



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-585>
УДК 616.127-005.8:615.014.425:577.112.37

δ-Опиоидный рецептор – мишень для создания пептидных препаратов, повышающих резистентность сердца к реперфузии

**А.В. Мухомедзянов¹, С.В. Попов¹, Н.В. Нарыжная¹, М.А. Сиротина¹,
Л.Н. Маслов¹, Б.К. Курбатов¹, А.С. Горбунов¹, М. Килин¹, А. Кан¹,
А.В. Крылатов¹, Ю.К. Подоксёнов¹, В.Н. Азев², Т.В. Ласукова³,
Г.З. Суфианова⁴, М.С. Хлёткина⁴**

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Филиал Института биоорганической химии (ИБХ) имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (РАН), 142290, Российская Федерация, Московская область, Пущино, просп. Науки, 6

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

⁴ Тюменский государственный медицинский университет (ГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 4

Аннотация

Анализ опубликованных данных и результатов собственных исследований показал, что активация периферических δ_2 -опиоидных рецепторов (δ_2 -ОР) повышает толерантность сердца к реперфузии. Установлено, что δ_2 -ОР находятся в кардиомиоцитах. Эндогенные опиоиды не участвуют в регуляции устойчивости сердца к реперфузии у неадаптированных крыс. Инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ_2 -ОР дельторфина II зависит от активации протеинкиназ – PKC δ , ERK1/2, PI3K, PKG. Гипотетическими конечными эффекторами кардиопротекторного действия дельторфина II являются саркомерные K_{ATP} -каналы и МРТ-поры.

Ключевые слова:	сердце, реперфузия, инфаркт миокарда, опиоидные рецепторы, киназы, K_{ATP} -каналы, МРТ-пора.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	статья подготовлена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант 23-65-10017). Введение к статье подготовлено при поддержке государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Нарыжная Н.В., Сиротина М., Маслов Л.Н., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксёнов Ю.К., Азев В.Н., Ласукова Т.В., Суфианова Г.З., Хлёткина М.С. δ -Опиоидный рецептор – мишень для создания пептидных препаратов, повышающих резистентность сердца к реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):11–17. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-585 .

✉ Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

δ -Opioid receptor as a target for the creation of peptide drugs that increase cardiac resistance to reperfusion

Alexander V. Mukhomedzyanov¹, Sergey V. Popov¹, Natalia V. Naryzhnaya¹,
Maria A. Sirotina¹, Leonid N. Maslov¹, Boris K. Kurbatov¹, Alexander S. Gorbunov¹,
Mikhail Kilin¹, Artur Kan¹, Andrey V. Krylatov¹, Yuri K. Podoksenov¹,
Viacheslav N. Azev², Tatyana V. Lasukova³, Galina Z. Sufianova⁴,
Maria S. Khlestkina⁴

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Branch of the Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 6, Prospect of Science, Pushchino, 142290, Moscow Region, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ Tyumen State Medical University, 4, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

An analysis of published data and the results of our own studies showed that activation of peripheral δ_2 -opioid receptor (δ_2 -OR) increases cardiac tolerance to reperfusion. It has been established that this δ_2 -OR is localized in cardiomyocytes. Endogenous opioids are not involved in the regulation of cardiac resistance to reperfusion in non-adapted rats. The infarct-limiting effect of δ_2 -OR agonist deltorphin II depends on the activation of following protein kinases: PKC δ , ERK1/2, PI3K, PCG. SarcK_{ATP} channel and MPT pore are hypothetical end effectors of the cardioprotective effect of deltorphin II.

Keywords:	heart, reperfusion, myocardial infarction, opioid receptors, kinases, K _{ATP} channels, MPT pore.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	the article was prepared with the financial support of the Russian Science Foundation, grant MMP (23-65-10017). The introduction to the article was prepared with the support of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K., Azev V.N., Lasukova T.V., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. δ -Opioid receptor as a target for the creation of peptide drugs that increase cardiac resistance to reperfusion. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):11–17. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-585 .

Введение

Несмотря на успехи современной кардиологии и внедрение новых технологий диагностики и лечения, смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в кардиологических клиниках составляет около 5–7% и не снижается в последние годы [1–3]. По мере внедрения в клиническую практику чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое используется для восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, на первый план выступает реперфузионное повреждение сердца [4]. Высокоэффективных препаратов, разрешенных к клиническому применению и способных существенно повысить толерантность сердца к реперфузии, пока не существует.

