

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20>
УДК 616.127-005.8:616.12-008.318:615.275.4(048.8)

Сигнальные механизмы кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца (обзор литературы)

А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, С.В. Попов,

А. Кан, А.Е. Граб, Н.В. Нарыжная

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

Аннотация

Внутригоспитальная смертность у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) составляет 5–8% и в последние годы не снижается. Одной из причин высокой летальности является реперфузионное повреждение сердца. Совершенно очевидно, что существует острая необходимость в разработке препаратов, способных эффективно снизить смертность при ОИМ. Такими препаратами могут стать опиоиды. Активация периферических μ 2-, δ 2-, κ 1-опиоидных рецепторов (ОР) уменьшает размер инфаркта и улучшает сократимость при реперфузии. Периферические μ 1-, δ 1-, κ 2-ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузионным повреждениям. В кардиопротекторном эффекте опиоидного посткондиционирования принимают участие PI3-киназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2), Akt-киназа, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и растворимая гуанилилциклаза (soluble guanylyl cyclase, sGC). Ингибирование GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) и JNK (c-jun NH2 amino-terminal kinase) вовлечено в опиоидное посткондиционирование, в отличие от Янус-киназы-2 (JAK2) и протеинкиназы А (РКА). Есть доказательства того, что гемоксигеназа-1 (HO-1) и NO-синтаза (NOS) также участвуют в опиоид-индуцированном посткондиционировании. Пептидные и непептидные агонисты μ 2-, δ 2-, κ 1-ОР могут стать препаратами для лечения ОИМ.

Цель обзора: анализ сигнальных механизмов кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов ОР при реперфузии сердца. Поиск литературы по данному вопросу осуществлялся в базе данных PubMed с использованием запросов по следующим ключевым словам: opioid receptors, opioid receptor agonists, cardioprotective effect of opioid receptor agonists.

Ключевые слова:	опиоиды; сердце; реперфузионное повреждение; размер инфаркта; киназы; гемоксигеназа-1; NO-синтаза.
Финансирование:	исследование проведено при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-65-10017) в рамках выполнения гос. задания № 122020300042-4 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Кан А., Граб А.Е., Нарыжная Н.В. Сигнальные механизмы кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(2):11–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and nonpeptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review)

Alexander V. Mukhomedzyanov, Leonid N. Maslov, Sergey V. Popov,
Arthur Kan, Alexander E. Grab, Natalia V. Naryzhnaya

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

Abstract

In-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) is 5% - 8% and has not decreased in recent years. One of the reasons for high mortality is reperfusion cardiac injury. It is quite obvious that there is an urgent need to develop drugs that can effectively reduce mortality in AMI. Opioids could become such drugs. The activation of peripheral μ 2-, δ 2-, κ 1-opioid receptors (ORs) reduces the size of the infarction and improves contractility in reperfusion. Peripheral μ 1-, δ 1-, κ 2-ORs is not involved in the regulation of cardiac tolerance to reperfusion injury. PI3-kinase (phosphoinositide 3-kinase), ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2), Akt-kinase, epidermal growth factor receptor (EGFR) and soluble guanylyl cyclase (sGC) are involved in the cardioprotective effect of opioid postconditioning. Inhibition of GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) and JNK (c-jun NH2 amino-terminal kinase) is involved in opioid postconditioning in contrast to Janus kinase-2 (JAK2) and protein kinase A (PKA). There is evidence that hemeoxygenase-1 (HO-1) and NO synthase (NOS) are also involved in opioid-induced postconditioning. Peptide and non-peptide μ 2-, δ 2-, κ 1-OR agonists may become drugs for the treatment of AMI. Aim is to analyze signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists during cardiac reperfusion. A literature search was carried out in the PubMed database with queries "opioid receptors", "opioid receptor agonists", "cardioprotective effect of opioid receptor agonists".

Keywords:

opioids; heart; reperfusion injury; infarct size; kinases; hemeoxygenase-1; NO-synthase.

