

Е.Н. Сазонова<sup>1,2</sup>, Н.А. Цимбалист<sup>1</sup>, Е.Ю. Самарина<sup>1</sup>, С.Ю. Крыжановская<sup>3</sup>, О.А. Лебедько<sup>2,1</sup>

## РОЛЬ КАРДИАЛЬНОЙ ОPIOИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МОРФОГЕНЕЗЕ СЕРДЦА И КАРДИОПРОТЕКЦИИ

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

<sup>2</sup>Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания

НИИ охраны материнства и детства, г. Хабаровск;

<sup>3</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. 8-(499)-248-05-53, г. Москва

### Резюме

В статье обобщена информация об опиоидергической системе сердца, рассмотрены молекулярные механизмы действия опиоидных пептидов на миокард, приведены сведения о кардиопротективном действии опиоидных пептидов. Проведен анализ особенностей влияния агонистов различных опиоидных рецепторов на сердце. Особое внимание уделено возможности реализации кардиопротективного влияния опиоидных пептидов через ORL-рецепторы. Наличие кардиопротективного влияния у неопиоидного аналога лей-энкефалина определяет перспективу создания нового класса кардиопротективных средств, лишенных аффинности к опиоидным рецепторам.

*Ключевые слова:* опиоидные пептиды, сердце, цитопротективный эффект.

E.N. Sazonova<sup>1,2</sup>, N.A. Tsimbalist<sup>1</sup>, S.Yu. Samarina<sup>1</sup>, S.Yu. Kryzhanovskaya<sup>3</sup>, O.A. Lebed'ko<sup>2,1</sup>

## THE ROLE OF THE CARDIAC OPIOIDERGIC SYSTEM IN CARDIAC MORPHOGENESIS AND CARDIOPROTECTION

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical university;

<sup>2</sup>Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration –  
Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood, Khabarovsk;

<sup>3</sup>The First Moscow medical university named after I.M. Sechenov, Moscow

### Summary

The article summarizes the information on opioidergic system of the heart. Molecular mechanisms of opioid peptides affecting myocardium are discussed. The findings on cardio-protective effects of opioid peptides are presented. The authors analyzed peculiarities of different opioid receptors agonists on the heart. Special attention is paid to the provision of cardioprotective effect of opioid receptors through ORL-receptors. Presence of cardioprotective effect in non-opioid analogue leu-enkephaline gives a possibility to create a new class of cardioprotective medicines without affinity to opioid receptors.

*Key words:* opioid peptide, heart, cytoprotective effect.

### Общая характеристика опиоидергической системы сердца

Сердце имеет собственную органную опиоидную систему. Клетки сердца всех изученных биологических видов способны синтезировать опиоидные пептиды (ОП). В сердце млекопитающих выявляются мРНК предшественников ОП проэнкефалина, продинорфина, проопиомеланокортина [8]. В кардиомиоцитах (КМЦ) показано наличие белков-предшественников ОП [15, 45]. О высокой активности кардиальной опиоидергической системы свидетельствует наличие в миокарде крыс мРНК проэнкефалинов в количествах, превышающих таковую в головном мозге этих животных [26].

В сердце млекопитающих выявлены все основные виды опиоидных рецепторов (ОР):  $\mu$ -ОР,  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР. На плазмолемме КМЦ, преимущественно, обнаруживаются  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР.  $\mu$ -ОР на КМЦ встречаются существенно меньше [8]. Есть данные, что  $\mu$ -ОР в сердце локализованы, преимущественно, на эндотециотах коронарных сосудов [22]. Имеются указания на видоспецифичность представленности  $\mu$ -ОР в

миокарде и зависимости наличия  $\mu$ -ОР в ткани сердца от возраста. Показана экспрессия этих рецепторов в миокарде новорожденных крыс [53], в то время как у взрослых крыс (они не обнаруживаются) их не обнаруживают [50].

### Кардиальные эффекты опиоидных пептидов и их молекулярные механизмы

При стимуляции ОР сердца регистрируется отрицательный инотропный эффект – уменьшение силы сердечных сокращений. Эффект, по-видимому, обусловлен снижением цитозольной концентрации ионов  $\text{Ca}^{++}$  в КМЦ [40].

Все типы ОР связаны с Gi-белком и реализуют свое действие на клетку через ингибирование аденилатциклазы и снижение образования в клетке цАМФ. Возникающее при этом уменьшение стимуляции протеникиназы А КМЦ приводит к меньшей проводимости  $\text{Ca}^{++}$ -каналов L-типа и  $\text{Ca}^{++}$ -насоса плазмолеммы [9]. Модулирующее влияние лигандов  $\kappa$ -ОР на потенциалзависимые  $\text{Ca}^{++}$ -каналы P/Q-типа, N-типа и L-типа отмечено в работе [41]. Активация  $\delta$ -ОР угнетает стимулирующее влияние норадреналина на вход  $\text{Ca}^{++}$  в

КМЦ через Ca-каналы L-типа, что приводит к снижению сократительной функции миокарда [8].