Основной причиной смерти пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction - STEMI) является кардиогенный шок, при котором смертность равна 50–70% [5, 6]. Следовательно, идеальным препаратом для профилак-

ки реперфузионного повреждения сердца должен быть фармакологический агент, ограничивающий размер инфаркта и ускоряющий восстановление сократимости миокарда при реперфузии.

В 2004 г. E.R. Gross и соавт. обнаружили, что неселективный агонист опиоидных рецепторов (ОР) морфин (0,3 мг/кг) и селективный неопиоидный агонист δ -ОР BW373U86 предупреждают реперфузионное повреждение сердца крысы *in vivo* [7]. Было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект синтетического опиоида метадона при реперфузии сердца крысы *in vivo* связан с активацией δ -ОР [8]. Следует отметить, что максимальная доза морфина, разрешенная к клиническому использованию, составляет 0,1 мг/кг внутривенно [9]. Его нельзя использовать в дозе 0,3 мг/кг из-за угрозы побочных эффектов.

Опиоидные пептиды, в отличие от морфина, в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, соответственно, не оказывают

побочных центральных эффектов [10]. Эти факты позволили нам предположить, что пептидные агонисты δ-ОР окажутся более эффективными препаратами для лечения пациентов с ОИМ и ЧКВ, чем морфин.

Цель работы: провести анализ опубликованных данных о роли δ-ОР в регуляции толерантности сердца к реперфузии и проанализировать сигнальные механизмы кардиопротекторного действия агонистов δ-ОР при реперфузии.

Роль δ-опиоидных рецепторов в регуляции толерантности сердца к патогенному действию реперфузии

G.J. Gross и соавт. обнаружили, что селективный агонист δ-ОР BW373U86 повышает толерантность сердца к реперфузии, а инфаркт-лимитирующий эффект метадона связан с активацией δ-ОР [7, 8]. Однако метадон и BW373U86, будучи малыми непептидными молекулами, могут проникать через ГЭБ, поэтому было неясно, связаны ли их инфаркт-лимитирующий эффект с активацией центральных или же периферических δ-ОР. Между тем подобную возможность исключить было нельзя, поскольку морфин оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при интратекальном введении [11, 12]. Агонисты δ₁- и δ₂-ОР проявляют антиаритмические свойства при интрацеребровентрикулярном введении [13]. Неясна рецепторная природа инфаркт-лимитирующего эффекта BW373U86 при реперфузии, поскольку сообщают, что кардиопротекторный эффект этого опиоида не зависит от стимуляции ОР [14]. Кроме того, известно, что существует два субтипа δ-ОР: δ₁ и δ₂ [15]. Показано, что стимуляция как δ₁-ОР, так и δ₂-ОР перед коронароокклюзией увеличивает толерантность сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) [16–18]. Следует отметить, что для стимуляции δ₁-ОР группа G.J. Gross использовала непептидный агонист δ₁-ОР TAN-67 в дозе 10 мг/кг внутривенно [17, 18], что, по всей видимости, достаточно для стимуляции центральных δ₁-ОР. Эта группа не применяла налоксона метиодид, блокатор ОР, не проникающий через ГЭБ, поэтому осталось неясным, участвуют ли в инфаркт-лимитирующем эффекте TAN-67 периферические или центральные рецепторы. Мы в своем исследовании перед коронароокклюзией вводили крысам селективный пептидный агонист δ₂-ОР дельторфин II и продемонстрировали, что его инфаркт-лимитирующий эффект связан с активацией периферических δ₂-ОР [16].

Крысы подвергали коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин) [19]. Селективный пептидный агонист δ₂-ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии. Дельторфин II уменьшал соотношение «зона инфаркта/область риска» в 2 раза. Областью риска принято называть зону И/Р. Неселективный антагонист ОР, налтрексон, устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Налоксона метиодид, неселективный антагонист ОР, не проникающий через ГЭБ, устранял кардиопротекторный эффект дельторфина II [19]. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект опиоидного пептида при реперфузии был связан с активацией периферических ОР. Селективный антагонист δ-ОР TIPPφ и селективный антагонист δ₂-ОР налтрибен полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Селективный антагонист δ₁-ОР BNTX, селективный антагонист μ-ОР CTAP, селективный антагонист κ-ОР нор-биналторфимин не влияли на кардио-

протекторный эффект дельторфина II [19]. Ограничение размера инфаркта при реперфузии достигалось за счет активации периферических δ₂-ОР. Антагонисты ОР не влияли на размер инфаркта. Следовательно, эндогенные опиоидные пептиды не участвуют в регуляции устойчивости сердца к реперфузии у неадаптированных крыс.

