

Год: 2001

Автор: Маймескулова, Любовь Андреевна

Тема диссертации:

Антиаритмические и кардиопротекторные свойства фитоадаптогенов

Ученая степень: кандидат биологических наук

Введение:

Профилактика нарушений сердечного ритма остается одним из важнейших аспектов превентивной кардиологии [12, 71, 120, 230]. В первую очередь это связано с тем, что аритмии различного генеза часто являются непосредственной причиной внезапной сердечной смерти [12, 120, 230] и, кроме того, снижают качество жизни пациента. Применяемые в настоящее время в клинической практике антиаритмики не всегда достаточно эффективны, а в некоторых случаях сами могут вызывать нарушения сердечного ритма [71, 120, 207, 250, 277]. В связи с вышесказанным, возникает настоятельная необходимость изыскания эффективных способов повышения естественной устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

На путях поиска новых эффективных антиаритмических препаратов, не обладающих отрицательным побочным действием, возникают возможности, связанные с использованием лекарственных средств, не относящихся к группе "классических" антиаритмиков. Оптимальным в этом плане представляется использование стимуляции эндогенных механизмов неспецифической резистентности организма, которая обеспечивает повышение толерантности сердца к аритмогенным факторам. В этом отношении представляет особый интерес изучение феномена адаптационной защиты сердца. Результаты многочисленных исследований показывают, что у адаптация организма к физическим нагрузкам, умеренным стрессорным воздействиям, гипоксии препятствует возникновению функциональных и структурных изменений миокарда, а также повышает электрическую стабильность сердца [61, 67, 87, 89, 218, 219].

На наш взгляд, перспективным в данном направлении является изучение препаратов растительных адаптогенов - группы фармакологических средств, главным свойством которых, по определению Н.В. Лазарева, является повышение устойчивости организма к весьма широкому кругу повреждающих факторов [15, 19, 54, 55]. Состояние Неспецифической Повышенной Сопротивляемости (СНПС), вызываемое препаратами данной группы, характеризуется оптимизацией энергетических и пластических процессов, в том числе и в миокарде [5, 6, 7, 33, 41, 94, 116]. Необходимо отметить, что фитоадаптогены обладают, по сравнению с другими видами адаптации, более мягким действием, исключая "стадию тревоги" общей адаптационной реакции.

Широко известный факт увеличения выносливости экспериментальных животных и человека в условиях экстремальных физических нагрузок после курсового введения растительных адаптогенов [33, 34, 37, 116, 125, 128, 141] предполагает позитивное воздействие: препаратов данного класса на состояние сердечно-сосудистой системы и служит косвенным показателем улучшения насосной функции сердца. Существуют и прямые доказательства влияния препаратов этого класса на миокард. Известно положительное действие экстракта элеутерококка (при профилактическом и лечебном курсовом введении) на течение экспериментального инфаркта миокарда [5, 6, 7], кардиопротекторное действие экстрактов фитоадаптогенов при эмоционально-болевым стрессе [80, 83]. Данные, полученные ранее в нашей лаборатории, свидетельствуют, что курсовое введение экстракта родиолы предупреждает реперфузионное снижение амплитуды сокращений изолированного перфузируемого сердца крысы *in vivo*, препятствует снижению коронарного протока и развитию контрактуры в постишемическом периоде [100].

Анализ литературных источников позволяет заключить, что неспецифическое повышение резистентности организма к неблагоприятным воздействиям под влиянием растительных адаптогенов [15, 17, 32, 116] включает в себя предупреждение нарушений энергопродукции и ультраструктурной организации миокарда [5, 7]. Тем самым создаются условия для сохранения нормальных электрофизиологических параметров кардиомиоцитов. Кроме того, фитоадаптогены, препятствуя дезорганизации нейрогуморальной регуляции деятельности организма, снижают избыточную активность симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем в условиях экстремального воздействия на организм [31, 33, 34, 129], что так же может играть немаловажную роль в предупреждении нарушений электрической стабильности сердца.

Таким образом, фитоадаптогены представляют несомненный интерес в качестве препаратов, предупреждающих возникновение нарушений электрофизиологических процессов в миокарде. Вместе с тем, следует отметить весьма ограниченное количество сведений в этом направлении. Кроме того, до настоящего исследования отсутствовали данные, позволяющие провести обобщающую сравнительную характеристику антиаритмических и кардиопротекторных свойств растительных адаптогенов.

Использование фитоадаптагенов в качестве эффективного средства профилактики функциональных повреждений миокарда требует не только общего понимания проблемы, но и раскрытия внутренних механизмов защитного эффекта этих у фармакологических агентов.

Логично предположить, что повышение толерантности к аритмогенным факторам под влиянием препаратов фитоадаптогенов определяется не только комплексом изменений на уровне клеточных структур, но и осуществляется через стимуляцию общих механизмов естественной неспецифической резистентности организма. К числу последних относятся "стресс-лимитирующие системы" (СЛС) [86, 89, 90], одной из которых является эндогенная опиоидная система [61]. В настоящее время есть все основания говорить о важной роли системы эндогенных опиоидных пептидов в реализации феномена адаптационной защиты сердца к повреждающим воздействиям. Ранее было обнаружено, что кардиопротекторный эффект экстракта родиолы сопровождался подъемом уровня β -эндорфина и лей-энкефалина в органах и тканях, причем степень этого подъема коррелировала с повышением устойчивости сердца к стрессорным повреждениям [61, 81]. Литературные данные, свидетельствующие о выраженной антиаритмической и кардиопротекторной активности агонистов опиатных рецепторов [173, 216, 244, 245], позволили нам предположить, что стимуляция эндогенной опиоидной системы может являться одним из ключевых звеньев адаптационного повышения электрической стабильности сердца. Однако роль различных опиатных рецепторов в реализации антиаритмического эффекта адаптогенов остается неизученной.

Публикации последних лет позволяют говорить о тесном взаимодействии опиоидной и вегетативной нервной систем [146, 168, 170, 183, 201, 257]. Роль последней в патогенезе сердечных аритмий общеизвестна.

Эти факты послужили основанием для исследования роли опиоидной системы и вегетативной нервной системы в реализации антиаритмических и кардиотропных эффектов фитопрепаратов.

Цель работы

Изучить антиаритмический и кардиопротекторный эффекты препаратов, относящихся к группе растительных адаптогенов: экстрактов элеутерококка, родиолы, левзеи, настойки женьшеня; оценить вклад эндогенной опиоидной системы и вегетативной нервной системы в реализацию указанных свойств фитоадаптогенов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ антиаритмических свойств экстрактов родиолы розовой, элеутерококка, левзеи, настойки женьшеня.
2. Изучить влияние экстракта родиолы на устойчивость миокарда к аритмогенным воздействиям различного генеза.
3. Оценить вклад эндогенной опиоидной системы в реализацию антиаритмического действия фитоадаптогенов.
4. Исследовать роль вегетативной нервной системы в повышении резистентности миокарда к аритмогенным воздействиям под воздействием экстракта родиолы.
5. Изучить кардиопротекторные свойства препаратов группы растительных адаптогенов в условиях изопротеренолового повреждения миокарда.
6. Исследовать вклад эндогенной опиоидной системы в обеспечении кардиопротекторного эффекта фитоадаптогенов.

Научная новизна

Впервые показано, что препараты фитоадаптогенов (настойки женьшеня, экстракты родиолы, элеутерококка, левзеи) в равной степени предупреждают или существенно уменьшают адреналин-индуцированные нарушения электрической стабильности сердца (тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция желудочков). Использование этих лекарственных средств сопровождалось достоверным увеличением процента животных без развившихся нарушений сердечного ритма. Анализ антиаритмических свойств экстракта родиолы, проведенный на различных экспериментальных моделях, позволил установить, что этот препарат наиболее эффективен в тех случаях, когда нарушения ритма сердца имеют в своей основе перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция. Новыми являются данные о способности экстракта родиолы не только предупреждать возникновение аритмий, но и купировать уже сформировавшиеся нарушения электрической стабильности миокарда при постинфарктном кардиосклерозе.

Оригинальными являются сведения об участии эндогенной опиоидной системы в реализации антиаритмического действия растительных адаптогенов. Указанный эффект экстракта родиолы опосредуется через активацию периферических и центральных опиоидных рецепторов.