Агонисты ОР способны влиять на возбудимость КМЦ. Показана возможность прямого воздействия стимуляции ОР на  $K^+$ -каналы аномального выпрямления (Kir) КМЦ [43, 54]. Активация этих каналов приводит к гиперполяризации мембраны КМЦ, уменьшению силы и частоты сердечных сокращений [2]. По-видимому, влияние на  $K^+$ -каналы лежит в основе синдрома удлинения интервала QT ЭКГ, с риском летальных желудочковых аритмий, развитие которых описано у некоторых пациентов, получавших синтетические лиганды ОР (например, метадон). Вместе с тем, авторы отмечают противоречивость сведений о характере влияния агонистов разных ОР на продолжительность интервала QT [16].

Лиганды ОР модулируют влияние на сердце вегетативной нервной системы, при этом описано ингибирование как вагусных, так и симпатических эффектов. Влияние, вероятно, опосредовано пресинаптическими ОР на вегетативных нервных окончаниях [8].

Для опиоидной системы характерно взаимодействие с сигнальными путями других биологически активных веществ. Так, опиоидная система сердца является важным регулятором  $\beta$ -адренорецепторного сигналинга [25].

#### ***Роль пептидов опиоидного семейства в морфогенезе сердца***

Кроме вышеназванных путей внутриклеточной сигнализации, активация ОР активирует «нетрадиционный» сигнальный путь, связанный с киназой G-белок-связанных рецепторов и  $\beta$ -аррестином; путь, который индуцирует интернализацию и десенситизацию рецепторов [51].  $\beta$ -аррестин запускает вовлечение широкого спектра внутриклеточных мессенджеров, включая Src и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) [30]. Этот механизм действия ОП способен обусловить их влияние на базовые процессы жизненного цикла КМЦ: пролиферацию и дифференцировку. Кроме того, известно, что  $\beta$ -аррестин-зависимый сигнальный путь способствует выживанию КМЦ при различных видах клеточного стресса [23]. Таким образом, внутриклеточные сигнальные пути активации ОР определяют морфогенетические и цитопротективные эффекты ОП на КМЦ.

В литературе описано морфогенетическое воздействие ОП на сердце млекопитающих в ранние онтогенетические периоды развития. Была выявлена важнейшая роль эндогенного кардиального динорфина В для дифференцировки КМЦ во время эмбриогенеза [46].

В ранее проведенных нами работах, было показано влияние пептидных агонистов ОР на пролиферативную активность КМЦ новорожденных белых крыс *in vivo*. Пятикратное введение неселективного агониста ОР пептида ((Arg-Tyr-DAla-Phe-Gly) (доза 100 мкг/кг) белым крысам с 2 по 6 сутки жизни индуцировало снижение скорости ДНК-синтетических процессов в миокарде новорожденных животных [4]. Аналогичный эффект (угнетение ДНК-синтетических процессов) мы наблюдали при однократном введении новорожденным белым крысам неселективного агониста ОР пептида даларгин (Tyr-DAla-Gly-Phe-Leu-Arg) [1].

Поскольку и седатин, и даларгин являются неселективными агонистами ОР, мы попытались оценить вклад  $\mu$ -ОР,  $\delta$ -ОР и  $\kappa$ -ОР во влияние ОП на морфогенетические процессы в миокарде, используя селективные лиганды ОР.

Селективный агонист  $\delta$ -ОР пептид DADLE (Tyr-DAla-Gly-Phe-DLeu) не влиял на синтез ДНК в миокарде новорожденных животных (неопубликованные данные). Таким образом,  $\delta$ -ОР не обуславливают угнетающее воздействие лигандов ОР на пролиферацию КМЦ.

Селективные агонисты  $\mu$ -ОР индуцировали противоположный эффект – их воздействие активировало пролиферативные процессы в миокарде новорожденных белых крыс. Однократное и пятикратное введение новорожденным белым крысам бета-казоморфина-7 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile), преимущественного агониста  $\mu$ -ОР, стимулировало синтез ДНК в миокарде животных [7]. Аналогичный стимулирующий эффект на синтез ДНК в миокарде новорожденных животных оказывал селективный «суперагонист»  $\mu$ -ОР пептид A10 (Tyr-DOrn-Phe-Gly) [1]. Эффект пептида A10 сопровождался отчетливым снижением концентрации цАМФ в тканях миокарда. Поскольку данные о наличии  $\mu$ -ОР на КМЦ достаточно противоречивы, возможно, эффект опосредован рецепторами на симпатических терминалях, угнетающих выброс норадреналина.

Селективный агонист  $\kappa$ -ОР динорфин А (1-13) (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys) при однократном введении новорожденным белым крысам угнетал синтез ДНК в миокарде животных.

Таким образом, угнетающее влияние ОП на ДНК-синтетические процессы в миокарде новорожденных животных, по-видимому, опосредуется  $\kappa$ -ОР. Прямое угнетающее влияние ОП на пролиферацию неонатальных кардиомиоцитов косвенно подтверждается нашими исследованиями с введением новорожденным животным налоксона (неселективного антагониста ОР): регистрировалось увеличение скорости ДНК-синтетических процессов.