Селективный агонист δ₁-опиоидных рецепторов DPDPE (0,1 и 1 мг/кг) не влиял на размер инфаркта при реперфузии [19]. Поскольку опиоидные пептиды в терапевтических дозах не проникают через ГЭБ [10], можно предположить, что активация периферических δ₁-ОР не способствует повышению толерантности сердца к реперфузии. Неселективный пептидный агонист δ-ОР DADLE (0,088 мг/кг) не уменьшал размер инфаркта при реперфузии [19]. Агонист δ-ОР BW373U86 в дозе 0,1 мг/кг не повышал устойчивость сердца к реперфузионным повреждениям, а в дозе 1 мг/кг вызывал уменьшение размера инфаркта при возобновлении перфузии сердца крысы [19]. Осталось неясным, связан ли инфаркт-лимитирующий эффект BW373U86 с активацией ОР и где в организме локализованы эти рецепторы. Пептидный агонист δ-опиоидных рецепторов p-CI-DPDPE оказывал инфаркт-лимитирующий эффект, но только в большой дозе – 1 мг/кг [19]. Следовательно, из всех использованных опиоидов наибольшую эффективность при реперфузии проявлял дельторфин II. Он ограничивал размер инфаркта в дозе 0,12 мг/кг, в то время как другие опиоиды уменьшали размер инфаркта в дозе 1 мг/кг.

В исследовании, выполненном на изолированных кардиомиоцитах крыс, подвергнутых аноксии/реоксигенации, было обнаружено, что дельторфин II в конечной концентрации 64 нМ/л ограничивал выброс из кардиомиоцитов маркера некроза – лактатдегидрогеназы [19]. Налоксон устранял этот цитопротекторный эффект.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что активация периферических δ₂-ОР, локализованных в кардиомиоцитах, увеличивает устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии.

Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активации δ-опиоидных рецепторов

Известно, что в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования важную роль играет активация следующих протеинкиназ: протеинкиназа C (ПКС), phosphatidylinositol-3-киназа (PI3K), Mitogen-activated protein kinase киназа-1/2 (MEK1/2), extracellular signal-regulated -1/2 киназа (ERK1/2), протеинкиназа A (ПКА), Janus 2 киназа (Jak-2), AMP-activated protein kinase (AMPK) [20, 21]. Помимо киназ в кардиопротекторном эффекте пре- и посткондиционирования принимают участие NO-синтаза (NOS) и растворимая гуанилатциклаза (ГЦ) [20, 21]. Гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные К⁺-каналы (K_{ATP}-каналы), mitochondrial permeability transition пора (MPT-пора), big conductance Ca²⁺-activated K⁺-канал (BK_{Ca}-канал) [20, 21].

Роль протеинкиназ и NO-синтазы в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Было обнаружено, что AG-490, ингибитор Jak-2, устраняет инфаркт-лимитирующий эффект морфина и агониста δ-ОР fentanyl isothiocyanate, которые вводили крысам перед коронароокклюзией [22]. Сообщают, что

ингибитор протеинкиназы А Н-89 устраняет инфаркт-лимитирующий эффект морфина, который применяли перед коронароокклюзией [23].

В 2011 г. было установлено, что морфин, использованный перед ишемией изолированного сердца, повышает устойчивость этого органа к И/Р [24]. Ингибитор АМРК compound C устранял кардиопротекторный эффект морфина [24]. J.Н. Kim и соавт. получили данные о том, что инфаркт-лимитирующий эффект агониста κ -ОР U50488H при реперфузии зависит от активации ERK1/2 [25]. Инъекция U50488H перед И/Р сердца способствовала уменьшению размера инфаркта, ингибитор PI3K вортманнин устранял этот эффект опиоида [26]. Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидного пептида Eribis peptide 94 зависит от активации индуцибельной NOS [27]. Ремифентанил и дельторфин II вводили перед коронароокклюзией, было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект этих опиоидов зависит от активации ПКС [16, 28].