Установлено, что механизм антиаритмического действия этого препарата включает в себя также модуляцию адренергических воздействий на сердце.

Экстракты родиолы, левзеи, элеутерококка и настойка женьшеня предупреждают мембранные повреждения кардиомиоцитов, вызванные введением изопротеренола. Данный эффект фитопрепаратов реализуется через активацию эндогенной опиоидной системы.

Научно-практическая значимость

Полученные экспериментальные данные позволяют рекомендовать препараты группы растительных адаптогенов, в частности, экстракт родиолы, для клинической апробации в качестве превентивных антиаритмических средств и средств, обладающих кардиопротекторной активностью.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Экстракты родиолы, элеутерококка, левзеи и настойка женьшеня в дозе 1 мл/кг при профилактическом курсовом введении (8 дней, *per os*) оказывают выраженное антиаритмическое действие на модели адреналиновой аритмии. Экстракт родиолы проявляет профилактический антиаритмический эффект на моделях аритмий, обусловленных Ca^{2+} перегрузкой кардиомиоцитов. Препарат является эффективным средством повышения электрической стабильности миокарда в условиях постинфарктного кардиосклероза.

2. Антиаритмические свойства препаратов растительных адаптогенов частично обусловлены активацией эндогенной опиоидной системы.

3. Вегетативная нервная система играет существенную роль в обеспечении профилактического антиаритмического эффекта экстракта родиолы. При этом положительное действие экстракта родиолы на электрическую стабильность сердца реализуется, в основном, через модуляцию адренергических влияний на миокард.

4. Исследуемые препараты фитоадаптогенов проявляют профилактическую кардиопротекторную активность на модели изопротеренолового повреждения миокарда.

5. Эндогенная опиоидная система принимает участие в реализации кардиопротекторного эффекта экстрактов родиолы, элеутерококка, левзеи, настойки женьшеня.

Апробация работы. Материалы были представлены на

Всероссийском симпозиуме "Коррекция гомеостаза"

Красноярск, 17-22 марта 1996г.), XVII Съезде физиологов

России (Ростов-на-Дону, 14-18 сентября 1998г.), конференции "Теоретические и практические аспекты изучения лекарственных растений" (Томск, сентябрь, 1996), конференции ТГУ "Механизмы адаптации организма", посвященной памяти и 90-летию проф. В.А.Пегеля (Томск, 3-5 декабря 1996г.), Второй ежегодной осенней научной сессии "Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии" (Кемерово, 16 октября 1998г), региональной научно-практической конференции "Диагностика и лечение фибрилляции предсердий" (Томск, 3-4 июня 1999г.), региональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения И.П. Павлова (Томск, 25-26 ноября 1999г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих описание материалов и методов исследования, изложение собственных экспериментальных данных с одновременным обсуждением полученных результатов, выводов, списка литературы из 290 источников (141 работа отечественных и 149 работ иностранных авторов). Работа иллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками.

Заключение:

118 ВЫВОДЫ

1. Экстракты родиолы, элеутерококка, левзеи, настойка женьшеня обладают выраженным профилактическим антиаритмическим действием в дозе 1 мл/кг при курсовом введении (per os, 8 дн.) на модели адреналиновой аритмии. Вышеперечисленные препараты продемонстрировали примерно одинаковый защитный эффект на устойчивость миокарда к аритмогенному действию адреналина. Пара-тирозол, одно из действующих веществ экстракта родиолы, обладает слабой антиаритмической активностью, существенно уступая по силе действия суммарному экстракту.
2. Экстракт родиолы при профилактическом введении препятствует развитию аритмий, обусловленных Ca⁺⁺ перегрузкой кардиомиоцитов. Препарат повышает электрическую стабильность миокарда в условиях постинфарктного кардиосклероза при курсовом лечебном введении.
3. В антиаритмическом действии фитоадаптогенов принимает участие эндогенная опиоидная система. Однако её вклад в его реализацию этого эффекта не является определяющим. Антиаритмическое действие экстракта родиолы частично связано с активацией κ-опиатных рецепторов периферической локализации и центральных μ-рецепторов.
4. Вегетативная нервная система играет существенную роль в обеспечении профилактического антиаритмического эффекта экстракта родиолы. При этом положительное действие препарата на электрическую стабильность сердца реализуется, в основном, через модуляцию адренергических влияний на миокард. ;
5. Исследованные препараты фитоадаптогенов проявляют примерно равную степень кардиопротекторной активности, оцениваемую по степени накопления ⁹⁹Tc-пирофосфата, в условиях изопротеренолового повреждения миокарда. б. В основе кардиопротекторного эффекта растительных адаптогенов лежит активация эндогенной опиоидной системы. В реализации защитного действия экстракта родиолы принимают участие эндогенные агонисты μ,-опиатных рецепторов .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи достигнутые при разработке новых фармакологических агентов, в настоящее время в ряде стран усиливается тенденция к использованию лекарственных средств растительного происхождения. Как сказал известный кардиолог З.И. Янушкевичус: "Мы являемся свидетелями парадоксальной ситуации, когда хирургия становится всё безопаснее, а терапия, за счёт развития в основном фармакотерапии, - всё опаснее". На этом фоне выигрывают фитопрепараты. Полагают, что вещества, образующиеся в клетках растений, более, близки веществам клеток животного организма и более "мягко" включаются в процессы обмена, без опасности побочных явлений [13 4].

Эти соображения применимы к проблеме повышения устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям, которая является одной из важнейших задач современной фармакологии сердечно-сосудистой системы [12, 71, 120, 230].

В этом аспекте представляет интерес исследование препаратов группы растительных адаптогенов. Данные, полученные при исследовании актопротекторных свойств фитоадаптогенов у человека в условиях нормы и патологии, свидетельствуют о повышении функциональной возможности миокарда, стабилизации АД и ритмической деятельности сердца под влиянием препаратов этого класса [30, 124, 135]. Аналогичные результаты приведены в экспериментальных работах, посвященных, в основном, кардиопротекторной активности экстрактов элеутерококка и родиолы [6, 7, 80, 83]. Однако указанные работы имеют единичный характер, изучение эффектов растительных адаптогенов на сердечно-сосудистую систему зачастую является дополнительной, а не основной

108 информацией, получаемой исследователем. Тем не менее, анализ литературных источников позволил нам предположить наличие антиаритмической и кардиопротекторной активности у препаратов исследуемого класса.

Действительно, в ходе проведенных исследований нами был выявлен выраженный антиаритмический эффект экстрактов родиолы, элеутерококка, левзеи, настойки женьшеня (табл. 2). Все вышеназванные препараты проявили практически равнозначную антиаритмическую активность на модели адреналиновой аритмии.

Более детальное изучение антиаритмических свойств экстракта родиолы на течение хлоридкальциевых и аконитиновых аритмий показало избирательность действия препарата (табл.3). Экстракт родиолы оказался эффективен в отношении адреналиновых и хлоридкальциевых аритмий, но не проявлял защитных свойств при введении раствора аконитина. Общеизвестно, что аритмогенный эффект аконитина связан с нарушением процесса инактивации быстрых Ca^{2+} - каналов и усилением $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ обмена, поэтому отсутствие антиаритмической активности у экстракта родиолы на аконитиновой модели аритмий убедительно свидетельствует о неспособности препарата блокировать Ca^{2+} - каналы и влиять на интенсивность $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ обмена. В то же время антиаритмический эффект экстракта родиолы, наблюдаемый при Ca^{2+} нагрузке кардиомиоцитов (адреналиновая и хлоридкальциевая модели аритмий), по-видимому, связан с увеличением эффективности работы мембранных насосов, удаляющих избыток Ca^{2+} из цитоплазмы, что создает условия для обеспечения стабильного ионного транспорта в кардиомиоцитах и препятствует формированию их Ca^{2+} перегрузки.

Казалось бы, вполне закономерно в данном контексте определить исследуемый препарат как антиаритмик IV класса, действие которого реализуется через блокаду медленных Ca^{2+} каналов. Однако, даже без проведения детальных электрофизиологических исследований, располагая лишь данными электрокардиографических показателей, нетрудно убедиться, что такое предположение не соответствует действительности.

