

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АГОНИСТОВ $\mu$ - И $\delta$ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА

Н. В. Соленкова<sup>1</sup>, Л. Н. Маслов<sup>1,2</sup>, Е. В. Буданкова<sup>1</sup>, А. Ю. Лишманов<sup>1</sup>, П. Олджен<sup>3</sup>, М. Говиндасвами<sup>3</sup>, Ж. Д. Беспалова<sup>4</sup>, М. В. Овчинников<sup>4</sup>, Х. Нагазе<sup>5</sup>

Установлено, что предварительное внутривенное введение селективного агониста опиоидных  $\mu$ -рецепторов (ОР) DALDA (0,1 мг/кг) или предварительная инъекция селективных агонистов  $\delta_1$ -ОР DPDPE (0,09 мг/кг) и (-)-TAN-67 (0,08 мг/кг) не оказывает влияния на частоту желудочковых аритмий, индуцированных 10-минутной коронароокклюзией и 10-минутной реперфузией у крыс, наркотизированных кетаминном. Напротив, предварительное введение селективного агониста  $\delta_2$ -ОР дельторфина II (0,12 мг/кг) и предполагаемых  $\delta_2$ -ОР агонистов дельторфина D (0,3 мг/кг) или дерморфина H (0,23 мг/кг) увеличивает резистентность сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии. Введение смешанного агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР даларгина (0,12 мг/кг) за 15 мин до коронароокклюзии устраняет только реперфузионную фибрилляцию желудочков. Авторы полагают, что пептидергическая стимуляция опиоидных  $\delta_2$ -рецепторов может быть использована в качестве нового подхода к увеличению толерантности сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии.

**Ключевые слова:** агонисты опиоидных рецепторов, желудочковые аритмии, ишемия, реперфузия

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что чередование периодов острой кратковременной ишемии и постишемической реперфузии, характерное для ишемической болезни сердца, во многих случаях осложняется нарушениями сердечного ритма, которые значительно ухудшают состояние пациента, а иногда приводят к летальному исходу. В связи с этим поиск средств, эффективно повышающих устойчивость миокарда к повреждающему воздействию гипоксии и реоксигенации, остается одной из наиболее актуальных проблем фармакологии. На наш взгляд, определенный интерес в этом плане представляют агонисты опиоидных рецепторов (ОР). К настоящему времени установлено, что некоторые из них могут предупреждать развитие аритмий в эксперименте [2, 3]. Так, существуют данные о способности пептидных агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР устранять аритмии, вызванные инъекцией токсических доз адреналина, аконитина,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CsCl}$  [2 – 4]. Кроме того, показано, что введение опиоидов препятствует развитию нарушений ритма сердца, индуцированных острой ишемией и ре-

перфузией, а также увеличивает электрическую стабильность сердца у животных с постинфарктным кардиосклерозом [5, 10, 13]. Вместе с тем существуют публикации об антиаритмической активности антагонистов опиоидных рецепторов [9], а также о том, что антиаритмический эффект некоторых опиоидов не связан с активацией ОР [12]. Поэтому вопрос о роли тех или иных подтипов ОР в регуляции электрической стабильности сердца остается открытым.

В связи с этим в данной работе мы провели сравнительный анализ антиаритмической активности агонистов  $\mu$ -,  $\delta_1$ - и  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов на модели острой ишемии и реперфузии сердца.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар массой 200 – 250 г, наркотизированных кетаминном (50 мг/кг внутривенно). Посредством перевязки левой коронарной артерии моделировали острую 10-минутную ишемию [15]. Во время выполнения этой процедуры животные находились в условиях искусственной вентиляции комнатным воздухом, которую осуществляли с помощью модернизированного аппарата РО-2 (Санкт-Петербург, Россия). В течение 10 мин ишемии и 10 мин реперфузии регистрировали ЭКГ в первом грудном отведении с помощью усилителя биопотенциалов (УБФ4-03, Россия) и компьютера Pentium с использованием оригинального пакета прикладных программ. При анализе ЭКГ принимали во внимание частоту возникновения множественных же-

<sup>1</sup> Лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, ул. Киевская 111А, 634050 Томск, Россия.

<sup>2</sup> Томский гос. педагогический университет, Томск.

<sup>3</sup> Отдел патологии, Университет Кентукки, Лексингтон, Кентукки, США.

<sup>4</sup> Лаборатория синтеза пептидов, Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

<sup>5</sup> Компания Toray Industries, Камакура, Канагава, Япония.

лудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии и фибрилляции.