В большинстве перечисленных работ опиоиды были использованы перед ишемией сердца, ингибиторы киназ и NOS вводили перед опиоидами. Были основания полагать, что какие-то из этих киназ, энзимов и молекулярных структур участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II при реперфузии.

Действительно, было обнаружено, что хелеритрин, ингибитор большинства изоформ ПКС, устраняет инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии [29]. Роттлерин, селективный ингибитор ПКС δ , также нивелировал кардиопротекторный эффект дельторфина II. Следовательно, ПКС δ участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте названного пептида. Compound C, ингибитор АМРК, AG490, ингибитор Jak-2, Н-89, ингибитор ПКА, L-NAME, ингибитор всех изоформ NOS, не влияли на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии. Эти данные указывают на то, что АМРК, Jak-2, ПКА и NOS не участвуют в возникновении дельторфин-индуцированной толерантности сердца к реперфузионному повреждению. Ингибитор ПКА Н-89 не устранял дельторфин II-индуцированное повышение толерантности сердца к реперфузии [29]. Следовательно, сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II отличается от механизма действия морфина. Вортманнин, ингибитор PI3K, PD98059, ингибитор сигнальной цепочки, состоящей из MEK1/2 и ERK1/2, устранял инфаркт-лимитирующий эффект пептидного агониста δ_2 -ОР [29].

Следует отметить, все перечисленные ингибиторы не влияли на размер инфаркта при реперфузии сердца. Следовательно, АМРК, Jak-2, ПКА, NOS MEK1/2, ERK1/2, ПКС δ , PI3K не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии у неадаптированных крыс.

Роль гуанилатциклазы в кардиопротекторном эффекте стимуляции ОР

Ранее было обнаружено, что неселективный агонист μ - и δ -ОР D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин (даларгин, 0,1 мг/кг) при введении крысам перед коронароокклюзией увеличивает в зоне риска уровень цГМФ [30]. Такой же эффект оказывал дельторфин II при реперфузии сердца, под действием этого пептида уровень цГМФ в зоне риска увеличивался в 2 раза [29]. Источниками цГМФ в клетке являются растворимая гуанилатциклаза (ГЦ) [31] или рецептор предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [32]. Сообщают, что селективный μ -ОР агонист фентанил

увеличивает секрецию ПНП [31]. Относительно агонистов δ -ОР такие данные отсутствуют, поэтому можно было предположить, что дельторфин II повышает активность растворимой ГЦ, которая активируется оксидом азота [31]. Однако блокада NOS не повлияла на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [29].

Ингибитор растворимой ГЦ ODQ устранял кардиопротекторный эффект дельторфина II [29]. Следовательно, растворимая ГЦ участвует в δ_2 -ОР-опосредованном повышении толерантности сердца к реперфузии. Каков в этом случае механизм активации растворимой ГЦ? Возможно, что активация δ_2 -ОР приводит к стимуляции гемоксигеназы-1, которая синтезирует оксид углерода, СО активирует растворимую ГЦ [33, 34].

Данная группа ученых также установила, что агонист δ_1 -опиоидных рецепторов DPDPE при подкожном введении мышам в дозе 5 мг/кг оказывает антиноцицептивный эффект, который устраняет protoporphyrin IX tin, ингибитор гемоксигеназы-1 [35]. Исследователи использовали большую дозировку DPDPE – 5 мг/кг. Не исключено, что в этой дозе пептид активирует не только δ_1 -ОР, но и активирует δ_2 -ОР или проходит через ГЭБ и стимулирует центральные ОР. Сообщают, что морфин-индуцированное снижение внутриглазного давления связано с активацией гемоксигеназы-1 [36]. Следовательно, гипотеза об участии гемоксигеназы-1 и растворимой ГЦ в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II является обоснованной. Следует отметить, что пока неизвестно, как сигнал от ОР передается к гемоксигеназе-1.

Роль активных форм кислорода в кардиопротекторном эффекте опиоидов

Активные формы кислорода (АФК) могут не только повреждать кардиомиоциты, но и защищать их от И/Р за счет активации ПКС и других киназ [37]. Y.M. Tsutsumi и соавт. обнаружили, что ловушка свободных радикалов 2-меркаптопропионил глицин (2-МПГ) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ -ОР SNC-121 [38]. Мы обнаружили, что кардиопротекторный эффект дельторфина II сохраняется после инъекции 2-МПГ [29]. Следовательно, свободные радикалы не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II. Можно предположить, что сигнальный механизм протекторного эффекта дельторфина II и SNC-121 различаются.