Известно, что антагонисты кальция и (3-адреноблокаторы увеличивают время предсердно-желудочкового проведения (интервал P-Q) [72]. Экстракт родиолы не обладает подобным действием. Следовательно, антиаритмический эффект этого препарата, очевидно, никак не связан с блокадой (3-адренорецепторов или медленных Ca^{2+} -каналов. Отсутствие сколько-нибудь заметного антиаритмического эффекта у экстракта родиолы на модели аконитиновых аритмий позволяет исключить участие Ca^{2+} - каналов в механизме его антиаритмического действия и, следовательно, причастность препарата к I классу антиаритмиков. Достоверное удлинение интервала Q-T при курсовом введении родиолы свидетельствует об увеличении продолжительности потенциала действия и, соответственно, эффективного рефрактерного периода. Указанное изменение характерно для блокаторов потенциал-зависимых K^{+} - каналов (антиаритмики III-

класса) и свидетельствует о замедлении процессов реполяризации и, как следствие, о снижении вероятности возникновения аритмий по механизму re-entry [72]. Вместе с тем, говорить со всей определенностью, что *Ext. Rhodiola* содержит биологически активные вещества, являющиеся блокаторами K⁺-каналов, на наш взгляд, нельзя, поскольку антиаритмики III-класса ингибируют K⁺-ток немедленно после инъекции, в то время как фитоадаптоген оказывает свой эффект на процессы реполяризации только после курсового введения. Видимо, в данном случае речь может идти о регуляции активности потенциал-зависимых K⁺-каналов через систему внутриклеточных мессенджеров или о модуляции синтеза белков, входящих в структуру этих каналов, что конечно же требует определенного временного интервала от момента введения препарата до момента реализации его эффекта. В данном случае механизм антиаритмического действия фитоадаптогена безусловно носит неспецифический характер и в немалой степени обусловлен стабилизацией митохондриальных [116] и субклеточных структур [7], энергосберегающим эффектом [116]. Это создает условия для поддержания стабильного ионного транспорта в кардиомиоцитах и препятствует формированию их Ca⁺⁺ перегрузки.

Поскольку все исследуемые нами препараты являются препаратами растительного происхождения, они имеют сложный многокомпонентный состав и их действие обусловлено суммой биологически активных веществ. При этом выявление их действующего начала представляет несомненный интерес. Для определения такого фармакологического агента экстракта родиолы, вызывающего положительный эффект препарата на устойчивость сердца к йритмогенным воздействиям, нами была исследована антиаритмическая активность тирозола - одного из биологически активных компонентов экстракта родиолы [116], определяющего его актопротекторные свойства. Тирозол оказался эффективен только в дозе 20 мг/кг, достоверно снижая количество животных с желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков на модели адреналовой аритмии. Однако даже в этой дозе агликон по антиаритмической активности уступал экстракту родиолы. ED₅₀ тирозола составила 16 мг/кг. Следовательно, можно сделать вывод, что противоаритмическое действие экстракта родиолы определяется комплексом биологически активных веществ, присутствующих в растении.

Выполненное в данной работе исследование антиаритмических свойств фитопрепаратов проводилось с использованием нескольких моделей аритмий, индуцированных химическими веществами аритмогенного действия. Однако не менее важным, на наш взгляд, является изучение влияния препаратов на электрическую стабильность миокарда в условиях, наиболее близких к клиническим. В нашем случае было проведено исследование экстракта родиолы на модели экспериментального постинфарктного кардиосклероза. Электрическая нестабильность сердца, возникающая у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, является главной причиной внезапной сердечной смерти [12, 230].

Курсовое введение экстракта родиолы животным с постинфарктным рубцом полностью предотвращало падение порога желудочковой фибрилляции, индуцированного кардиосклерозом (рис.4). Таким образом, экстракт родиолы является эффективным средством повышения электрической стабильности миокарда в условиях постинфарктного кардиосклероза. Это свойство препарата может найти применение в лечебной практике, после соответствующей клинической апробации.

В своей работе мы старались не только изучить влияние фитоадаптогенов на устойчивость миокарда к аритмогенным воздействиям, но и, по возможности, раскрыть механизмы протекторного эффекта данных препаратов. Основываясь на ранее полученных в нашей лаборатории данных о повышении уровня эндогенных опиоидных пептидов при курсовом введении экстракта родиолы [81], а так же на данных литературных источников, свидетельствующих о выраженной антиаритмической и кардиопротекторной активности агонистов опиатных рецепторов [61, 221, 244, 260], мы предположили, что стимуляция

эндогенной опиоидной системы может являться одним из ключевых звеньев повышения электрической стабильности сердца в ходе курсового введения фитоадаптогенов.

Использование "фармакологической" блокады опиатных рецепторов значительно ослабляло устойчивость миокарда адаптированных животных к аритмогенному воздействию адреналина. Это позволило нам заключить, что эндогенная опиоидная система принимает участие в механизме антиаритмического действия экстрактов родиолы, элеутерококка, левзеи, настойки женьшеня.

Однако открытым оставался вопрос о типе и локализации опиатных рецепторов, принимающих участие в указанном действии фитопрепаратов. Следующим этапом нашей работы явились эксперименты с периферическим или интрацеребровентрикулярным введением антагонистов различных типов опиатных рецепторов адаптированным экстрактом родиолы животным.

Оказалось, что блокада периферических κ -рецепторов у животных, получавших E_3^g . Шюс1л-01ае, уменьшала проявления антиаритмического эффекта адаптации (табл.11). В то же время, "выключение" и 5-опиатной рецепции не влияло значительно на уровень устойчивости "адаптированного" сердца к аритмогенным воздействиям. Эти данные полностью согласуются с ранее проведенными в нашей лаборатории экспериментами на изолированном сердце [100]. Учитывая полученные результаты, а также принимая во внимание тот факт, что основным типом ОР в миокарде являются именно κ ОР [272, 283], мы позволили себе предположить, что именно этот тип рецепторов участвует в реализации антиаритмического действия экстракта родиолы.

Вместе с тем, учитывая большую плотность опиатных рецепторов в головном мозге, мы предположили, что не только периферические рецепторы, но и центральное звено опиатергической системы также имеет большое значение в процессах регуляции естественной устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям.

Интрацеребровентрикулярная инфузия селективного блокатора μ -рецепторов СТАР крысам, предварительно получавшим экстракт родиолы, снижала устойчивость сердца адаптированных животных к воздействию аритмогенной дозы адреналина. Таким образом, можно утверждать, что в процессе адаптации происходит активация центральных μ -опиатных рецепторов эндогенными лигандами. Это утверждение согласуется с литературными данными о том, что активация центральных μ -ОР при введении в боковые желудочки головного мозга лигандов ОР приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям [245]. Более того, располагая полученными в нашей лаборатории результатами о том, что антиаритмический эффект агонистов μ -ОР при интрацеребровентрикулярном введении связан с повышением тонуса п. vagus [126], можно предположить, что модуляция тонуса вегетативной нервной системы играет определенную роль в реализации антиаритмического действия экстракта родиолы.

Таким образом, полученные нами данные говорят о том, что антиаритмический эффект экстракта родиолы связан с активацией κ -ОР периферической локализации и центральных μ -рецепторов. Однако следует отметить, что указанный эффект фитопрепаратов, по-видимому, носит многофакторный характер и вклад опиоидной системы в его реализацию не является определяющим.

Основываясь на литературных данных [148, 183], свидетельствующих о модулирующем воздействии опиоидов на функциональное состояние вегетативной нервной системы, которая, как известно, играет важную роль в

регуляции работы миокарда, мы предположили участие вегетативной нервной системы в реализации антиаритмического действия экстракта родиолы.

В ходе экспериментов мы обнаружили, что фармакологическое "выключение" вегетативных ганглиев гексаметонием устраняло антиаритмический эффект экстракта родиолы.

Введение М-холинолитиков адаптированным родиолой животным усиливало антиаритмическое действие фитопрепарата. Этот факт не укладывается в рамки общепринятой концепции о повышении толерантности миокарда к аритмогенному действию ишемии, реперфузии, увеличении порога желудочковой фибрилляции при активации М-холинорецепторов [263]. По-видимому, антиаритмическое действие экстракта родиолы не связано с повышением тонической активности п.vagus. Данные ЭКГ, представленные в таблице б, косвенно подтверждают подобный вывод. Так, хорошо известно, что повышение вагусной активности приводит к замедлению атриовентрикулярного проведения, которое фиксируется на ЭКГ как удлинение интервала P-Q [72]. Мы же не обнаружили достоверного изменения этого показателя у животных, получавших экстракт родиолы. Следовательно, есть основания утверждать, что данный адаптоген не обладает ваготоническим действием.

