.V., Bogomaz S.A. Opioid system and resistance to damage during cardiac ischemia-reperfusion. *Rus. Physiol. Journal*, 2000, vol. 86, no. 2, pp. 164–173 (in Russian).
31. Endoh Hiroshi, Taga Kichiro, Yamakura Tomohiro. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. *Crit. Care Med.*, 1999, vol 27, no. 9, pp. 1929–1933.
32. Meng Fanjun, Li Junfa, Zhang Bingxi, Ji Fang. nPKC ϵ and NMDA receptors participate in neuroprotection induced by morphine pretreatment. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2006, vol. 18, no. 2, pp. 119–124.
33. Zoloyev G. K., Argintaev E. S., Bobrova I. V. Value of mu and delta opioid receptors in the effects of enkephalins to action hypoxic hypoxia. *Bul. Exper. Biology and Medicine*, 1992, vol. 114, no. 11, pp. 500–502 (in Russian).
34. Kimberly P. Maifield, Louis G. D. Role of endogenous opioid peptides in the acute adaptation to hypoxia. *Brain. Res.*, 1992, vol. 582, pp. 226–231.

Lasukova T. V.

Tomsk State Pedagogical University.

Ul. Kievskaya, 60, Tomsk, Russia, 634061.

E-mail: mbd09@mail.ru

Nizkodubova S. V.

Tomsk State Pedagogical University.

Ul. Kievskaya, 60, Tomsk, Russia, 634061.

E-mail: mbd09@mail.ru

Muchtobarova E. Yu.

Tomsk State Pedagogical University.

Ul. Kievskaya, 60, Tomsk, Russia, 634061.

E-mail: mbd09@mail.ru