Гипотетический конечный эффектор кардиопротекторного эффекта опиоидов

Выше мы уже сообщали, что гипотетическими конечными эффекторами могут быть K_{ATP} -каналы, МРТ-пора, VK_{Ca} -канал [20, 21]. Какова роль указанных молекулярных структур в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов? Сообщают, что митохондриальные K_{ATP} -каналы (мито K_{ATP} -каналы) участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоида U50488H, который вводили перед ишемией [39]. Мито K_{ATP} -каналы принимают участие в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II, который вводили перед коронароокклюзией [16]. Сарколеммальные K_{ATP} -каналы (сарк K_{ATP} -каналы) и мито K_{ATP} -каналы вовлечены в кардиопротекторный эффект опиоида EP 94 [27]. Есть данные о том, что активация κ -ОР повышает толерантность сердца к реперфузии благодаря открытию мито K_{ATP} -каналов [40]. В целом преобладает точка зрения о том, что инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при И/Р связан с открытием мито K_{ATP} -каналов.

МРТ-пора является важным регулятором толерантности сердца к И/Р [20, 21]. Открытие поры усиливает повреждение миокарда при И/Р, блокада МРТ-пора повышает толерантность сердца к И/Р [4]. Полагают, что открытие МРТ-поры происходит при реперфузии, что ведет к реперфузионному повреждению сердца [4]. В исследовании, выполненном на изолированном сердце крысы, было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект морфина при реперфузии является следствием блокады МРТ-поры [41]. Сходные данные получили другие исследователи [42]. Роль $ВК_{Ca}$ -каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов не была изучена.

Было обнаружено, что блокатор мито K_{ATP} -каналов 5-гидроксидеканоат не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии [29]. Ингибитор сарк K_{ATP} -каналов HMR1098 полностью нивелировал кардиопротекторный эффект дельторфина II. Блокатор МРТ-поры атрактилозид также устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии. Блокатор $ВК_{Ca}$ -каналов паксиллин не устранял дельторфин-индуцированную толерантность сердца к реперфузии [29]. Следовательно, дельторфин-индуцированная устойчивость сердца к реперфузии связана с открытием сарк K_{ATP} -каналов и блокадой МРТ-поры.

Литература / References

- Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M. et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2021;30:59–64. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.09.032.
- Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;98(1):1–9. DOI: 10.1002/ccd.29524.
- Garcia S., Schmidt C.W., Garberich R., Henry T.D., Bradley S.M., Brilakis E.S. et al. Temporal changes in patient characteristics and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction 2003–2018. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(6):1109–1117. DOI: 10.1002/ccd.28901.
- Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V. et al. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. DOI: 10.2174/1573403X18666220413121730.
- Acharya S. Predictors of outcomes in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Cardiol. Rev.* 2018;26(5):255–266. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000190.
- Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal J.L., Ariza A. et al. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(7):e13526. DOI: 10.1111/eci.13526.
- Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ. Res.* 2004;94(7):960–966. DOI: 10.1161/01.RES.0000122392.33172.09.
- Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta-opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth. Analg.* 2009;109(5):1395–1402. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b92201.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика; 1996:784. Metelitsa V.I. Handbook of Clinical Pharmacology of cardiovascular drugs. M.: Medical practice; 1996:784. (In Russ.).
- Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(6):39–44. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Permeability of the blood-brain barrier for opioid peptides. *Experimental and clinical pharmacology.* 2017;80(6):39–44. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44.
- Jiang L., Hu J., He S., Zhang L., Zhang Y. Spinal neuronal NOS signaling contributes to morphine cardioprotection in ischemia reperfusion injury in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016;358(3):450–456. DOI: 10.1124/jpet.116.234021.