В то же время нарушение процессов депонирования катехоламинов в центральных и периферических адренергических нейронах (после инъекции резерпина), также как и в периферических адренергических нейронах (после инъекций гуанетидина) у адаптированных крыс приводило к полному исчезновению антиаритмического эффекта экстракта родиолы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенной роли вегетативной нервной системы в обеспечении профилактического антиаритмического эффекта экстракта родиолы. При этом положительное действие экстракта родиолы на электрическую стабильность сердца реализуется, в основном, через модуляцию адренергических влияний на миокард.

Вместе с тем, полученные нами результаты не позволяют исключить участие других, не связанных с опиоидной и вегетативной нервной системой, механизмов в реализации антиаритмического действия экстракта родиолы розовой.

Следующий этап работы был связан с исследованием кардиопротекторной активности фитоадаптогенов. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемые препараты предупреждают повреждение мембранного аппарата клеток миокарда, обусловленное кардиотоксической дозой изопротеренола. Курсовое профилактическое введение препаратов растительных адаптогенов достоверно ослабляло аккумуляцию Тс-пирофосфата в ткани сердца экспериментальных животных, снижая уровень радиофармпрепарата при изопротереноловом повреждении миокарда. Фитоадаптогены проявляли примерно равную степень кардиопротекторной активности. Среди достоверных различий можно отметить лишь большую активность экстракта женьшеня по сравнению с препаратом элеутерококка.

Возможный механизм кардиопротекторного действия фитопрепаратов в условиях изопротеренолового повреждения связан с супрессией выброса эндогенных катехоламинов. Данные гистологического исследования, представленные в табл.16 показывают, что профилактическое введение экстракта родиолы препятствовало снижению плотности адренергических а волокон в миокарде и флюоресценции катехоламинов в надпочечниках при изопротереноловом некрозе. Таким образом, экстракт родиолы ослабляет выброс норадреналина из симпатических нервных терминалей в миокарде, индуцированный изадрином, и тем самым, по-видимому, уменьшает степень адреналового повреждения сердца.

Для оценки вклада опиатных рецепторов в механизм кардиопротекторного эффекта адаптации были проведены эксперименты, в которых степень адренергического повреждения сердца у предварительно адаптированных крыс оценивали после фармакологического "выключения" ОР. Введение неселективного блокатора ОР - налоксона (2,0 мг/кг) полностью нивелировало кардиопротекторный эффект экстрактов родиолы, элеутерококка, левзеи и настойки женьшеня (рис.5). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основе кардиопротекторного эффекта препаратов фитоадаптагенов лежит активация эндогенной опиоидной системы.

Избирательная блокада μ -рецепторов достоверно снижала кардиопротекторный эффект адаптации. Это факт позволяет сделать заключение, что в реализации защитного действия экстракта родиолы принимают участие агонисты μ -опиатных рецепторов.

Таким образом, полученные в результате работы данные позволяют рекомендовать препараты группы растительных адаптогенов для клинического изучения в качестве средств, обладающих антиаритмической и кардиопротекторной активностью.

Список литературы:

1. Авакян О.М. Симпато-адреналовая система. Методы исследования высвобождения, рецепции и захвата катехоламинов.- Л.: Наука, 1977. - 184 с.
2. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина, 1973. - 248 с.
3. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса.- М.: Медицина, 1981.- 192 с.
4. Ансдорф М.Ф. Кабельные свойства и проведение потенциала действия, возбудимость, источники и стоки // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 1.- С.166-213.
5. Афанасьева Т.Н. Влияние элеутерококка на динамику содержания нуклеиновых кислот и белка в сердце при экспериментальном инфаркте миокарда / В кн.: Ишемическая болезнь сердца. Артериальные гипертензии.- Минск, 1980.-С. 50-51.
6. Афанасьева Т.Н. Влияние элеутерококка на динамику электрокардиографических нарушений при экспериментальном инфаркте миокарда // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах.- Владивосток, 1981. С.34-38.
7. Афанасьева Т.Н., Лебкова Н.П. Влияние элеутерококка на субклеточные структуры сердца при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюлл. эксп. биол. и мед.- 1987.-№2.- С.212-215.
8. Афонская Н.А., Ильинский О.В., Кондаленко В.Ф., Спевак С. Е., Черначенко Н.М. Влияние опиоидного пептида на Ca^{2+} заживление экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. экспер. биол. и мед.-1986.-№12.- С.754-757 .
9. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. Фармакологическая коррекция утомления.- М., 1984.-208с.
10. Бобров В.А., Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Желудочковые аритмии у больных с сердечной недостаточностью: механизмы возникновения, прогностическое значение, особенности лечения // Кардиология.-1994.- №11.- С. 6670.
11. Богданов К.Ю., Захаров С.И., Зайцев А.В., Розенштраух Л. В. Флуктуации мембранного потенциала кардиомиоцитов крысы // Докл. АН СССР.- 1986.- Т.291.- № 3.- С. 731734 .i.
12. Бондарчук Л.И., Кожура И.М., Якименко Д.М., Мусялковская А.А., . Давыдова Г.И. Комплексные апифитокомпозиции в питании людей, подвергающимся длительному облучению малыми дозами радиации // Пчеловодство (Москва).- 1997. №1.- С.8.

13. Брехман И.И. Женьшень.- Л., 1957.- 182с.
14. Брехман И. И. Сравнительные данные по фармакологическому действию корней женьшеня, элеутерококка, заманихи и аралии маньчжурской // Материалы к изуч. женьшеня и др. лекарств, растений Дальнего Востока.- Владивосток, 1963.-вып.5.- С.219-227.
15. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.,1968.-185с.
16. Брехман И.И., Дардымов И.В. К механизму повышения резистентности организма под влиянием препаратов женьшеня и элеутерококка // Синтез белка и резистентность клеток.: Сб.работ АН СССР,- Л.,1971.- С.82-88.
17. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества.-Л., 1976.-112с.
18. Булыгин И.А., Лапша: В.И., Бочарова В.Н. Соотношение адренергических и холинергических структур вт.превертебральных симпатических и парасимпатических ганглиях // Физиол. ж. СССР.- 1984.- Т.70.-№ 5.- С. 569-583.
19. Быков В. А., Запесо.чная Г. Г., Куркин В. А. Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) : традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // Хим.-фарм. ж.- 1999. -№1.- С.28-39.
20. Ватанабе. А.М., Линдерман Дж.П. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 2:- С.124-168.123
21. Галушкина Л.Р. Фармакологическое исследование элеутерококка и оценка его биологической активности// Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Купавна, 1990.22с.
22. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.-Ростов-на Дону, 1979.-125с.
23. Гордон Д.С. Принципы комплексного изучения уровня тканевых биоаминов люминесцентными и светооптическими методами // Морфология и люминесцентная гистохимия.-Чебоксары, 1983.- С. 53 55.
24. Далингер О.И. Действие экстракта элеутерококка на сердечно-сосудистую систему и работоспособность здоровых лиц // Автореф. дисс. канд. мед. наук.-Томск, 1972.- 29с.
25. Дардымов И.В., Бездетко Г.Н., Посохов В.С., Хасина Э.И. Влияние элеутерококка на адренал-глюкагоновые и инсулиновые реакции // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. -Владивосток, 1981. С. 12-17.
26. Дардымов, И.В. Возможные механизмы профилактического и лечебного действия препаратов женьшеня и элеутерококка// Бюлл. Сиб. отд. АМН СССР.-1982.-№4.-С. 4 6-52.
27. Дардымов И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка // Автореф. дисс. докт. мед. наук.- Л., 1987.- 31с.
28. Дардымов И.В., Хасина Э.И. Элеутерококк тайны "панацеи".-С.П.: "Наука", 1993. - 126 с.
29. Цитофлюометрическое исследование мелких интенсивно126флюоресцирующих клеток предсердий крыс после однократной инъекции гуанидина // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1981.- № 7.- С. 108 109.
30. Козин С.В., Ванюшкин А.Н., Левина Л.В., Елькин А. И.,
31. Козлов А.Г. Взаимосвязь нейронального захвата и J3-адренорецепторреактивности сердца крысы // Физиол. журн. СССР.- 1986.- №8.- С. 1101-1106.
32. Колесников Р.Д., Тагильцев Ю.Г., Цюпко В.А., Михайлов В.И., Мысин В.Е. Новые аспекты использования лимонника китайского // Кедрово-широколиств. леса Дальнего Востока: Матер. Междунар. конф., Хабаровск, ЗОсент.-бок., 1996.- Хабаровск, 1996.- С.126,248.
33. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии.- СПб: "Фолиант", 1997.-318с.
34. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.- СПб: Фолтиант, 1998. 639 с.127
35. Лазарев Н.В. Материалы к фармакологии пуриновых и пиримидиновых производных и их аналогов // VII