Наряду с изменением пролиферативной активности КМЦ новорожденных животных, под действием ОП мы также наблюдали изменение нуклеолярного аппарата клеток сердца. Так, пятикратное введение неселективного агониста ОР пептида седатин (доза 100 мкг/кг) белым крысам с 2 по 6 сутки жизни индуцировало увеличение количества ядрышек в ядрах КМЦ субэндокардиальных зон левого и правого желудочков. Эффект сопровождался угнетением свободнорадикального окисления в тканях миокарда [12]. Аналогичное увеличение количества ядрышек в ядрах КМЦ новорожденных животных мы регистрировали после введения агониста  $\kappa$ -ОР динорфина А. Сочетанием замедления пролиферативных процессов с возрастанием показателей нуклеолярного аппарата может свидетельствовать в пользу активирующего действия ОП на процессы дифференцировки КМЦ.

Пятикратное введение пептида седатин половозрелым (3-месячным) крысам не изменяло состояние ядрышкового аппарата животных и не влияло на свободнорадикальное окисление. По-видимому, опиоидер-

гическая система миокарда имеет наибольшее значение в ранние периоды онтогенеза, когда продолжается активный морфогенез сердца. Именно в этот период тканевая концентрация ОП в сердце наибольшая [12].

#### **Пептиды опиоидной системы в кардиопротекции**

Опиоидная система является универсальной стресс-протективной системой ответа организма на любое повреждающее воздействие, причем адаптационные процессы разворачиваются как на системном, так и на органном уровне. ОП являются ключевыми факторами толерантности организма к гипоксии, уровень ОП повышается в ответ на ишемию и гипоксию.

ОП занимают важное место в обеспечении пре- и посткондиционирования сердца при ишемически-реперфузионном повреждении. Кратковременная ишемия увеличивает уровень энкефалинов в сердце [5]. Хорошо известное «защитное» действие на миокард физических упражнений опосредовано активацией ОР [20]. Имеются данные о повышении количества мРНК проэнкефалина в миокарде после физической нагрузки [34].

У пациентов с острым инфарктом миокарда имеет место повышение концентрации бета-эндорфина как в плазме крови, так и в миокарде. Отмечают более высокую концентрацию бета-эндорфина в коронарном кровотоке, по сравнению с кровотоком в бедренной артерии. Это указывает на усиленное образование бета-эндорфина в сердце [19].

Механизмы кардиопротективного действия ОП на миокард в условиях ишемии-реперфузии, вероятно, обусловлено уменьшением образования цАМФ, что может снизить потребность КМЦ в кислороде [6]. Также защитные механизмы влияния ОП при ишемии-реперфузии включают активацию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов митохондрий [27, 38]; ингибирование МТР-пор митохондрий [24]; стимуляцию протеинкиназы С (РКС), особенно специфических протеинкиназ РКС-ε и РКС-δ [21]; активацию синтеза оксида азота [32]. Кроме того, вероятно взаимодействие в кардиопротекции ОП и аденозинергической защиты сердца. Так, защитное действие ОП при инфаркте миокарда нивелируется антагонистами аденозиновых рецепторов [38].

Среди подтипов ОР, обуславливающих кардиопротективный эффект больше всего указаний на δ-ОР [36]. О ведущей роли δ-ОР в кардиопротекции указывает факт блокады селективным антагонистом δ-ОР кардиопротективного результата физической нагрузки. Антагонисты μ-ОР и κ-ОР таким эффектом не обладают [17]. Агонисты δ-ОР уменьшают размер зоны инфаркта при ишемически-реперфузионном поражении, снижают открытие МРТ-пор и улучшают митохондриальную респираторную функцию [47]. Имеются данные о стимулирующем влиянии δ-ОР на NO-синтазу КМЦ [44]. Появляются новые доказательства, демонстрирующие вовлечение в кардиопротективный эффект δ-ОР микроРНК [52]. Показана значимая роль микроРНК в предупреждении апоптоза КМЦ при ишемии-реперфузии [33].

Также имеются указания на кардиопротективную функцию κ-ОР. Приводятся доказательства вовле-

чения белков теплового шока HSP70 в прекодиционирование, обусловленное κ-ОР [29]. Активация κ-ОР усиливает слияние митохондрий и повышает их устойчивость к ишемии-реперфузии [48]. Предварительная активация δ-ОР и κ-ОР замедляет формирование необратимых повреждений КМЦ в зоне коронароокклюзии [39].

Есть указания и на кардиопротективную роль μ-ОР. Активация кардиальных μ-ОР участвует в сохранении трансмембранного потенциала митохондрий и поддержании стабильности МРТ-пор после ишемии-реперфузии сердца у крыс, адаптированных к хронической гипоксии [10]. По данным [35], именно блокада μ-ОР отменяет цитопротективный эффект хронической нормобарической гипоксии (21 день 12 % кислорода) в отношении ишемически-реперфузионного повреждения изолированных КМЦ.

В наших исследованиях было показано, что седатин оказывает выраженный антиоксидантный эффект в миокарде новорожденных белых крыс, перенесших внутриутробную гипоксию [3]. У половозрелых крыс, подвергнутых пятикратному гипоксическому воздействию, предварительное введение седатина нивелировало постгипоксические изменения ядрышкового аппарата КМЦ [13].

#### **«Неопиатные» механизмы кардиопротективных эффектов опиоидных пептидов**

Многие кардиопротективные эффекты ОП не опосредованы ОР, так как не блокируются налоксоном. Показано независимое от налоксона блокирующее влияние агонистов κ-ОР на натриевые, калиевые и кальцевые ионные каналы КМЦ. Выявлено, что ОП могут независимо от ОР корректировать ионный дисбаланс, возникающий при ишемически-реперфузионном поражении миокарда [39].