В работе были использованы следующие агонисты  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов: смешанный  $\mu$ -,  $\delta$ - агонист [D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>, Arg<sup>6</sup>]-enkephalin (даларгин) (0,12 мг/кг) [11], его аналог, лишенный аминокислоты тирозина и не обладающий сродством к ОР, Des-Тур-даларгин (0,09 мг/кг),  $\mu$ -агонист Н-Тур-D-Arg-Phe-Lys- NH<sub>2</sub> (DALDA) (0,1 мг/кг = 146 нМ/кг) [8],  $\delta_1$ -агонист [D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]-enkephalin (DPDPE) (0,09 мг/кг) [8], непептидный  $\delta_1$ -агонист (-)-2-methyl-4 $\alpha$ -(-3-hydroxyphenyl)-1,2,3,4,4a,5,12,12a- $\alpha$ -octahydroquinolino[2, 3, 3-g]-isoquinoline dihydrobromide ((-)-TAN- 67) (0,08 мг/кг) [8],  $\delta_2$ -агонист Н-Тур-D-Ser-Gly-Phe- Leu-Thr- OH (DSLET) (0,11 мг/кг) [8],  $\delta_2$ -агонист Н-Тур-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub> (дельторфин II) (0,12 мг/кг) [8], предполагаемый  $\delta_2$ -агонист Тур-D-Leu-Phe-Ala-Asp-Val-Ala-Ser-Thr-Ile-Gly- Asp-Phe-Phe-His-Ser-Ile-NH<sub>2</sub> (дельторфин D) (0,3 мг/кг), предполагаемый  $\delta_2$ -агонист Тур-D- Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub> (дельторфин E) (0,18 мг/кг), предполагаемый  $\delta_2$ -агонист Тур-D-Ala-Asp-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub> (дерморфин H) (0,23 мг/кг). Пептидные лиганды ОР DALDA, DPDPE, DSLET и дельторфин II приобретены в компании Multiple Peptide Systems (San Diego, CA, США). Пептиды даларгин и Des-Тур-даларгин синтезированы в лаборатории синтеза пептидов (Российский кардиологический НИИ, Москва), пептиды дельторфин D и E, а также дерморфин H синтезированы в Department of Pathology, University of Kentucky (Lexington, Kentucky, США). Препарат (-)-TAN-67 был предоставлен компанией Toray Industries (Kamakura, Kanagawa, Япония).

Агонисты вводили внутривенно за 15 мин до моделирования ишемии. Все препараты растворяли в 0,9 % растворе NaCl за исключением дерморфина, дельтор-

финов D и H, которые растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с последующим разведением в 45 % водном растворе 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (Sigma-RBI, Natick, MA, США). Все лиганды ОР использованы в эквимольных дозировках, соответствующих 146 нМ/кг. При выборе этой дозы мы руководствовались нашими данными об антиаритмической активности DALDA [4]. Нами показано, что при моделировании адреналиновых аритмий ED<sub>50</sub> для этого пептида соответствует 45 мкг/кг, поэтому в данной работе мы использовали DALDA в дозировке (100 мкг/кг = 146 нМ/кг), превышающей ED<sub>50</sub> в 2 раза [4]. Контролем служили животные, у которых моделировали коронароокклюзию и реперфузию без введения препаратов. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коронароокклюзия приводила к появлению желудочковых аритмий у 81 – 93 % особей из числа контрольных животных, а реперфузия сопровождалась возникновением нарушений сердечного ритма у 86 – 93 % животных контрольной группы (табл. 1, 2).

Предварительное введение селективного агониста  $\mu$ -ОР DALDA не влияло на частоту желудочковых аритмий у подопытных крыс (табл. 1). Аналогичное отсутствие антиаритмической активности было обнаружено и у селективных  $\delta_1$ -агонистов DPDPE и TAN-67 (табл. 1). В то же время после предварительного введения смешанного агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР даларгина ни у одной особи не удалось зарегистрировать появление реперфузионной желудочковой фибрилляции (табл. 1). Инъекция Des-Тур-даларгина — структурного аналога даларгина, лишенного аминокислот-

Таблица 1. Влияние агонистов  $\mu$ - и  $\delta_1$ -опиоидных рецепторов на устойчивость сердца к аритмогенному действию острой ишемии и постшемической реперфузии