Funding:

the study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-10017) as part of the implementation of state assignment No. 122020300042-4 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation:

Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Kan A., Grab A.E., Naryzhnaya N.V. Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and nonpeptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):11–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20>

Введение

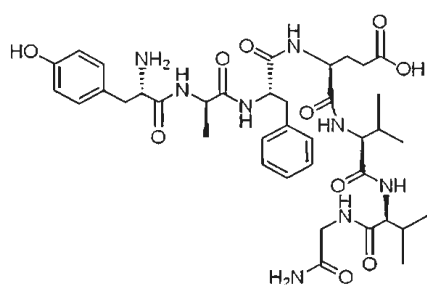
За последние 10 лет не наблюдалось существенного снижения госпитальной смертности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство обеспечивает реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии в 95% случаев [2]. Однако, несмотря на это, пациенты умирают. Основной причиной смерти является реперфузионное повреждение сердца и последующий кардиогенный шок [3]. Наиболее перспективными препаратами могут стать опиоидные пептиды, которые не пересекают гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноты, рвоты и угнетения дыхания. К подобным пептидам относится дельторфин II (рис. 1). Определенный интерес представляет непептидный агонист κ -опиоидных рецепторов (OP) ICI-199,441.

Агонисты OP могут предотвратить ишемические и реперфузионные повреждения сердца [4]. Исследовательские группы под руководством G.J. Gross, J. Pei, Z. Chen и M.G. Irwin внесли наибольший вклад в изучение роли OP

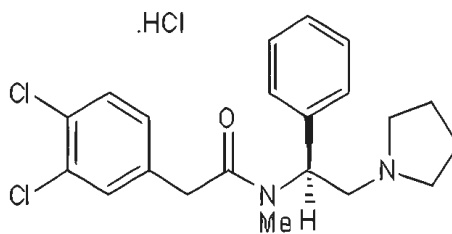
в регуляции толерантности сердца к реперфузии. Каков молекулярный механизм их кардиопротекторного действия при реперфузии? В этом обзоре мы попытались ответить на этот вопрос, используя опубликованные данные и результаты собственных исследований.

Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при реперфузии сердца

κ -Опиоидные рецепторы. В экспериментах на крысах, у которых моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было показано, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии селективного агониста κ 1-OP U50,488 (0,1 мг/кг) уменьшает соотношение зоны некроза / зоны риска (ЗН / ЗР) на 23% [5]. Стоит отметить, что введение U50,488 через 10 с после начала реперфузии не приводило к уменьшению размера инфаркта. Предварительное введение селективного антагониста κ -OP норбиналторфимина устраняло инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 *in vivo*. В исследованиях на мышах также было продемонстрировано, что инфузия U50,488 (в конечной концентрации 100 нМ) в



Дельторфин II



ICI-199,441

Рисунок 1. Структурные формулы агониста δ 2-ОР дельторфина II и агониста κ -ОР ICI-199,441

Figure 1. Structural formulas of the δ 2-OR agonist deltorphin II and the κ -OR agonist ICI-199,441

начале реперфузии уменьшала размер инфаркта на 47% [5]. Известно, что в этой концентрации U50,488 стимулирует только κ 1-ОР [5]. В экспериментах на изолированном сердце крыс, подвергавшихся локальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин), U50,488 добавляли к перфузионному раствору за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л, что приводило к ограничению размера инфаркта на 55% [6]. На модели коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (180 мин) было показано, что внутривенное введение за 5 мин до начала реперфузии U50488 в дозе 1,5 мг/кг способствовало уменьшению размера инфаркта и уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови [7]. Антагонист κ -ОР норбиналторфимин устранял кардиопротекторный эффект U50488.

В другом исследовании крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [8]. Агонист κ -ОР буторфанол (50 мкг/кг) вводили в начале реперфузии. Буторфанол уменьшил размер инфаркта на 44%. Селективный антагонист κ -ОР норбиналторфимин полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект буторфанола [8]. Кардиопротекторный эффект буторфанола при реперфузии был подтвержден и другими исследователями [9].

В своих экспериментах мы воспроизводили у крыс коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) [10, 11]. Все опиоиды вводились за 5 мин до начала реперфузии. Селективный агонист κ 1-ОР U50,488 (1 мг/кг) и агонист μ - и κ -ОР ICI 199,441 (0,1 мг/кг) уменьшали размер инфаркта на 48% [10]. Селективный антагонист κ -ОР норбиналторфимин полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект обоих опиоидов. Агонист κ -ОР U50488 в дозе 0,1 мг/кг и агонист κ -ОР ICI 199441 в дозе 0,02 мг/кг не влияли на размер инфаркта [11]. Было обнаружено, что селективный агонист κ 2-ОР GR89696 (1 мг/кг) не влиял на размер инфаркта. Энантиомер (+)-U50,488 (1 мг/кг), который обладает низким сродством к κ -ОР, не оказывал кардиопротекторного эффекта. Агонист периферических κ -ОР ICI 204448 (4 мг/кг) также не уменьшал размер инфаркта [11]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и антагонист периферических ОР налоксона метиодид полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 (1 мг/кг) в отличие от селективных антагонистов δ -ОР TIPP[ψ] и μ -ОР CTAP. Следовательно, активация периферических κ 1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии, в то время как κ 2-ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии. Инфаркт-лимитирующий эффект стимуляции κ 1-ОР при реперфузии