Нами зарегистрирован выраженный кардиопротективный эффект неопиатного аналога лей-энкефалина – пептида НАЛЭ (Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg). Структурной особенностью пептида является замена первой аминокислоты Тут на Phe, что лишает НАЛЭ аффинности к «классическим» ОР. Этот пептид оказывал выраженный антиоксидантный эффект в миокарде новорожденных белых крыс, подвергнутых внутриутробной гипоксии. Причем антиоксидантный эффект НАЛЭ превышал эффект неселективного агониста μ-ОР и δ-ОР пептида седатина [3]. Антиоксидантный эффект НАЛЭ в миокарде проявлялся и на интактном фоне [11]. Введение НАЛЭ новорожденным животным, перенесшим внутриутробную гипоксию, полностью нивелировало постгипоксическое угнетение пролиферативной активности и нарушение состояния нуклеол КМЦ [42].

При анализе возможных механизмов кардиопротективного эффекта НАЛЭ, наше внимание привлекла другая пептидергическая система миокарда, близкородственная опиоидной системе, – система ноцицептина. Ноцицептин или орфанин, это 17-аминокислотный эндогенный пептид, имеющий гомологию с эндогенными ОП, но, вследствие замены первой аминокислоты Тут на аминокислоту Phe, не способный взаимодействовать с классическими ОР. Был выявлен рецептор, связывающий ноцицептин, который полу-

чил название ORL (opioid receptor like – подобный опиоидным рецепторам). Показано, что внутриклеточные сигнальные пути при активации ORL сходны с сигнальными путями классических ОР: имеет место ингибирование аденилатциклазы, уменьшение входа  $Ca^{++}$  в клетку и активация выхода  $K^+$  через потенциал-зависимые  $K^+$ -каналы [31].

В ткани сердца млекопитающих выявляются мРНК ноцицептина. На плазмолемме КМЦ обнаружены ORL-рецепторы [8, 37]. Ноцицептин обладает влиянием на сердце, сходным с ОП. Внутривенное введение ноцицептина экспериментальным животным индуцирует падение артериального давления и значительное урежение частоты сердечных сокращений, снижение сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов [18]. Интересно, что направленность сердечно-сосудистых эффектов ноцицептина видоспецифична и зависит от преобладающего тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы у исследуемого вида животных. Эффект, вероятно, определяется угнетением вегетативного влияния на сердце [31].

Как и агонист  $\kappa$ -ОР диноρφин А, ноцицептин повышает секрецию предсердного натрийуретического гормона КМЦ. Эффект опосредован уменьшением внутриклеточной концентрации цАМФ [28].

Аминокислотная последовательность исследуемого нами пептида НАЛЭ сходна с началом аминокислотной цепи ноцицептина. Поскольку аффинность к OLR-рецепторам обусловлена аминокислотным фрагментом Phe-X-Gly-Phe [49], мы предположили, что пептид НАЛЭ, включающий этот фрагмент, способен активировать OLR-рецепторы и через них реализовывать свое кардиопротективное действие [11]. Решение этого вопроса требует дальнейших исследований и может определить перспективу разработки новых классов пептидных кардиопротекторов, не обладающих побочными эффектами активации ОР.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00020.

*Funding: The reported study was funded by RFBR, project number 19-015-00020.*

#### Литература

1. Гончарова Е.Н., Яценко Т.В., Мельникова Н.П. Влияние агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов тетрапептида А10 на синтез ДНК в миокарде и печени белых крыс на раннем этапе постнатального онтогенеза // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 2. – С. 212-215.
2. Зефиоров А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки. – Казань: Арт-кафе, 2010. – 271 с.
3. Крыжановская С.Ю., Гусева О.Е., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н., Тимошин С.С. Влияние аналогов дерморфина и лей-энкефалина на биогенез активных кислородных метаболитов в кардиореспираторной системе новорожденных белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 86-88.
4. Крыжановская С.Ю., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н., Тимошин С.С., Молоканова Л.Е. Влияние синтетических аналогов дерморфина на тканевой гомеостаз миокарда новорожденных белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 413-416.
5. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Там С.В., Богомаз С.А. Опиоидная система и устойчивость сердца к повреждениям при ишемии-реперфузии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 164-173.
6. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Ласукова Т.В., Горбунов А.С. Внутриклеточный кальций и цАМФ опосредуют кардиотропные эффекты агонистов опиоидных рецепторов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 140-144.
7. Масленникова Н.В., Сазонова Е.Н., Тимошин С.С. Влияние бета-казоморфина на процессы синтеза ДНК в клеточных популяциях новорожденных белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 170-172.
8. Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Лишманов Ю.Б. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 9. – С. 1017-1029.
9. Одношвикина Ю.Г., Петров А.М., Зефиоров А.Л. Механизм опосредуемой  $\beta_2$ -адренорецепторами медленно развивающейся положительной инотропной реакции предсердий мыши // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 11. – С. 1223-1236.
10. Прокудина Е.С., Бушов Ю.В. Вклад  $\mu$ -опиоидных рецепторов в повышение толерантности митохондрий миокарда к ишемии и реперфузии после хронической гипоксии // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 3. – С. 53-59.
11. Сазонова Е.Н., Лебедько О.А., Цимбалист Н.А., Пинаева О.Г. Роль оксида азота в реализации антиоксидантного эффекта неопиатного аналога лей-энкефалина в сердце новорожденных белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 61-65.
12. Сазонова Е.Н., Самарина Е.Ю., Крыжановская С.Ю., Лебедько О.А. Онтогенетические особенности влияния опиоидного пептида седатин на количество ядрышек и процессы свободнорадикального окисления в миокарде белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 94-97.
13. Самарина Е.Ю., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н. Коррекция опиоидным пептидом седатин постгипоксических нарушений тканевого гомеостаза различных клеточных популяций белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 89-92.
14. Тимошин С.С., Гончарова Е.Н., Яценко Т.В. Влияние аналога лей-энкефалина даларгина на синтез ДНК в миокарде и эпителии языка белых крыс на раннем этапе постнатального онтогенеза // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 1. – С. 43-45.