Показатель	n	Ишемия 10 мин				Реперфузия 10 мин			
		БЖА n (%)	МЖЭ n (%)	ЖТ n (%)	ЖФ n (%)	БЖА n (%)	МЖЭ n (%)	ЖТ n (%)	ЖФ n (%)
Контроль	16	2 (13)	14 (88)	11 (69)	2 (13)	1 (7)	14 (88)	11 (69)	4 (25)
DALDA (0,1 мг/кг)	14	1 (7)	12 (57)	8 (86)	2 (14)	2 (14)	11 (79)	9 (64)	3 (21)
Des-Тур-Dalar- gin (0,09 мг/кг)	15	4 (27)	10 (67)	9 (60)	1 (7)	4 (27)	10 (67)	10 (67)	1 (7)
Даларгин (0,12 мг/кг)	14	1 (7)	11 (79)	7 (50)	—	2 (14)	9 (64)	7 (50)	— ( $p < 0,05$ )
DPDPE (0,09 мг/кг)	13	1 (7)	11 (85)	9 (69)	2 (15)	1 (7)	11 (85)	11 (85)	3 (23)
TAN-67 (0,08 мг/кг)	14	1 (7)	11 (79)	4 (28)	2 (14)	1 (7)	13 (93)	7 (50)	3 (21)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: БЖА — без желудочковых аритмий, МЖЭ — множественные желудочковые экстрасистолы, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖФ — желудочковая фибрилляция, n — количество животных.

ного остатка тирозина, от которого зависит способность пептидов к связыванию с ОР, не влияла на частоту и характер ишемических и реперфузионных аритмий по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Изучение антиаритмического потенциала агонистов  $\delta_2$ -ОР показало, что введение дельторфина II снижает частоту возникновения желудочковой тахикардии в 3 раза во время острой ишемии и в 5 раз — период восстановления коронарного кровотока (табл. 2), тогда как инъекция  $\delta_2$ -агониста DSLET не влияет на ритмогенное действие коронароокклюзии и постишемической реперфузии (табл. 2).

Различное влияние на частоту и характер ишемических и реперфузионных аритмий обнаружено при введении предполагаемых  $\delta_2$ -агонистов. Так, инъекция дельторфина D сопровождалась увеличением процента животных, устойчивых к ритмогенному действию ишемии и реперфузии, и снижением частоты возникновения желудочковых экстрасистол и желудочковой тахикардии как во время коронароокклюзии, так и после восстановления коронарного кровотока (табл. 2). Предварительное введение дерморфина H также способствовало повышению устойчивости миокарда крыс к ритмогенному действию коронароокклюзии, однако не влияло на частоту реперфузионных аритмий по сравнению с контрольной группой (табл. 2). В то же время после предварительной инъекцией дельторфина E мы не зарегистрировали антиаритмического эффекта ни во время ишемии, ни в периоде реоксигенации (табл. 2).

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что внутривенная инъекция селективного агониста  $\mu$ -ОР DALDA не сопровождается изменением устойчивости миокарда к ритмогенному воздействию

ишемии и постишемической реперфузии. В то же время известно, что непептидный  $\mu$ -агонист фентанил при внутривенном введении предупреждает падение порога фибрилляции желудочков у собак после коронароокклюзии [13]. По всей видимости, указанный защитный эффект фентанила связан с активацией центральных ОР, поскольку данный опиоид проникает через гематоэнцефалический барьер, а DALDA в используемой нами дозировке (0,1 мг/кг) при внутривенном введении активирует только периферические ОР [14].

Аналогичное отсутствие антиаритмической активности в условиях острой ишемии и постишемической реперфузии обнаружено при использовании агонистов  $\delta_1$ -ОР, о чем свидетельствует тот факт, что пептидный и непептидный  $\delta_1$ -агонисты DPDPE и TAN-67 не влияли на частоту окклюзионных и реоксигенационных аритмий по сравнению с контролем.

В то же время селективный агонист  $\delta_2$ -ОР дельторфин II оказывал антиаритмический эффект как в условиях острой ишемии, так и в период постишемической реперфузии. Подтверждением способности  $\delta_2$ -агонистов влиять на устойчивость миокарда к ритмогенным воздействиям являются эксперименты, проведенные с использованием предполагаемых  $\delta_2$ -агонистов. Так, нами обнаружена антиаритмическая активность у дельторфина D как после коронароокклюзии, так и в период восстановления коронарного кровотока, а также у дерморфина H в период ишемии. В то же время при введении другого агониста  $\delta_2$ -ОР DSLET или предполагаемого  $\delta_2$ -агониста дельторфина E не было зарегистрировано изменений толерантности сердца животных к ритмогенному действию коронароокклюзии и реперфузии по сравнению с контрольной группой. По всей видимости отличия в антиаритмиче-

Таблица 2. Влияние агонистов  $\delta_2$ -ОР на устойчивость сердца к ритмогенному действию острой ишемии и постишемической реперфузии