- Всесоюз. Съезд физиологов, биохимиков, фармакологов: Сб. докл.-М., 1947.-С.679.
36. Лазарев Н.В. Лекарства и резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды // Тез. докл. конф. по пробл. приспособ. реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприят. воздействиям Л. , 1958 С. 50-52
37. Лазарев Н.В., Общая адаптационная реакция (ОАР) и состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС)// Роль эндокринных желез в патогенезе различных заболеваний.: Тез. докл. Харьков, 1960.- С.46-51.
38. Лазарев Н.В., Розин И. А. О неспецифических приспособительных реакциях // Вопросы цитологии и общей физиологии.- М.-Л.,1960.- С.237.
39. Лаздунский М., Рено Дж.Ф. Действие кардиотоксинов на ионные каналы мембраны // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 1.- С.593-617
40. Лаззара Р., Шерлаг В.Дж. Клеточная электрофизиология и ишемия // Физиология и патофизиология сердца. Под ред.
41. Н.Сперелакиса. В 2-х. томах.- М. : Медицина, 199 0.- Т.1.- С.504-528. :
42. Линдемман Д. П. 'Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 2.- С.124-168.
43. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. Томск, - 1994.352 с.
44. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Угдыжекова Д. С. Экспериментальное изучение фармакологической активности лигандов опиоидных рецепторов на модели адреналовых аритмий // Экспер. и ; клин. фармакол.- 1995.- Т.58.-№4.-С.26-28.
45. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Ускина Е.В. Роль эндогенных опиоидных пептидов в механизмах антиаритмического эффекта адаптации // Физиолог, ж. им. Сеченова. 1996.- Т.82.- №5-6.- С.48-51.
46. Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Замотринский ,А.В. Влияние экстракта родиолы розовой на уровень индуцибельных hsp-70 в миокарде при стрессе // Бюлл. exper. биол. и мед.- 1996. №3.-С.256-258.
47. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Ласукова Т. В. Роль опиоидной системы в адаптации организма и защите сердца при стрессе // Успехи физиол. наук.- 1997.Т . 28 . N 1.- С.75-95.129
48. Лишманов Ю.Б., Ускина Е.В., КрылатовА.В., Кондратьев Б.Ю., Уждыжекова Д.С., Маслов Л.Н. О модулирующем влиянии эндогенных опиоидов на антиаритмический эффект при адаптации крыс к гипоксии // Физиолог, ж. им. Сеченова. -1998.- Т.84.-№4-С.363-372.
49. Лупандин- А.В., Лапаев И.И. Лимонник.- Хабаровск, 1981.-126 с.
50. Лямина Н.П., Липчанская Т.П., Раковский М.Е., Сулковская Л. С. Применение даларгина у больных ИБС с экстрасистолией, вызванной психо-эмоциональным стрессом // 4 Рос. нац. конгр., "Человек и лекарство", Москва, 812 апр, 1997: Тез. докл.- М., 1997.-С.77.
51. Мазур Н.А. Расстройства сердечного ритма и проводимости // Руководство по кардиологии. Под ред. Е. И. Чазова. В 4-х томах.- М. : Медицина, 1982.- Т.3.-С.475-477.
52. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М: Оверлей, 1995.- 224с.'130
53. Макдональд Т.Ф. Электромеханическое сопряжение. Связь медленного входящего тока с сокращением // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990. Т.1.- С.278-295.
54. Малышев В.В., Стрижков В.С. Гистохимические аспекты адаптации миокарда к повреждающему действию изадрина // Реакции и механизмы адаптации: Науч. тр. Иркутского мед. инст-та.- Иркутск, 1978.- С.80-83.

55. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковыенарушения ритма сердца: проблемы лечения // Кардиология.- 1996.- №12. С.4-12.
56. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Об участии центральных и периферических мю- и дельта-опиатных рецепторов в механизмах антиаритмического действия энкефалинов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1991. - N8.- С.124-126.
57. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б. Зависимость степени стрессорных повреждений сердца от изменения уровня эндогенного бета-эндорфина в ходе предварительной адаптации // Бюлл.экспер.биол. и мед.- 198 9.- N6.- С.662-665.
58. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.Н. Влияние экстракта родиолы на процессы биосинтеза белка в сердечной мышце при :стрессе // Бюлл. СО АМН СССР.-1989.- №4.- С.48-50.
59. Маслова Л.В., Кондратьев Б.Ю., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. О кардиопротекторной и антиадренергической активности экстракта родиолы розовой при стрессе // Экспер. и клин, фармакология.- 1994.-№6.- С.61-63.
60. Матечикова В., Бояр З., Биелицка З., Гайдаш М. Психофизиологическое 'исследование повторного назначения 'еигеа carthamoid.es здоровым добровольцам // Словакофарма ревью.- 1994.- вып.IV.- №4.- С.125-128.
61. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.: "Медицина", 1993.-Т.1.- 732с.8 6.Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., Наука, - 1981.- 290с.
62. ЭО.Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: "Дело", 1995.-138с.
63. Медведев О.С., Вальдман А.В., Титов М.И. Влияние энкефалинов на процессы центральной регуляции гемодинамики // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.-1981.- N5.- С.574-576.
64. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.- М.: Медицина, 1987.- 368с.
65. Мешков А.П. Аритмии сердца: диагностика и лечение.-Н.Новгород:изд-во НГМА, 1996.- 134с.
66. Михайлова Л.И. О действии препаратов элеутерококка и плюща колхидского на тканевое дыхание и некоторые связанные с ним показатели обмена веществ // Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Хабаровск, 1972.- 23с.1.
67. Михайлова С.Д., Семушкина Т.М., Бебянова Н.А. О влиянии даларгина на течение ишемии миокарда // Кардиология.-19 91.-№ 1.- С.13-15.
68. Молоковский Д.С. О некоторых механизмах повышения резистентности организма при применении препаратов133женьшеня и других фитоадаптогенов // Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Л., 1990.- 21с.
69. Наумова А.В. Опиоидные механизмы кардиопротекторного действия экстракт а родиолы розовой и влияние лигандов опиатных рецепторов- на устойчивость сердца к реперфузионному повреждению // Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Томск, 1998.- 21с.
70. Нефедова В.В., . Моргулис И.И., Разин Б.В. Корректирующее влияние экстракта родиолы розовой на систему крови при' воздействии циклофосфаном // Коррекция гомеостаза. Матер. 7 Всерос. симп., Красноярск, 17-22 марта.-Красноярск, 1996.- С.97-98.
71. Павленко В.С., Слепушкин В.Д., Лишманов Ю.Б., Золоев Г.К., Титов М.И. ; Биохимические аспекты участия энкефалинов в регуляции адренергических влияний на миокард // Вопр. мед. химии.- 1984.- Т.30.- №6.- С. 6467 .
72. Павленко В.С., Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Титов М.И. Влияние энкефалинов на течение изадринового некроза миокарда у кроликов в эксперименте // Кардиология.-198 5.- №,12.- С. 94-97.134
73. Палеев Н.Р., Ковалева Л.И. Нарушения ритма сердца// Вестник Российской АМН.- 1992. № 11/12.- С.44-47.
74. Резников К.М., Филиппова О.В., Грекова Т.И. Механизм защитного действия .даларгина при остром инфаркте миокарда// 5 Всерос. съезд кардиологов, Челябинск, 1618 апр.,1996: Тез. докл.- М., 1996.- С.144.
75. Розен М.Р. Антиаритмические вещества: обучение врачей и фармакологов // Кардиология.- 199 6.- №6.