Заключение

Представленные данные указывают на то, что стимуляция периферических δ_2 -ОР, локализованных в кардиомиоцитах, обеспечивает повышение толерантности сердца к реперфузии. По всей видимости, кардиопротекторный сигнал передается от δ_2 -ОР к внутриклеточным структурам (сарк K_{ATP} -каналов и МРТ-поры) при посредничестве киназ: ПКС δ , ERK1/2, PI3K, цГМФ-чувствительная протеинкиназа G (ПКГ). Возможно, что указанные киназы фосфорилируют сарк K_{ATP} -канал и МРТ-пору, что ведет к изменению их свойств.

Следует обратить внимание на то, что эта наша гипотеза нуждается в экспериментальном доказательстве. Многие вопросы остаются пока без ответа. Неясно, действительно ли дельторфин II активирует гемоксигеназу-1. Если да, то каков в этом случае сигнальный механизм? Как передается сигнал от δ_2 -ОР к ПКС δ , ERK1/2, PI3K, ПКГ? Оценка размера очага некроза при И/Р основана на определении массы миокарда, содержащей клетки с разорванной мембраной. Однако разрыв клеточной мембраны происходит не только при некрозе, но и при некроптозе, пироптозе и ферроптозе. Может ли дельторфин II ингибировать эти процессы, неизвестно.

- Lu Y., Hu J., Zhang Y., Dong C.S., Wong G.T. Remote intrathecal morphine preconditioning confers cardioprotection via spinal cord nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G pathway. *J. Surg. Res.* 2015;193(1):43–51. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.014.
- Lishmanov Yu.B., Ugdyzhkova D.S., Maslov L.N. Prevention of experimental epinephrine-induced arrhythmias with agonists of δ_1 - and δ_2 -opioid receptors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1997;124(3):873–875. DOI: 10.1007/BF02446988.
- Patel H.H., Hsu A., Moore J., Gross G.J. BW373U86, a delta opioid agonist, partially mediates delayed cardioprotection via a free radical mechanism that is independent of opioid receptor stimulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001;33(8):1455–1465. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1408.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.-M., Brown S.A. et al. Prospects of creation of cardioprotective and anti-arrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
- Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009;84(19–20):657–663. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.016.
- Peart J.N., Patel H.H., Gross G.J. Delta-opioid receptor activation mimics ischemic preconditioning in the canine heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003;42(1):78–81. DOI: 10.1097/00005344-200307000-00012.
- Fryer R.M., Wang Y., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Dependence of δ_1 -opioid receptor-induced cardioprotection on a tyrosine kinase-dependent but not a Src-dependent pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;299(2):477–482.
- Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen P.R. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;907:174302. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174302.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015;116(4):674–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
- de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidoff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis LVM, Isoldi M.C. Pre- and Post-Conditioning of the Heart: An Overview of Cardioprotective Signaling Pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/1570161119666201120160619.
- Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. The JAK/STAT pathway is essential for opioid-induced cardioprotection: JAK2 as a mediator of STAT3, Akt, and GSK-3 β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(2):H827–H834. DOI: 10.1152/ajpheart.00003.2006.
- Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W. et al. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151025. DOI: 10.1371/journal.pone.0151025.