был подтвержден исследовательской группой под руководством профессора J. Pei [12].

μ - и δ -Опиоидные рецепторы. В экспериментах на крысах, у которых моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было показано, что внутривенное введение за 5 мин до начала реперфузии агониста μ 2-ОР эндоморфина-1 в дозе 50 мкг/кг (82 нмоль/кг) уменьшало размер инфаркта примерно на 50% и снижало уровень КФК-MB в плазме [13]. Кардиопротекторный эффект эндоморфина-1 (50 мкг/кг) при реперфузии был подтвержден S. Wu и соавт. [14], Y.P. Huang и соавт. [15], а также нашей группой. В своих исследованиях на крысах мы моделировали коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин). За 5 мин до реперфузии крысам мы вводили внутривенно либо агонист μ 2-ОР эндоморфин-1 (4500 нмоль/кг), либо агонист μ 1-ОР эндоморфин-2 (4500 нмоль/кг), либо агонист μ -ОР β -эндорфин (100 нмоль/кг) [16]. Оказалось, что ни один из агонистов μ -ОР не влиял на размер инфаркта в указанных дозах. Отсутствие эффекта наблюдалось и при использовании других агонистов μ -ОР: фентанила, DALDA, DAMGO. Кроме того, мы не обнаружили инфаркт-лимитирующий эффект у эндоморфина-2 в дозе 50 мкг/кг во время реперфузии. Следовательно, можно предположить, что активация μ 2-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии, а стимуляция μ 1-ОР не оказывает кардиопротекторного эффекта. В другом исследовании было показано, что агонисты μ -ОР (DAMGO, морфин, ремифентанил) не оказывают инфаркт-лимитирующего эффекта, если их вводить (100 нмоль/л) перед ишемией изолированного сердца крысы [17].

Инфаркт-лимитирующий эффект эндоморфина-1 исчезал при увеличении его концентрации до 4500 нмоль/кг. С чем это может быть связано? Сообщалось, что эндоморфин-1 и эндоморфин-2 при увеличении их концентрации до 30 нмоль способны активировать κ 3-ОР [18]. Возможно, κ 3-ОР играют отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к реперфузии, поэтому увеличение дозы эндоморфина-1 приводит к исчезновению его инфаркт-лимитирующего эффекта.

Следует отметить, что исчезновение или ослабление кардиопротекторного эффекта с увеличением дозы и концентрации наблюдается и у других опиоидов, например, у суфентанила [19], морфина [20] или DADLE [21]. Показано, что исчезновение кардиопротекторного эффекта DADLE является следствием активации κ -ОР [21].

Морфин ограничивал размер инфаркта в дозе 0,3 мг/кг, но этот эффект исчезал при увеличении его дозы до 3 мг/кг [20]. Инфузия ремифентанила в дозе 20 мкг/кг/мин (42 нмоль/кг/мин) во время реперфузии усугубляла реперфузионное повреждение сердца у крыс [22]. К сожалению, исследователи не измеряли уровень ремифентанила в плазме и содержание ремифентанила в ткани миокарда, поэтому неизвестно, какая концентрация ремифентанила действовала на сердце.