Показатель	n	Ишемия 10 мин				Реперфузия 10 мин			
		БЖА n (%)	МЖЭ n (%)	ЖТ n (%)	ЖФ n (%)	БЖА n (%)	МЖЭ n (%)	ЖТ n (%)	ЖФ n (%)
Контроль	15	2 (13)	13 (87)	11 (73)	1 (7)	2 (13)	12 (86)	8 (53)	2 (13)
Дельторфин II (0,12 мг/кг)	14	2 (14)	12 (86)	3 (21)	—	1 (7)	7 (50)	2 (14)	—
				<b>p &lt; 0,01</b>				<b>p &lt; 0,05</b>	
Дельторфин D (0,3 мг/кг)	14	6 (43)	8 (57)	4 (29)	1 (7)	6 (43)	5 (36)	2 (14)	—
		<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p &lt; 0,02</b>				<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	
Дерморфин H (0,23 мг/кг)	14	8 (57)	6 (43)	1 (7)	1 (7)	3 (21)	9 (64)	6 (43)	1 (7)
		<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p &lt; 0,02</b>					
DSLET (0,11 мг/кг)	14	3 (21)	10 (71)	6 (43)	—	2 (14)	9 (64)	6 (43)	—
Дельторфин E (0,18 мг/кг)	14	1 (7)	12 (86)	5 (36)	1 (7)	3 (21)	10 (71)	5 (36)	—

ском действии  $\delta_2$ -агонистов могут быть связаны с различным сродством указанных фармакологических агентов к  $\delta_2$ -ОР. Подтверждением нашей гипотезы являются работы, посвященные изучению способности лигандов  $\delta$ -ОР связываться с этими рецепторами. Так, в исследовании [6] показано, что  $K_i$  у DPDPE составляет  $23,4 \pm 10,3$  нМ, а  $K_i$  для дельторфина II —  $0,41 \pm 0,08$  нМ, что свидетельствует о том, что сродство дельторфина II к ОР в 57 раз выше, чем у DPDPE. В работе [7] установлено, что  $K_i$  для DPDPE =  $19,2 \pm 1,4$  нМ, а  $K_i$  для DSLET =  $4,8 \pm 0,8$  нМ. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что сродство DSLET к  $\delta$ -ОР выше, чем у DPDPE в 4 раза, но ниже, чем у дельторфина II приблизительно в 12 раз. Исходя из сказанного, нельзя исключить возможность того, что антиаритмический эффект  $\delta$ -агонистов предопределяется не их селективностью к  $\delta_1$ - и  $\delta_2$ -подтипам опиоидных рецепторов, а их аффинностью к  $\delta$ -ОР.

Косвенным свидетельством ключевой роли  $\delta$ -ОР в механизмах, определяющих устойчивость миокарда к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии, являются эксперименты с внутривенным введением агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР даларгина. Этот препарат, по нашим данным, обладает антифибрилляторной активностью в условиях постишемической реперфузии. Можно утверждать, что указанный положительный эффект даларгина действительно связан со стимуляцией ОР, поскольку он отсутствует у структурного аналога даларгина Des-Туг-даларгина, лишённого аминокислотного остатка тирозина, который обеспечивает связывание пептидов с опиоидными рецепторами. Известно, что даларгин воздействует на  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР [11], из которых, по нашим данным, первый подтип не участвует в регуляции устойчивости сердца к аритмогенному действию острой коронароокклюзии и реоксигенации. Следует отметить, что даларгин был использован нами в той дозировке, в которой это соединение не проникает через гематоэнцефалический барьер [1], что исключает возможность активации центральных ОР. Следовательно, есть основания полагать, что ключевую роль в опосредовании антиаритмического эффекта даларгина играет активация периферических  $\delta$ -ОР.

Таким образом, проведенные нами сравнительные исследования антиаритмического потенциала агонистов  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР в условиях острой ишемии и постишемической реперфузии свидетельствуют о том, что активация периферических  $\mu$ - и  $\delta_1$ -ОР не влияет на устойчивость сердца к аритмогенному действию 10-минутной коронароокклюзии и реперфузии, тогда как стимуляция  $\delta_2$ -ОР оказывает антиаритмический эффект, выраженность которого определяется степенью сродства фармакологического агента к ОР. Полученные результаты позволяют рассматривать пептид-

ные  $\delta_2$ -агонисты как новый класс соединений с противоаритмической активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Пептидные агонисты  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов оказывают выраженный антиаритмический эффект в условиях кратковременной коронароокклюзии и реперфузии *in vitro*.