24. Li L., Zhang H., Li T., Zhang B. Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase in morphine-induced cardioprotection. *J. Surg. Res.* 2011;169(2):179–187. DOI: 10.1016/j.jss.2009.11.007.
25. Kim J.H., Jang Y.H., Chun K.J., Kim J., Park Y.H., Kim J.S. et al. Kappa-opioid receptor activation during reperfusion limits myocardial infarction via ERK1/2 activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;60(5):351–356. DOI: 10.4097/kjae.2011.60.5.351.
26. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S. et al. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF- α induction induced by ischemia-reperfusion in rat heart. *Cytokine.* 2011;56(2):503–507. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.015.
27. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. *Pharmacology.* 2012;90(1–2):110–116. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00100.x.
28. Zhang Y., Chen Z.W., Girwin M., Wong T.M. Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005;26(5):546–550. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00100.x.
29. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R. et al. The infarct-reducing effect of the δ opioid receptor agonist deltorphin II: The molecular mechanism. *Membranes (Basel).* 2023;13(1):63. DOI: 10.3390/membranes13010063.
30. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.* 1993;40(2):89–94. DOI: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.
31. Li D.Y., Gao S.J., Sun J., Zhang L.Q., Wu J.Y., Song F.H. et al. Targeting the nitric oxide/cGMP signaling pathway to treat chronic pain. *Neural Regen Res.* 2023; 18(5):996–1003. DOI: 10.4103/1673-5374.355748.
32. Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Y., Mukhomedzyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S. et al. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2021;26(2):131–148. DOI: 10.1177/1074248420952243.
33. Wu G., Sharina I., Martin E. Soluble guanylyl cyclase: Molecular basis for ligand selectivity and action in vitro and in vivo. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:1007768. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1007768.
34. Xu J., Zhu K., Wang Y., Chen J. The dual role and mutual dependence of heme/HO-1/Bach1 axis in the carcinogenic and anti-carcinogenic intersection. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023;149(1):483–501. DOI: 10.1007/s00432-022-04447-7.
35. Castany S., Carcolé M., Leánez S., Pol O. The antinociceptive effects of a δ -opioid receptor agonist in mice with painful diabetic neuropathy: Involvement of heme oxygenase 1. *Neurosci. Lett.* 2016;614:49–54. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.059.
36. Stagni E., Bucolo C., Motterlini R., Drago F. Morphine-induced ocular hypotension is modulated by nitric oxide and carbon monoxide: role of mu3 receptors. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(1):31–35. DOI: 10.1089/jop.2009.0081.
37. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Gomez L. et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. DOI: 10.2174/1573403X14666180702152436.
38. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological preconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* 2007;81(15):1223–1227. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.08.031.
39. Rong F., Peng Z., Ye M.X., Zhang Q.Y., Zhao Y., Zhang S.M., et al. Myocardial apoptosis and infarction after ischemia/reperfusion are attenuated by κ -opioid receptor agonist. *Arch. Med. Res.* 2009;40(4):227–234. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.04.009.
40. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2008;103(5):454–463. DOI: 10.1007/s00395-008-0726-z.
41. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A., Norfleet E.A., Xu Z. Post-conditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors. *Anesthesiology.* 2008;108(2):243–250. DOI: 10.1097/01.anes.0000299437.93898.4a.
42. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J.S., Jang Y.H. et al. Morphine-induced preconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;61(1):69–74. DOI: 10.4097/kjae.2011.61.1.69.

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В. – написание первой версии рукописи. Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В., Горбунов А.С. – доработка исходного варианта статьи.

Маслов Л. Н. – составление плана статьи, редакция окончательного варианта статьи.

Попов С.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Курбатов Б.К. – сбор и анализ литературных источников.

Крылатов А.В., Килин М., Кан А. – помощь в поиске литературных источников, их структуризации по разделам.

Суфианова Г.З. – значительное участие в разработке концепции и написании раздела «Заключение».

Ласукова Т.В., Сиротина М. – подготовка статьи к публикации.

Подоксенюв Ю.К. – значительное участие в редактировании разделов статьи.

Азев В.Н. – терминологические уточнения, редакция статьи.

Хлесткина М.С. – редакционная и научная правка статьи.

Information on author contributions

Mukhomedzyanov A.V. and Naryzhnaya N.V. proposed the first version of the manuscript, together with Gorbunov A.S. contributed to the revision of the original version of the article.

Maslov L.N. – drawing up an article plan, editing the final version of the article.

Popov S.V. – approval of the final version of the article.

Kurbatov B.K. – collection and analysis of the scientific literature.

Krylatov A.V., Kilin M. and Kan A. – assistance in finding literature sources, their structuring by sections.

Sufianova G.Z. – significant participation in the development of the concept and writing the “Conclusion” section.

Lasukova T.V. and Sirotina M. – preparing an article for publication.

Podoksenov Yu.K. – significant participation in editing sections of the article.

Azev V.N. – terminological clarifications, editing of the article.

Khlestkina M.S. – editorial and scientific editing of the article.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Information about the authors

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Academician of the RAS, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Сиротина Мария Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotna_maria@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Килин Михаил, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Кан Артур, студент, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Подоксёнов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Азев Вячеслав Николаевич, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, руководитель группы химии пептидов, отдел биотехнологии, филиал ИБХ РАН, Пущино, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Хлёткина Мария Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Maria A. Sirotna, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotna_maria@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Alexander S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Mikhail Kilin, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Artur Kan, Medical Student, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Andrey V. Krylatov, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Viatcheslav N. Azev, Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Biotechnology Department, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Pushchino, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Tatyana V. Lasukova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Maria S. Khlestkina, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Alexander V. Mukhomedyanov, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Поступила 02.05.2023

Received May 2, 2023