Известно, что активация δ 1-ОР участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте морфина при реперфузии [23]. Сообщалось, что предварительное введение селективного δ 1-ОР агониста TAN-67 (10 мг/кг) уменьшает размер инфаркта у крыс с коронароокклюзией и реперфузией [24]. Селективный антагонист δ 1-ОР BNTX устраняет инфаркт-лимитирующий эффект TAN-67. Предварительное введение (-)-TAN-67 (1 мкмоль/л) повышает толерантность изолированных кардиомиоцитов к гипоксии [25]. Этот эффект был устранен селективным антагонистом δ 1-опиоидных рецепторов BNTX [25]. Следует отметить, что TAN-67 имеет очень высокое сродство к δ -ОР ($K_i = 0,7$ нмоль) [26], поэтому неясно, почему для повышения толерантности кардиомиоцитов к ишемии / реперфузии потребовалась столь высокая концентрация и такая высокая доза TAN-67. Морфин имеет $K_i = 49$ нмоль для δ -ОР [27]; он проявляет кардиопротекторный эффект в дозе 0,3 мг/кг. Возможно, что TAN-67 оказывает инфаркт-лимитирующий эффект *in vivo* за счет активации центральных δ 1-ОР. Вероятно, что TAN-67 повышает толерантность кардиомиоцитов к ишемии, но не к реперфузии.

В своих исследованиях на крысах мы моделировали коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин). Животным за 10 мин до начала реперфузии вводили антагонисты ОР, а за 5 мин до реперфузии – агонисты ОР. Было обнаружено, что селективный агонист δ -ОР BW373U86 в дозе 1 мг/кг снижал соотношение ЗН / ЗР [28]. Селективный агонист δ 1-ОР DPDPE, который использовали в дозах 0,1 или 0,969 мг/кг соответственно, не влиял на размер инфаркта [28]. Гематоэнцефалический барьер является серьезным препятствием для проникновения большинства гидрофильных пептидов в мозг. По-видимому, DPDPE в указанных дозах способен активировать только периферические ОР. В свою очередь селективный агонист δ 2-ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) ограничивал размер инфаркта в 2 раза. Предполагаемый агонист δ -ОР p-CI-Phe-DPDPE (1 мг/кг) уменьшал размер инфаркта на 40% [28]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и антагонист периферических ОР налоксона метионид устраняли инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, как и селективный антагонист δ -ОР TIPP[ψ], селективный антагонист δ 2-ОР налтрибен [28]. При этом селективный антагонист μ -ОР СТАР, селективный антагонист δ 1-ОР BNTX и селективный антагонист κ -ОР норбинаторфимин не изменяли кардиопротекцию, индуцированную дельторфином II [28]. Кроме того, мы установили, что дельторфин II повышает толерантность изолированного сердца крысы к реперфузии и защищает изолированные кардиомиоциты крысы от реоксигенационного повреждения [28]. Цитопротекторный эффект дельторфина II был связан с активацией δ 2-ОР на кардиомиоцитах [28].

Эти результаты показали, что активация периферических δ 2-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии. Эти δ 2-ОР, по всей видимости, располагаются на кардиомиоцитах.

Таким образом, активация периферических μ 2-ОР, δ 2-ОР и κ 1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии. Периферические δ 1- и κ 2-ОР не участвуют в регуляции резистентности сердца к реперфузии. Возможно, активация κ 3-ОР усугубляет реперфузионное повреждение сердца.

Агонисты опиоидных рецепторов и сократимость сердца при реперфузии

Как уже говорилось выше, основной причиной смерти при ОИМ является кардиогенный шок [3]. Могут ли агонисты ОР предотвратить возникновение кардиогенного шока после восстановления коронарного кровотока?

В экспериментах на изолированном сердце крыс, которые подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин), было показано, что посткондиционирование морфином (0,3, 3,0 и 30 мкмоль/л) вызывало повышение давления, развиваемое левым желудочком сердца [29]. Неселективный антагонист ОР налоксон (10 мкмоль/л) и селективный антагонист κ -ОР норбинаторфимин (5 мкмоль/л) устраняли положительный инотропный эффект морфина при реперфузии. При этом селективный антагонист δ -ОР налтриндол (5 мкмоль/л) не влиял на положительный инотропный эффект морфина [29]. Следовательно, κ -ОР участвуют в индуцированном морфином улучшении сократимости миокарда после восстановления коронарного кровотока. В другом исследовании на изолированном сердце мыши, которое подвергалось глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин), было обнаружено, что селективный агонист κ 1-ОР U50,488 (1 мкмоль/л) увеличивал давление, развиваемое левым желудочком сердца, при реперфузии [5]. Селективный агонист μ 2-ОР эндаморфин-1 (50 мкг/кг) также увеличивал сократимость сердца у крыс при реперфузии [13]. Посткондиционирование, индуцированное ремифентанилом (210 нмоль/л), способствовало увеличению сердечного выброса в исследовании на изолированном сердце крысы, подвергнутой глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (80 мин) [30]. Неселективный агонист ОР оксикодон (0,3 мг/кг) вводили крысам за 5 мин до реперфузии [31]. Оксикодон уменьшал размер инфаркта и улучшал сократимость при реперфузии [31]. Селективный агонист μ 2-ОР эндаморфин-1 или селективный агонист δ 2-ОР дельторфин II добавляли в перфузионный раствор одновременно с восстановлением коронарного кровотока. Оба опиоидных пептида увеличивали давление, развиваемое левым желудочком сердца, при реперфузии.