2. Смешанный пептидный  $\mu$ - и  $\delta$ -агонист даларгин оказывает антифибрилляторный эффект в условиях реперфузии.

3. Селективный агонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов DALDA не влияет на характер и частоту возникновения ишемических и реперфузионных аритмий.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, Регионального общественного фонда содействия развитию новых технологий в медицине, гранта РГНФ и гранта N00014-01-1-0494 from Office of Naval Research.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Н. Аляутдин, А. А. Иванов, И. Кройтер, Д. А. Харкевич, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(3), 57 – 60 (1996).
2. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, *Бюл. экпер. биол.*, **125**(6), 650 – 653 (1998).
3. Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, *Рос. физиол. ж.*, **84**(12), 1394 – 1401 (1998).
4. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Ю. Б. Лишманов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(3), 28 – 31 (1999).
5. Л. Н. Маслов, А. В. Крылатов, Н. В. Нарыжная и др., *Рос. физиол. ж.*, **7**, 842 – 850 (2002).
6. S. Allouche, A. Hasbi, V. Ferey, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **59**(8), 915 – 925 (2000).
7. P. Delay-Goyet, J. M. Zajac, P. Rigaudy, et al., *FEBS Let.*, **183**(2), 439 – 443 (1985).
8. B. N. Dhawan, F. Cesselin, R. Raghbir, et al., *Pharmacol. Rev.*, **48**(4), 567 – 592 (1996).
9. X. D. Huang, Y. S. Lee, and T. M. Wong, *Br. J. Pharmacol.*, **87**, 475 – 477 (1986).
10. L. N. Maslov, Y. B. Lishmanov, N. V. Solenkova, et al., *Life Sci.*, **73**(7), 947 – 952 (2003).
11. N. Pencheva, J. Pospisek, L. Hauzerova, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **128**(3), 569 – 576 (1999).
12. M. K. Pugsley, D. A. Saint, M. P. Penz, and M. J. Walker, *Br. J. Pharmacol.*, **110**(4), 1579 – 1585 (1993).
13. V. Saini, D. B. Carr, and R. L. Verrier, *Cardiovasc. Res.*, **23**, 1001 – 1006 (1989).
14. A. Samii, U. Bickel, U. Stroth and W. M. Pardridge, *Am. J. Physiol.*, **267**, E124 – E131 (1994).
15. J. E. J. Schultz, A. K. Hsu, H. Nagase, and G. J. Gross, *Am. J. Physiol.*, **274**, H909 – H914 (1998).

Поступила 18.10.04

**COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF  $\mu$ - AND  $\delta$ -OPIOID RECEPTOR AGONISTS DURING ACUTE CARDIAC ISCHEMIA AND REPERFUSION MODELS IN RATS****N. V. Solenkova<sup>1</sup>, L. N. Maslov<sup>1,2</sup>, E. V. Budankova<sup>1</sup>, A. Yu. Lishmanov<sup>1</sup>, P. Oeltgen<sup>3</sup>, M. Govindaswami<sup>3</sup>, Zh. D. Bespalova<sup>4</sup>, M. V. Ovchinnikov<sup>4</sup>, and H. Nagase<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Experimental Cardiology, Tomsk Institute of Cardiology, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Kievskaya 111, 634050 Tomsk, Russia;

<sup>2</sup> Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup> Department of Pathology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA;

<sup>4</sup> Laboratory of Peptide Synthesis, Russian Cardiological Research and Production Complex, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> Toray Industries Company, Kamakura, Kanagawa, Japan

It has been established that pretreatment with the selective  $\mu$ -opioid receptor (OR) agonist DALDA (0.1 mg/kg, i.v.) or the selective  $\delta_1$ -OR agonists DPDPE (0.09 mg/kg) and/or (-)-TAN-67 (0.08 mg/kg) has no effect on the incidence of ventricular arrhythmias induced by a 10-min coronary artery occlusion and a 10-min reperfusion in ketamine-anesthetized rats. In contrast, the pretreatment with the selective  $\delta_2$ -OR agonist deltorphin II (0.12 mg/kg) and the proposed  $\delta_2$ -OR agonists deltorphin D (0.3 mg/kg) and/or dermorphin H (0.23 mg/kg) increases cardiac resistance to the arrhythmogenic action of acute ischemia and reperfusion. Administration of the mixed  $\mu$ - and  $\delta$ -OR agonist dalargin (0.12 mg/kg) 15 min before the coronary artery ligation abolished only the reperfusional ventricular fibrillation. It is concluded that peptidergic stimulation of  $\delta_2$ -ORs can be used as a new means of increasing cardiac tolerance to the arrhythmogenic effects of acute ischemia and reperfusion.