15. Barron B.A. Cardiac opioids // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 2000. – Vol. 224, № 1. – P. 1-7.
16. Behzadi M., Joukar S., Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review // *Med Princ Pract.* – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 401-414.
17. Borges J.P., Verdoorn K.S., Daliry A., et al. Delta opioid receptors: the link between exercise and cardioprotection // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – e113541. – Nov. 21. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113541>.
18. Champion H.C., Czapla M.A., Kadowitz P.J. Nociceptin, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, decreases cardiac output and total peripheral resistance in the rat // *Peptides.* – 1997. – Vol. 18, № 5 – P. 729-732.
19. Chang M.C., Lee A.Y., Lin W.Y., Chen T.J., Shyu M.Y., Chang W.F. Myocardial and peripheral concentrations of beta-endorphin before and following myocardial ischemia and reperfusion during coronary angioplasty // *Jpn Heart J.* – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 365-371.
20. Dickson E.W., Hogrefe C.P., Ludwig P.S., Ackermann L.W., Stoll L.L., Denning G.M. Exercise enhances myocardial ischemic tolerance via an opioid receptor-dependent mechanism // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 1. – P. H402-H408.
21. Fryer R.M., Wang Y., Hsu A.K., Gross G.J. Essential activation of PKC $\delta$  in opioid-initiated cardioprotection // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 3. – P. H1346-H1353.
22. Fu L.W., Longhurst J.C. Functional role of peripheral opioid receptors in the regulation of cardiac spinal afferent nerve activity during myocardial ischemia // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – Vol. 305, № 1. – P. H76-H85.
23. Grisanti L.A., Thomas T.P., Carter R.L. Pepsin-mediated cardioprotection via  $\beta$ -arrestin-biased  $\beta$ 2-adrenergic receptor-specific signaling // *Theranostics.* – 2018. – Vol. 8, № 17. – P. 4664-4678.
24. Headrick J.P., Hoe L.E.S., Du Toit E.F., Peart J.N. Opioid receptors and cardioprotection – 'opioidergic conditioning' of the heart // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, № 8. – P. 2026-2050.
25. Headrick J.P., Pepe S., Peart J.N. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems // *Curr Pharm.* – 2012. – Vol. 18, № 37. – P. 6090-6100.
26. Howells R.D., Kilpatrick D.L., Bailey L.C., Noe M., Udenfriend S. Proenkephalin mRNA in rat heart // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1986. – Vol. 83, № 6. – P. 1960-1963.
27. Kevelaitis E., Peynet J., Mouas C., Launay J.M., Menasch P. Opening of potassium channels. The common cardioprotective link between preconditioning and natural hibernation? // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 23. – P. 3079-3085.
28. Kim K.W., Chung Y.J., Han J.H., et al. Nociceptin/orphanin FQ increases ANP secretion in neonatal cardiac myocytes // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 1065-1074.
29. Liu J., Kam K.W., Zhou J.J., Yan W.Y., Chen M., Wu S., et al. Effects of heat shock protein 70 activation by metabolic inhibition preconditioning or kappa-opioid receptor stimulation on Ca<sup>2+</sup> homeostasis in rat ventricular myocytes subjected to ischemic insults // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2004. – Vol. 310, № 2. – P. 606-613.
30. Luttrell L.M., Daaka Y., Lefkowitz R.J. Regulation of tyrosine kinase cascades by G-protein-coupled receptors // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 177-183.
31. Malinowska B., Godlewski G., Schlicker E. Function of nociceptin and opioid OP4 receptors in the regulation of the cardiovascular system // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 301-324.
32. Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M., et al. Activation of peripheral delta2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K<sub>ATP</sub> channels and the autonomic nervous system // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84, № 19-20. – P. 657-663.
33. Melo Z., Ishida C., Goldaraz M.P., Rojo R., Echavarria R. Novel roles of non-coding RNAs in opioid signaling and cardioprotection // *Noncoding RNA.* – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 22.
34. Miller L.E., McGinnis G.R., Peters B.A., et al. Involvement of the  $\delta$ -opioid receptor in exercise-induced cardioprotection // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 410-421.
35. Naryzhnaya N.V., Khaliulin I., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S., Tsibulnikov S.Y., Kolar F., Maslov L.N. Participation of opioid receptors in the cytoprotective effect of chronic normobaric hypoxia // *Physiol Res.* – 2019. – Vol. 68, № 2. – P. 245-253.
36. Nguyen V.T., Wu Y., Guillory A.N., McConnell B.K., Fujise K., Huang M.H. Delta-opioid augments cardiac contraction through  $\beta$ -adrenergic and CGRP-receptor co-signaling // *Peptides.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 77-82.
37. Pathan H., Williams J. Basic opioid pharmacology: An update // *Br. J. Pain.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 11-16.
38. Peart J.N., Gross G.J. Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: evidence for cross-talk between receptors // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 1. – P. H81-H89.
39. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 410-415.
40. Pepe S., Brink O.W., Lakatta E.G., Xiao R.P. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 414-422.
41. Rusin K.I., Giovannucci D.R., Stuenkel E.L., Moises H.C. Kappa-opioid receptor activation modulates Ca<sup>2+</sup> currents and secretion in isolated neuroendocrine nerve terminals // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 17. – P. 6565-6574.
42. Sazonova E.N., Tcimbalist N.A., Kaplieva O.V., Lebed'ko O.A. The influence of non-opiate analogue of leu-enkephalin to the cardiac consequences of intrauterine hypoxia of albino rats // *Russian Open Medical Journal.* – 2019. – Vol. 8, № 4. – e0401 <https://romj.org/2019-0401>.