Однако не все исследователи смогли обнаружить вызванное опиоидами улучшение сократимости при реперфузии. Так, в эксперименте на изолированном сердце крыс было показано, что использование морфина в конечной концентрации 1 мкмоль/л не улучшает сократимость сердца при реперфузии [32]. Посткондиционирование ремифентанилом (1, 5, 10 или 20 мкг/кг/мин в течение 5 мин) снижало сократимость миокарда у крыс при реперфузии [33]. Селективный агонист δ -ОР дельторфин D (1 мкмоль/л) не улучшал сократимость изолированного свиного сердца при реперфузии после гипотермической глобальной ишемии (80 мин), но снижал уровень лактата в ткани миокарда и частоту возникновения аритмий [34].

Таким образом, эти данные показывают, что активация μ 2-ОР, δ 2-ОР и κ 1-ОР улучшает сократимость миокарда после восстановления коронарной перфузии.

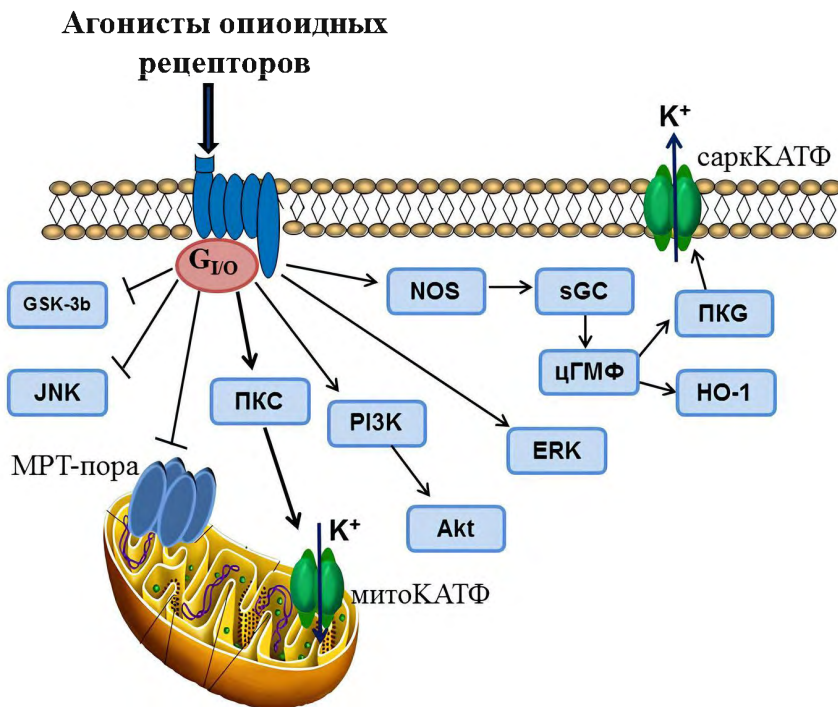


Рисунок 2. Гипотетическая схема внутриклеточного механизма кардиопротекторного эффекта агонистов опиоидных рецепторов. Примечание: Akt – Akt-киназа, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3 β – glycogen synthase kinase-3 β , HO-1 – гемоксигеназа-1, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-синтаза, PI3K – фосфоинозитол-3-киназа, sGC – растворимая гуанилатциклаза, PKC – протеинкиназа C, PKG – протеинкиназа G, митокАТФ – митохондриальные КАТФ-каналы, MPT-пора – mitochondrial permeability transition pore, саркАТФ – сарколеммальные КАТФ-каналы, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 2. Hypothetical scheme of the intracellular mechanism of the cardioprotective effect of opioid receptor agonists

Note: Akt – Akt-kinase, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3 β – glycogen synthase kinase-3 β , HO-1 – heme oxygenase-1, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-synthase, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, sGC – soluble guanylyl cyclase, PKC – protein kinase C, PKG – protein kinase G, mitoKATP – mitochondrial KATP channels, MPT-pore – mitochondrial permeability transition pore, sarcoKATP – sarcolemmal KATP channels, cGMP – cyclic guanosine monophosphate.