C.19-27.135

76. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий // Кардиология.-1994.- Т.34.- №4.- С.47-53.
77. Русин В. Я. Повышение элеутерококком устойчивости животных к некоторым неблагоприятным воздействиям // Симпозиумы по элеутерококку и женьшеню: (XX сес. ком. по изуч. женьшеня и др. лекарств, растений Дальнего Востока).- Владивосток, 1962.- С.20-21.
78. Саратиков А.С, Некоторые итоги изыскания и изучения стимуляторов центральной нервной системы растительного происхождения // Стимуляторы центральной нервной системы.- Томск, 1966.- С.3-23.
79. Саратиков А.С., Березовская Т.П., Краснов Е.А., Прищеп Т.П. Химико-фармакологическое изучение лекарственной флоры Сибири // Бюлл. Сиб. отд. АМН СССР.-1982.-№4.-С.32-36.
80. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая ценное лекарственное растение.- Томск, 1987.- 254с.
81. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.- М.,1960.-254с.
82. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.- М. : Медицина, 1987 .400 с.
83. Ситдиков Ф.Г., Макаренко Т. Г. Изменение показателей сердечной деятельности у крыс при внутривенном введении лей-энкефалина на фоне блокады симпатической и парасимпатической систем // Бюлл. экпер. биол. и мед.-1998.-№6.-С.623-625.
84. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов.М.: Наука, 1983.- 272 с.
85. Сперелакис Н. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток // Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1990.- Т. 1.- С.241-278.
86. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение, 2-е изд.- М., 1974.- 424с.12 6.Угдыжекова Д. С. Роль центральных и периферических опиатных рецепторов // Автореф. дисс. канд. биол. наук. Томск, 1998. и 20 с.
87. Ульянинский Л.С., Степанян Е.П., Агапова Э.И. Сердечные аритмии гипоталамического происхождения // Кардиология.-1978.-Т.18.-№ 4.-С. 94-99.
88. Шаров В.Г., Дженнингс Р.Б., Хокинс Х.К. Сравнительное изучение дефектов проницаемости мембран кардиомиоцитов при глубокой ишемии .при воздействии изопротеренола с помощью коллоидного лактана // Архив патологии.-1980.-№10.-С.35-43.
89. Швалев В.Н., Жучкова Н.И. Простой способ выявления адренергических нервных структур в тканях человека и животных с применением раствора глиоксиловой кислоты // Арх. анат. гистол. и эмбриол.- 1979.- Т. 76.- № 6.- С. 114 -116.
90. Шепелева И.И., Сапрыгин Д.Б., Сакс В.А. Экспериментальное обоснование визуализации поражений миокарда . при помощи пирофосфата Тс // Мед. радиология.-1979.-№3.- С.16-22.
91. Шгайнхофф Б. Преподавание фитотерапии в вузах // Pharmicum.-1994 . -№6'- С. 23.
92. Щежин А.К., Зинькович В.И., Голованова Л.К. Элеутерококк в профилактике гриппа, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у водителей ВАЗа//j.
93. Новые данные об элеутерококке и др. адаптогенах.-Владивосток, 1981.- С.93-94.138
94. Экспериментальное изучение новых антиаритмических средств. Методические рекомендации МЗ РФ // Ведомости фармакологического комитета.-1998.- №2.- С.11-19.
95. Юдаев В.А., Панков Ю.А. , Бабичев В.Н. Биологически активные фрагменты белковых гормонов // Вопр. мед. химии.- 1984.- №3.- С.-8-15.
96. Якобсон Т.С. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Состояние стрессреализующих и стресслимитирующих систем при остром инфаркте миокарда // Пат. физиол. и экпер. терапия.-1994.- №4.- С.59-64.
97. Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины.- Томск: изд. Томского универ-та,

1990.-95c.

98. Adams D.J., Trequattrini C. Opioid receptor-mediated inhibition of omega-conotoxin GVIA-sensitive calcium channel currents in rat intracardiac neurons // *J. Neurophysiol.*- 1998.-. V.79.- P.753-762.
99. Benjamin IJ; McMillan DR Stress (heat shock) proteins: molecular' chaperones in cardiovascular biology and disease // *Circ. Res.*- 1998.-V.83.-P.117-132.
100. Bruni J., Watkins W., Gen S. Beta-endorphin in the human pancreas // *J. Clin. Endocrinol, and Metabol.*-1979.- V.49.- P.649-651.
101. Caffrey J.L. Enkephalin/catecholamine interactions in cardiac, skeletal, and intestinal muscle // *J. Amer. Osteopath. Assoc.*- 1984.- V.84.- N 1.- Suppl. I.1. P.135-142.
102. Caffrey J.L., Wooldridge C.B., Gaugl J.F. The interactions of endogenous opiates with autonomic circulatory control in the dog // *Circulatory Shock.*-1985.- V.17.- N 3.- P.233-242.
103. Chang K., Cuatrecasas P. Multiple opiate receptors // *J. Biol. Chem.*-1979.- V.254P.2610-2618.
104. Chang K., Cuatrecasas P. Heterogeneity and properties of opiate receptors // *Fed. Proc.*- 1981.- V.40.- N13.- P.2729-2734.
105. Cheng C.Y., Wu S.C., Hsin L.W., Tam S.W. Selective reversible and irreversible ligands for the kappa opioid receptor // *J. Med. Chem.*- 1992.- V.35.- N12.-P.2243-2247.
106. Cherubini E., North R. Mu- and kappa-opioids inhibit transmitter release by different mechanisms // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.*- 1985.- V.82.- N6.- P.1860-1863.
107. Cobbe S.M. Antiarrhythmic versus proarrhythmic effects of class • III agents. Chapter 17. // *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions.* New York, 1995.- P.321-331.
108. Cotton R., Giles M.G., Miller L., Show J.S., Timmas D. ICI 174,864: a highly selective antagonist for the opioid 5-receptor // *Eur. J. Pharmacol.* -1984.- V.97.- P.331-332.
109. Cox B., Opheim K., Teschemacher H. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine // *Life Sci.*- 1975.- V.16.- P.1777-1782.
110. Cranefield P.F., Wit A.L., Hoffman B.F. The genesis of cardiac arrhythmias // *Circulation.*-1973.-V.47.-P.190.
111. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. The effects of ablations in the central nervous system on arrhythmias induced by coronary occlusion in the rat // *Br. J. Pharmacol.*-1985.-V.86.-P.663-670.
112. Di Francesco D. A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf Purkinje fibres // *J. Physiol.*- 1984.- V.314.-N95.- P.377-393.
113. Di Francesco D. The cardiac hyperpolarizing-activated current *I_f*. Origins and developments // *Prog. Biophys. Mol. Biol.*- 1985.- V.46.- P.163-183.
114. Du Li-Jun, Xing Shan-Tian, Ru Xiang-Bin Иммуитет у крыс с гипертрофией миокарда и действие суммы сапонинов из *Panax ginseng* in vivo and in vitro // *Zhongguo yaolixue tongbao = Chin. Pharmacol. Bull.* 1996.1. V.12 №1.- P.84-86.
115. Ehlert F.J. coupling of muscarinic receptors to adenylate cyclase in the rabbit myocardium: effects of receptor inactivation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*-1987.-V.240.- №1.-P.23-30.
116. Fagbemi O., Lepran I., Parratt J.R. Naloxone inhibits early arrhythmias resulting from coronary ligation // *Brit. J. Pharmacol.*- 1982.- V.76.- P.504-506.142
117. Fagbemi O., Kane K.A., Lepran I. Antiarrhythmic actions of meptasinol, a partial agonist at opiate receptors, in acute myocardial ischemia // *Brit. J. Pharmacol.*- 1983.- V.78.- P.455-460.
118. Feldberg W., Wei E: Central cardiovascular effects of enkephalins and C-fragment of lipotropin // *J. Physiol.*- 1978.- V.280.- P.18.
119. Ferrans V.J., Hibbs R.G., Weily H.S. A histochemical and electron microscopic study of epinephrine-induced myocardial necrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.*-1970.-V.1.-P.11-22.
120. Feuerstein G. The opioid system and central cardiovascular control: analysis controversies // *Peptides.*- 1985.-

V.67 Suppl.2.- P.51-56.