43. Schreibmayer W., Dessauer C.W., Vorobiov D. Inhibition of an Inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel by G-protein alpha-subunits // *Nature*. – 1996. – Vol. 380, № 6575. – P. 624-627.
44. Tanaka K., Kersten J.R., Riess M.L. Opioid-induced cardioprotection // *Curr. Pharm.* – 2014. – Vol. 20, № 36. – P. 5696-5705.
45. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I., Campana G., Pintus G., Spampinato S. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, № 7. – P. 5384-5386.
46. Ventura C., Zinellu E., Maninchedda E., Maioli M. Dynorphin B is an agonist of nuclear opioid receptors coupling nuclear protein kinase C activation to the transcription of cardiogenic genes in GTR1 embryonic stem cells // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92, № 6. – P. 623-629.
47. Wang J.W., Xue Z.Y., Wu A.S. Mechanistic insights into  $\delta$ -opioid-induced cardioprotection: Involvement of caveolin translocation to the mitochondria // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 247. – P.116-942.
48. Wang K., Liu Z., Zhao M., Zhang F., et al. K-opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway // *Eur J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 874. – P. 172-987.
49. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 141, № 3. – P. 283-299.
50. Wittert G., Hope P., Pyle D. (1996). Tissue distribution of opioid gene expression in the rat // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1996. – Vol. 218, № 3. – P. 877-888.
51. Zhang L., Loh H.H., Law P.Y. A novel noncanonical signaling pathway for the  $\mu$ -opioid receptor // *Mol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 84, № 6. – P. 844-853.
52. Zhi F., Xue L., Shao N., Deng D., et al.  $\delta$ -Opioid receptor activation and microRNA expression in the rat heart under prolonged hypoxia // *Cell Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 1118-1128.
53. Zimlichman R., Gefel D., Eliahou H., Matas Z., Rosen B., Gass S., et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1020-1025.
54. Zylbergold P., Ramakrishnan N., Hebert T. The role of G proteins in assembly and function of Kir3 inwardly rectifying potassium channels // *Channels.* – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 411-421.