Роль киназ в кардиопротекторном эффекте опиоидов

Киназы играют важную роль во внутриклеточной передаче сигналов между рецепторами, сопряженными с G-белками, и внутриклеточными структурами [35]. Они же принимают участие в кардиопротекторном действии опиоидов при реперфузии (рис. 2).

Инъекция селективного агониста δ -ОР BW373U86 за 5 мин до реперфузии уменьшила размер инфаркта у крыс с окклюзией коронарной артерии (ОКА) и реперфузией [36]. Эффект BW373U86 был устранен при применении селективного ингибитора PI3-киназы (PI3K, phosphoinositide 3-kinase) вортманнина. Инфаркт-лимитирующий эффект селективного агониста κ 1-ОР U50,488 при реперфузии сердца крысы *in vivo* также устранялся предварительным введением вортманнина [7]. Кардиопротекторный эффект селективного агониста δ 2-ОР дельторфина II при реперфузии не проявлялся при использовании вортманнина [37, 38]. Таким образом, PI3K участвует в кардиопротекторном действии агонистов κ 1-ОР и δ 2-ОР при реперфузии (таблица).

Инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ -ОР DADLE при реперфузии изолированного сердца кролика сопровождался фосфорилированием (активацией) ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2) и Akt-киназы [39]. Ингибитор MEK1/2 (mitogen-activated protein kinase 1/2) и ERK1/2 PD98059 устранял кардиопротекторный эффект U50,488, который индуцировал фосфорилирование ERK1/2 и Akt [6]. В экспериментах на изолированном сердце крысы, подвергнутом региональной ишемии и реперфузии, посткондиционирование опиоидом ремифентанилом увеличивало фосфорилирование ERK1/2 [30]. Известно, что морфин способен повышать толерантность изолированного сердца к реперфузии и вызывать фосфорилирование ERK1/2 [40]. Этот эффект устранялся введением ингибитора PD98059. Кардиопротекторный эффект опиоида суфентанила также опосредован стимуляцией ERK1/2 [41]. В своих исследованиях мы обнаружили, что ERK1/2 участвует в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта пептидного агониста δ 2-ОР дельторфина II [28, 37, 38]. Следовательно, ERK1/2 участвует в посткондиционировании, вызванном опиоидами.

Показано, что ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) AG1478 устранял кардиопротекторный эффект DADLE при реперфузии. Исследователи предположили, что DADLE защищает сердце от реперфузии посредством трансактивации EGFR [39]. В другом исследовании морфин защищал культуру кардиомиоцитов H9c2 от реоксигенационного повреждения посредством активации EGFR [42]. Следовательно, EGFR может участвовать в опиоидном посткондиционировании.

В 2007 г. были опубликованы косвенные доказательства участия GSK3 β (glycogen synthase kinase-3 β) в кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии [35]. Посткондиционирование суфентанилом сопровождается фосфорилированием (инактивацией) GSK3 β [43]. Использование ремифентанила при гипоксии / реоксигенации клеток H9c2 способствует фосфорилированию GSK3 β [44]. Следует отметить, что фосфорилирование GSK3 β повышает толерантность сердца к ишемии / реперфузии [45]. Таким образом, инактивация GSK3 β может участвовать в опиоидном посткондиционировании.

В экспериментах на крысах было показано, что хелеритрин (ингибитор протеинкиназы C (PKC)) и роттлерин (селективный ингибитор PKC δ) полностью устранили инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ 2-ОР дельторфина II [37]. Кроме того, было обнаружено, что ϵ V1-2, селективный ингибитор PKC ϵ устранял кардиопротекторный эффект морфина на изолированном сердце крысы [28]. Следовательно, стимуляция δ 2-ОР повышает толе-

Таблица. Сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего действия агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии
Table. Signaling mechanism of infarct-limiting effect of opioid receptor agonists in reperfusion