121. Fisch C., Knoebel S.B., Feigenbom H. Potassium and the monophasic action potential, electrocardiogram conduction and arrhythmias // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1966.- V . 8 . P.387- 4.18.
122. Frey E. Effect of high doses fentanyl on myocardial infarction and cardiogenic shock in the dog // *Resuscitation.* 1974.- V.3.- P.105-113.
123. Frey E., Avril G., Hartung E. Les effets antiarythmiques des opiates // *Cahiers d'anesthesiologie.*- 1981.- T.29.- N5.- P.591-598.
124. Gettes L.S., Surawicz B., Kim K.H. Role of myocardial K⁺ and Ca⁺⁺ in initiation and inhibition of ventricular fibrillation // *Am. J. Physiol.*- 1966.- V.211.- P.699-702 .
125. Gintant G.A. Advances in cardiac cellular electrophysiology: implications for automaticity and therapeutics // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.*- 1988 ,-V.28.- P.61-81.
126. Goldberg N.D., Haddox M.K. Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation // *Annual Review in Biochemistry.*- Palo Alto: Annual Reviews inc., 1977.- V.46.-P.823-896.
127. Goldstein A., Lowrey L., Pal B. Stereospecific and nonspecific interaction of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of the mouse brain // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1971.- V.68.- P.1742-1745.
128. Goldstein A., Tackibana S., Lowney L. Dynorphin(1-13), an extraordinary potent opioid peptide // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1979.- V.76.- P.6666-6670.
129. Handler C.M., Mongock D.J., Zhao S.F., Geller E.B., Adler M.W. Interaction between opioid agonists and neurotensin on thermoregulation in the rat. I. Body temperature // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1995.- V.274.-P.284-292.
130. Helle K. Pre- and postsynaptic effects of peptides in peripheral effector system // *Acta neurol. Scand.*-1984.- V. 69 . N 5.- P. 334-336 .
131. Hoffman B.F., Cranefield P.F. Physiologic basis of cardiac arrhythmias // *Am. J. Med.*- 1964.- V.37.-P.670.
132. Hoffman B.F., Rosen M.R. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias // *Circulat Res.*- 1981.- V.49.-P.1-15. ;
133. Holaday J.W. Cardiorespiratory effects of mu and delta opiate agonists following third or fourth ventricular injections // *Peptides.*- 1982.- V.3.- N6.-P.1023-1029. ;
134. Hollt V. Multiple endogenous opioid peptides // *Trends. Neurosci.*- 1983.- V.6.- N°1.- P.24-26.
135. Iversen L. Naloxone treatment in shock // *Lancet.*-1981.- V.2.- P.456-457.
136. Janse M.J., Van Capelle F.J.L., Morsink H. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia . in isolated porcine and canine hearts // *Circ. Res.*- 1980.-V.47.-P.151-165.
137. Janse M.J., Kleber A.G., Capucci A., Coronel R., Wilms-Schopman F. Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia: role of the subendocardium // *J. Mol. Cell. Cardiol.*-1986.- V.18.-P.339-355.
138. January C.T., Fozzard H.A. Delayed after depolarizations in heart muscle: Mechanisms and relevance // *Pharmacol. Rev.*- 1988.- V.4Q.- P.219-227.
139. James R.G.G., Arnold J.M.O., Allen J.D. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation // *Circulation.*- 1977.- V.55.- N2.- P.311-317 .
140. Katzung B.G., -Morgenstern J.A. Effects of extracellular potassium on ventricular automaticity and evidence for a pacemaker current in mammalian ventricular myocardium // *Circulat. Res.* 1977.-V. 40.- P.104-111.
141. Kline N., Li C., Leman H. Beta-endorphin induced changes in schizophrenic and depressed patients // *Arch. Gen. Psychiat.*- 1977.- V.34.- P.1111-1113.
142. Kolman B.S., Verrier R.L., Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle // *Circulation.*-1975.-V.52.-P.578-585.
143. Krumius S.A., Faden A.I., Feuerstein G. Opiate binding in rat hearts: modulation of binding after hemorrhagic shock // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-1985.- V.127.- P.120-128.

144. Laubie M., Schmitt H. Indication for central vagal endorphinergic control of heart rate in dogs // Eur. J. Pharmacol.-1981.- V.71.- N4.- P.401-409.
145. Lazza R.,E1-Sherif N.,Scherlag B.J. Electrophysiological properties of canine Purkinje cell in one-day old myocardial infarction // Circul.Res.-1973.- V.33.- P.722.
146. Lepran I., Koltai M., Siegmund W., Szekeres L. Coronary artery ligation, early arrhythmias, and determination of the ischemic area in conscious rats //
147. J. Pharm. Methods.- 1983.- V.9.- P.219-230.j.
148. Lown B., DeSilva R., Reich P. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death // Amer. J. Psychiatr.-1980.- V.137.- N 11.-.P.1325-1335.
149. Lubbe W.F., Bricknell O.L., Podzuweit T. Cyclic AMP as a determinant of vulnerability to ventricular fibrillation in the isolated rat heart // Cardiovasc. Res.-1976. V.10. - P.697-702.
150. Lubbe W.F., Podzuweit T., Daries P., Opie L.H. The role of cyclic adenosine monophosphate in adrenergic effects on ventricular vulnerability to fibrillation in the isolated perfused rat heart // J. Clin. Invest.-1978.-V.-61.- P.1260-1269.
151. Lubbe W.F., Gilchrist A.I., Holland R.K. Adenine nucleotides and ventricular fibrillation // J. Mol. Cell. Cardiol.- 1987. -V. 19.-N5.- P.23-33
152. Lynch J.J., Rahwan R.G., Witiak D.T. Effect of 2-substituted 3-dimethylamino 5, 6-methylenedioxy-indenes on calcium-induced arrhythmias // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1981.- V.3.- P.49-60.148
153. MacLeod K.M., Diamond J. Effects of the cyclic GMP lowering agent LY83583 on the interaction of carbachol with forskoin in rabbit isolated cardiac preparations // J. Pharmacoc. Exp. Ther.-1986.- V.238.- P.313-318.
154. Martinez J., Olson K., Hilston C. Opposite effects of met-enkephalin and leu-enkephalin on a discriminated shockescape task // Behav. Neurosci.- 1984.- V.98.-N3.- P.487-495.
155. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The antiarrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism //Int. J." Cardiology.- 1993.- V.40.- P.89-94.
156. May P., Mittler -J., Ertel N. Enkephalins and pituitary hormone release modification of responsiveness to LHRH // Hormone Research.- 1979.-V.10.- P.57-63.
157. Mayfield K.P., D'Alecy L.G. Delta-1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1994.- V.268(2).-P.683-688.
158. Mayfield K.P., D'Alecy L.G. Delta-1 opioid receptor dependence of acute hypoxic adaptation // J.Pharmacol. Exp. Ther.- 1994.- V.268(1).- P.74-77.
159. Millan M.J., Czlonkowski A., Lipkowski A., Herz A. Kappa-opioid receptor-mediated antinociception in the rat. II. Supraspinal in addition to spinal sites of action // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1989.- V.251.- N1.-P. 342-350.
160. Millan M.J., Colpaert F.C. Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of κ - but not μ -opioid receptors // Neuroscience.- 1991.- V.42.- N2.- P.541-553.
161. Miller D.G., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats // Pharm. Biochem. Behav.- 1977.- V.7.- N 2.- P.139-145.
162. Moeniralam H.S., Endert E., Ackermans M.T., Van Lanschot J.B., Sauerwein H.P., Romijn J.A. The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to endotoxin in dogs // Am. J. Physiol.-1998.- V.275.- P.E440-447 .
163. Mustafa Sohaiz A. Effects of ginseng on serum tri-iodothyronine (T₃) , thyroxine (T₄ in rats) and the T₃/T₄ ratio treated CC14 //, Biomed. Lett.- 1997.-V.55.-N^o217.-P.25-32.
164. Muscholl E. Peripheral muscarinic control of norepinephrine release in the cardiovascular system // Am. J. Physiol.- 1980.-V.239.- P.H713-H720.150
165. Negri L., Lattanzi R., Tabacco F., Melchiorri P. Respiratory and cardiovascular effects of the μ -opioid receptor agonist Lys⁷ . dermorphin in awake rats // Br. J. Pharmacol.- 1998.- V.124.- P.345-355.