#### Literature

1. Goncharova E.N., Yatsenko T.V., Melnikova N.P. Effect of the  $\mu$ -opioid receptor agonist tetrapeptide A10 on DNA synthesis in the myocardium and liver of albino rats in early postnatal ontogeny // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 1997. – Vol. 123, № 2. – P. 212-215.
2. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ionic channels of an excitable cell. – Kazan: Artcafe, 2010. – 271 p.
3. Kryzhanovskaya S.Yu., Guseva O.E., Lebedko O.A., Sazonova E.N., Timoshin S.S. Effect of dermorphin and leu-enkephalin analogs on the biogenesis of active oxygen metabolites in the cardiorespiratory system of newborn albino rats // *Far Eastern Medical Journal.* – 2006. – № 3. – P. 86-88.
4. Kryzhanovskaya S.Yu., Lebedko O.A., Sazonova E.N., Timoshin S.S., Molokanova L.E. Effect of synthetic dermorphin analogues of on tissue homeostasis in the myocardium of newborn albino rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2007. – Vol. 144, № 10. – P. 413-416.
5. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Tam S.V., Bogomaz S.A. Opioid system and cardiac resistance to ischemia-reperfusion injury // *Russian Journal of Physiology (formerly I. M. Sechenov Physiological Journal).* – 2000. – Vol. 86, № 2. – P. 164-173.
6. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Lasukova T.V., Gorbunov A.S. Intracellular calcium and cAMP mediated cardiotropic effects of opioid receptor agonists // *Siberian Medical Journal.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 140-144.
7. Maslennikova N.V., Sazonova E.N., Timoshin S.S. Effect of  $\beta$ -casomorphin-7 on DNA synthesis in cell populations of newborn albino rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2008. – Vol. 145, № 2. – P. 170-172.
8. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Lishmanov Yu.B. The role of the endogenous opioid system in the regulation of the functional state of the heart // *Russian Journal of Physiology.* – 2016. – Vol. 102, № 9. – P. 1017-1029.
9. Odnoshivkina Yu.G., Petrov A.M., Zefirov A.L. The mechanism mediated by  $\beta$ 2-adrenergic receptors of a slowly developing positive inotropic reaction of the mouse atria // *Russian Journal of Physiology.* – 2011. – Vol. 97, № 11. – P. 1223-1236.
10. Prokudina E.S., Bushov Yu.V. Contribution of  $\mu$ -opioid receptors to the increased tolerance of myocardial mitochondria to ischemia and reperfusion after chronic hypoxia // *Bulletin of New Medical Technologies.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 53-59.
11. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsimbalist N.A., Pinaeva O.G. The role of nitric oxide in the realization of the antioxidant effect of a non-opiate analogue of leu-enkephalin in the heart of newborn albino rats // *Far Eastern Medical Journal.* – 2019. – № 3. – P. 61-65.
12. Sazonova E.N., Samarina E.Yu., Kryzhanovskaya S.Yu., Lebedko O.A. Ontogenetic features of the effect of the opioid peptide sedatin on the number of nucleoli and the processes of free radical oxidation in the myocardium of albino rats // *Far Eastern Medical Journal.* – 2015. – № 3. – P. 94-97.
13. Samarina E.Yu., Lebedko O.A., Sazonova E.N. Correction of post hypoxia disorders of tissue homeostasis with opioid peptide sedatin in different cell populations of albino rats // *Far Eastern Medical Journal.* – 2016. – № 2. – P. 89-92.
14. Timoshin S.S., Goncharova E.N., Yatsenko T.V. Effect of leu-enkephalin analog dalargin on DNA synthesis in the myocardium and epithelium of the tongue of albino rats at the early stage of postnatal ontogenesis // *Bul-*

- letin of Experimental Biology and Medicine. – 1997. – Vol. 123, № 1. – P. 43-45.
15. Barron B.A. Cardiac opioids // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 2000. – Vol. 224, № 1. – P. 1-7.
16. Behzadi M., Joukar S., Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review // *Med Princ Pract.* – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 401-414.
17. Borges J.P., Verdoorn K.S., Daliry A., et al. Delta opioid receptors: the link between exercise and cardioprotection // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – e113541. – Nov. 21. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113541>.
18. Champion H.C., Czaplá M.A., Kadowitz P.J. Nociceptin, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, decreases cardiac output and total peripheral resistance in the rat // *Peptides.* – 1997. – Vol. 18, № 5 – P. 729-732.
19. Chang M.C., Lee A.Y., Lin W.Y., Chen T.J., Shyu M.Y., Chang W.F. Myocardial and peripheral concentrations of beta-endorphin before and following myocardial ischemia and reperfusion during coronary angioplasty // *Jpn Heart J.* – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 365-371.
20. Dickson E.W., Hogrefe C.P., Ludwig P.S., Ackermann L.W., Stoll L.L., Denning G.M. Exercise enhances myocardial ischemic tolerance via an opioid receptor-dependent mechanism // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 1. – P. H402-H408.
21. Fryer R.M., Wang Y., Hsu A.K., Gross G.J. Essential activation of PKC $\delta$  in opioid-initiated cardioprotection // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 3. – P. H1346-H1353.
22. Fu L.W., Longhurst J.C. Functional role of peripheral opioid receptors in the regulation of cardiac spinal afferent nerve activity during myocardial ischemia // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – Vol. 305, № 1. – P. H76-H85.
23. Grisanti L.A., Thomas T.P., Carter R.L. Pepsducin-mediated cardioprotection via  $\beta$ -arrestin-biased  $\beta$ 2-adrenergic receptor-specific signaling // *Theranostics.* – 2018. – Vol. 8, № 17. – P. 4664-4678.
24. Headrick J.P., Hoe L.E.S., Du Toit E.F., Peart J.N. Opioid receptors and cardioprotection – 'opioidergic conditioning' of the heart // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, № 8. – P. 2026-2050.
25. Headrick J.P., Pepe S., Peart J.N. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems // *Curr Pharm.* – 2012. – Vol. 18, № 37. – P. 6090-6100.
26. Howells R.D., Kilpatrick D.L., Bailey L.C., Noe M., Udenfriend S. Proenkephalin mRNA in rat heart // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1986. – Vol. 83, № 6. – P. 1960-1963.
27. Kevelaitis E., Peynet J., Mouas C., Launay J.M., Menasch P. Opening of potassium channels. The common cardioprotective link between preconditioning and natural hibernation? // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 23. – P. 3079-3085.
28. Kim K.W., Chung Y.J., Han J.H., et al. Nociceptin/orphanin FQ increases ANP secretion in neonatal cardiac myocytes // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 1065-1074.
29. Liu J., Kam K.W., Zhou J.J., Yan W.Y., Chen M., Wu S., et al. Effects of heat shock protein 70 activation by metabolic inhibition preconditioning or kappa-opioid receptor stimulation on Ca<sup>2+</sup>homeostasis in rat ventricular myocytes subjected to ischemic insults // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2004. – Vol. 310, № 2. – P. 606-613.
30. Luttrell L.M., Daaka Y., Lefkowitz R.J. Regulation of tyrosine kinase cascades by G-protein-coupled receptors // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 177-183.
31. Malinowska B., Godlewski G., Schlicker E. Function of nociceptin and opioid OP4 receptors in the regulation of the cardiovascular system // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 301-324.
32. Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M., et al. Activation of peripheral delta2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K<sub>ATP</sub> channels and the autonomic nervous system // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84, № 19-20. – P. 657-663.
33. Melo Z., Ishida C., Goldaraz M.P., Rojo R., Echavarría R. Novel roles of non-coding RNAs in opioid signaling and cardioprotection // *Noncoding RNA.* – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 22.
34. Miller L.E., McGinnis G.R., Peters B.A., et al. Involvement of the  $\delta$ -opioid receptor in exercise-induced cardioprotection // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 410-421.
35. Naryzhnaya N.V., Khaliulin I., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S., Tsibulnikov S.Y., Kolar F., Maslov L.N. Participation of opioid receptors in the cytoprotective effect of chronic normobaric hypoxia // *Physiol Res.* – 2019. – Vol. 68, № 2. – P. 245-253.
36. Nguyen V.T., Wu Y., Guillory A.N., McConnell B.K., Fujise K., Huang M.H. Delta-opioid augments cardiac contraction through  $\beta$ -adrenergic and CGRP-receptor co-signaling // *Peptides.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 77-82.
37. Pathan H., Williams J. Basic opioid pharmacology: An update // *Br. J. Pain.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 11-16.
38. Peart J.N., Gross G.J. Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: evidence for cross-talk between receptors // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 1. – P. H81-H89.
39. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 410-415.
40. Pepe S., Brink O.W., Lakatta E.G., Xiao R.P. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 414-422.
41. Rusin K.I., Giovannucci D.R., Stuenkel E.L., Moises H.C. Kappa-opioid receptor activation modulates Ca<sup>2+</sup> currents and secretion in isolated neuroendocrine nerve terminals // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 17. – P. 6565-6574.

42. Sazonova E.N., Teimbalist N.A., Kaplieva O.V., Lebed'ko O.A. The influence of non-opiate analogue of leu-enkephalin to the cardiac consequences of intrauterine hypoxia of albino rats // Russian Open Medical Journal. – 2019. – Vol. 8, № 4. – e0401 <https://romj.org/2019-0401>.
43. Schreibmayer W., Dessauer C.W., Vorobiov D. Inhibition of an inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel by G-protein alpha-subunits // Nature. – 1996. – Vol. 380, № 6575. – P. 624-627.
44. Tanaka K., Kersten J.R., Riess M.L. Opioid-induced cardioprotection // Curr. Pharm. – 2014. – Vol. 20, № 36. – P. 5696-5705.
45. Ventura C., Guarnieri C., Vaona I., Campana G., Pintus G., Spampinato S. Dynorphin gene expression and release in the myocardial cell // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, № 7. – P. 5384-5386.
46. Ventura C., Zinellu E., Maninchedda E., Maioli M. Dynorphin B is an agonist of nuclear opioid receptors coupling nuclear protein kinase C activation to the transcription of cardiogenic genes in GTR1 embryonic stem cells // Circ Res. – 2003. – Vol. 92, № 6. – P. 623-629.
47. Wang J.W., Xue Z.Y., Wu A.S. Mechanistic insights into  $\delta$ -opioid-induced cardioprotection: Involvement of caveolin translocation to the mitochondria // Life Sci. – 2020. – Vol. 247. – P.116-942.
48. Wang K., Liu Z., Zhao M., Zhang F., et al. K-opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 874. – P. 172-987.
49. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence // Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 141, № 3. – P. 283-299.
50. Wittert G., Hope P., Pyle D. (1996). Tissue distribution of opioid gene expression in the rat // Biochem Biophys Res Commun. – 1996. – Vol. 218, № 3. – P. 877-888.
51. Zhang L., Loh H.H., Law P.Y. A novel noncanonical signaling pathway for the  $\mu$ -opioid receptor // Mol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 84, № 6. – P. 844-853.
52. Zhi F., Xue L., Shao N., Deng D., et al.  $\delta$ -Opioid receptor activation and microRNA expression in the rat heart under prolonged hypoxia // Cell Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 1118-1128.
53. Zimlichman R., Gefel D., Eliahou H., Matas Z., Rosen B., Gass S., et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1020-1025.
54. Zylbergold P., Ramakrishnan N., Hebert T. The role of G proteins in assembly and function of Kir3 inwardly rectifying potassium channels // Channels. – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 411-421.

**Координаты для связи с авторами:** Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проректор по научной работе ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Цимбалист Наталья Анатольевна – старший научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ, тел. +7-924-210-75-01, e-mail: kfnat@yandex.ru; Самарина Елена Юрьевна – доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, +7-924-309-12-73, e-mail: ele-samari@yandex.ru; Крыжановская Светлана Юрьевна – доцент кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, тел. +7-985-209-57-84, e-mail: kryzhanovskaya\_s\_yu@staff.sechenov.ru; Лебедько Ольга Антоновна – директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания НИИ охраны материнства и детства, тел. +7-914-542-70-61, e-mail: leoaf@mail.ru.