166. North R., Williams J. How do opiates inhibit neurotransmitter release // Trends. Neurosci.- 1983.-V.6.-N8.- P.337-230. Oacley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implicatins // Amer. J. Cardiol.-1991.- V.67.- P.2 6C-2 8C.
167. Olson R., Kastin A., Olson G. Behavioral effects after systemic injection of opiate peptides // Psychoneuroendocrinology.- 1980.- N5.- P.47-52.
168. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.- New York: Academic Press, 1982.-200 p.151
169. Pepe S., Xiao R.Pi, Hohl C., Altschuld R., Lakatta E.G. 'Cross talk' between opioid peptide and adrenergic receptor signaling in isolated rat heart // Circulation.-1997 .- V.-15.- P.2122-2129.
170. Pert C., Snyder S. Opiate receptor: demonstroion in nervous tissue // Science.- 1973.- N179.- P.1011-1014.
171. Podzuweit T., Louw.G.C., Shanley B.C. Catecholamine-cyclic-AMP-Ca²⁺-induces arrhythmias in the healthy pig heart // Advances in Myocardiology. Baltimore.-1980.-V.2.- P.133-143.
172. Podzuweit T. Catecholamine-cyclic-AMP-Ca²⁺-induced ventricular tachycardia in the intact pig heart // Basic. Res. Cardiol.-1980.- V.75.- P.772-779.
173. Portoghese P.S., " Lipkowski A.W., Takemori A. E. Binaltorphimine and ' norbinaltorphimine, potent and selective k-opioid receptor antagonists // Life Sci. 1987.- V.40.- P.1287-1291.
174. Pugsley M.K., Penz W.P., Walker M.J.A., Wong T.M. Antiarrhythmic effects of U-50,488H in rats subject to coronary occlusion /•/ Eur. J. Pharmacol. 1992.1. V.212.- P.15-19.
175. Qin D., Zhang Z.H.,; Caref E.B., Boutjdir M., Jain P. Cellular and ionic basis of arrhythmias in postinfarction remodeled ventricular myocardium // Circ. Res.- 1996.- V.79.-Nº3.-P.461-473.
176. Rabkin S.W. Dynorphin A (1-13) in the brain suppresses epinephrine-induced ventricular premature complexes and venticular tachyarrhythmias // Regulatory Peptides.- 1992.- V.41.- P.95-107.
177. Redgrave P., Mitchell I.,Photometric assessment of glyoxylic acid-induced fluorescence of dopamine in the caudate nucleus // N^uroscience.- 1982.- V.I.- Nº4.- P. 871-883.247 .Rensma P.L., Allesie M.A., Lammers W.J.E.P., Bonkei
178. F.I.M., Schalij M.J. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs // Circ. Res.- 1988.- V.62.-P.395-410.
179. Rogers W.J., Epstein A.E., Arciniegas J.G. et al Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction (The Cardiac153
180. Arrhythmia Supression Trial II investigators) // Engl. J. Med. 1992.- V.327.- P.227-233.
181. Russel 'J., Bass P., Goldberg L.I., Schuster C.R., Merz H. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists // Eur. J. Pharmacol.-1982.-V;78P.255-261.
182. Saint David A. Kappa opioid receptor agonists as antiarrhythmic agents // Proc. Austral. Physiol.and pharacol.soc.- 1995.- V.26- Nº1.-P.35.
183. Sakmann B., Noma A., Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of mammalian heart // Nature.- 198 3.-Nº10.- P.250-253.i.
184. Saman S., Coetzee W.A., Opie L.H. Inhibition by simulated ischemia. or hypoxia of delayed afterdepolarizations provoked by cyclic AMP: significance for ischemic and reperfusion arrhythmias // J. Mol. Cell. Cardiol. 1988.- V.20.- P.91-95.
185. Schaz K., Stock G., Simon W. Enkephalin effects on blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex // Hypertension.- 1980.- V.2.- N4.- P.395-407.154
186. Schwartz P.J., Vanoli E. Cardiac arrhythmias elicited by interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity: a new experimental model for the study of antiarrhythmic drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1981.- V.3.- P.1251-1259.
187. Seipel L.,Hoffmeister H.M. Inotropic and haemodynamic effects of d- and d,l-sotalol: comparison with other antiarrhythmics // .Eur. Heart J. 1993.- V.14.-P.36-40.

188. Shenasa H. Electriphysiologic properties and antiarrhythmic effects of adenosine and adenosine triphosphate. Chapter 18.// *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions*. Berlin, Heidelberg,•New York, 1995.- P.337-362.
189. Simon E., Hiller J., Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3H-etorphine in rat brain homogenates // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.-1973.- N69.- P.1835-1837.
190. Sudha T., Frank ' G. Effects of enkephalins on excitability of frog; guinea pig and rabbit nerves // *Regul. Peptides*.- 1985.- N11.- Suppl.4.- P.234.
191. Ten Eick R., Nawrath H., McDonald T.F., Trautwein W. On the mechanism of the negative inotropic effect of acetylcholine // *PflUgers Arch*.-1976.- V.361.- P.207-213.
192. Terenius L. Stereospecific interaction between a narcotic analgesic and a synaptic plasma membrane fraction in rat brain // *Acta Pharm. Toxicol*.- 1974.- N 33.- P.377-384.
193. Tsien R.W. Adrenaiine-like effects on intracellular iontophoresis of cyclic AMP in cardiac Purkinje fibers // *Nature*.-1973.- V.245.-P. 120-122.
194. Vassalle M., Yu H., Cohen I.S. The pacemaker current in cardiac Purkinje myocytes // *J. Gen. Physiol*.-1995.- V.106. P.559-578.
195. Wahler G.M., Sperelakis N. Intracellular injection of cyclic GMF depresses cardiac slow action potentials// *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphorilation Res*.-1985.-V.10.-P.83-95.
196. Wahler G.M., Rusch N.J., Sperelakis N. 8-Brom-cyclic GMF inhibits the calcium channel current in embryonic chick ventricular myocytes // *Can. J. Physiol. Pharmacol*.- 1990.- V.68.- P.531-534.
197. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. et al. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale desing, and methods (the SWORD trial) // *Am. J. Cardiol*. 1995.- V.75.- P.1023-1027.
198. Wang Y.X., Jin J.B., Wang F.Z. Vagal nerve stimulation induced supression of ventricular fibrillation in rabbits // *Acta Physiol. Sin*.- 1987.-V. 3 9.- N4.- P.396-400.157i
199. Waxman M.B., Wald R.W. Termination of ventriculartachycardia by an increase in vagal drive // *i*
200. *Circulation*.- 1977.- V.56.-N93.- P.385-391. 28 0.Wied D. Neuropeptides and adaptive behavior // *Integr. Neurohumoral. Mech. Proc. Int. Conf. Amsterdam, 1983*.- P.3-21.
201. Willerth M.,Thornhill J.A. The effects of endogenous opioids on tension development of isolated, electrically stimulated rat atria // *Can. J. Physiol, and Pharmacol*.- 1987.- V.65.- N6.- P.1227-1233.
202. Wit A.L., Rosen' M.R. Afterdepolarizations andatriggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism // *The heart and cardiovascular system*. New York: Raven Press, 1991.-2nd Edit.- V.2.- P.2113-2163.
203. Wu S., Li H.Y. ,4 Wong T.M. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the ratventricular myocyte. Involvement of kappa-opioid receptor // *Circ. Res*'.-1999.-V. 84 . P.1388-1395.
204. Xiao X., Benjamin I.J. Stress-response proteins in cardiovascular disease // *Am. J. Hum. Genet*.- 1999.-V.64.- N93.-P.685-690.
205. Xiao R.P., Pepe S., Spurgeon H.A., Capogrossi M.C., Lakatta E.G. Opioid peptide receptor stimulation reverses beta-adrenergic effects in rat heart cells // *Am. J. Physiol*. 1997.- V. 272.-Pt.2.- P.H797-805.
206. Yun Taik-Koo, Lee Yun-Sil, Kwon Hee-Yung, Choi Kang-Ju Saponin contents' and anticarcinogenic effects of ginseng depending on; types and ages in mice // *Acta Pharmacol. Sin*. -1996 . .-V. 17 . -N94 . -P .293-2 98 .