Опиоид	Животное/ клетки	Фермент	Модель	Эффект	Ссылка
Агонист δ -OP BW373U86	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[7]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[8]
Агонист δ 2-OP дельторфин II	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ -OP DADLE	Кролики	ERK1/2	ИС	Активация	[11]
Агонист δ -OP DADLE	Крысы	Akt	ОКА/Р	Активация	[11]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[12]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	Akt	ИС	Активация	[12]
Агонист μ -OP ре-мифентанил	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[13]
Агонист OP мор-фин	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[14]
Агонист OP су-фентанил	Крысы	ERK1/2	ОКА/Р	Активация	[15]
Агонист δ 2-OP дельторфин II	Крысы	ERK1/2	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ -OP DADLE	Кролики	EGFR	ИС	Активация	[11]
Агонист OP мор-фин	PKC ϵ H9c2	EGFR	Г/Р	Активация	[17]
Агонист δ -OP BW373U86	Крысы	GSK3 β	ОКА/Р	Ингибирование	[7]
Агонист OP су-фентанил	Крысы	GSK3 β	ОКА/Р	Ингибирование	[18]
Агонист μ -OP ре-мифентанил	H9c2	GSK3 β	Г/Р	Ингибирование	[19]
Агонист OP мор-фин	Крысы	PKC ϵ	ИС	Активация	[14]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	PKC δ	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист OP мор-фин	Крысы	JNK	ИС	Ингибирование	[14]
Агонист κ -OP бу-тарфенол	Крысы	JNK	ОКА/Р	Ингибирование	[22]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	AMPK	ОКА/Р	Активация	[23]
Агонист κ 1-OP U50,488	H9c2	AMPK	Г/Р	Активация	[24]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	AMPK	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	cGC	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	cAMP	ОКА/Р	Увеличение	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	PKA	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	cAMP	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	JAK2	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ -OP SNC-121	Крысы	АФК	ОКА/Р	Увеличение	[25]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	АФК	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ 1-OP дельторфин II	Крысы	NOS	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	NOS	ОКА/Р	Активация	[8]
Агонист OP мор-фин	Трабекулы человека	NOS	Г/Р	Активация	[27]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	NOS	ОКА/Р	Активация	[23]
Агонист κ 1-OP U50,488	Крысы	HO-1	ОКА/Р	Активация	[28]

Примечание: Akt – Akt-киназа, AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3 β – glycogen synthase kinase-3 β , HO-1 – гемоксигеназа-1, JAK2 – янус-киназа 2, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-синтаза, PI3K – фосфоинозитол-3-киназа, PKA – протеинкиназа А, PKC – протеинкиназа С, sGC – растворимая гуанилатциклаза, АФК – активные формы кислорода, Г/Р – гипоксия /реоксигенация, ИС – изолированное сердце, ОКА/Р – окклюзия коронарной артерии / реперфузия.

рантность сердца к реперфузии посредством активации PKC δ . Кроме того, PKC ϵ участвует в кардиопротекторном эффекте морфина.

В экспериментах на изолированном сердце крысы изучалась роль c-jun NH2-терминальной киназы (c-jun NH2 amino-terminal kinase, JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 в посткондиционировании морфином при ишемии / реперфузии [46]. Следует отметить, что JNK играет отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к ишемии / реперфузии, сопровождающихся увеличением фосфорилирования JNK и p38 [45]. Посткондиционирование морфином уменьшало активацию (фосфорилирование) JNK и p38 [46]. В исследовании на крысах

с ОКА (30 мин) и реперфузией (6 ч) буторфанол, агонист κ -OP, способствовал уменьшению размера инфаркта и фосфорилированию p38 и JNK [9]. Эти данные показали, что ингибирование JNK может участвовать в опиоидном посткондиционировании путем стимуляции κ -OP.

Известно, что стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) способствует повышению толерантности сердца к ишемии / реперфузии [45]. Агонист κ 1-OP U50,488 повышает толерантность сердца к реперфузии за счет стимулирования фосфорилирования AMPK [12]. Compound C, ингибитор AMPK, блокировал эффект U50,488 [12]. В экспериментах на культуре клеток H9c2, подвергнутых реоксигенации гипоксии, U50,488 вызывал

фосфорилирование AMPK, которое устранялось добавлением в среду инкубации compound C [12]. Вместе с тем нами было показано, что AMPK не участвует в посткондиционировании сердца дельторфином II [37]. Таким образом, AMPK участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте стимуляции κ 1-ОР, но не задействована в кардиопротекторном эффекте стимуляции δ 2-ОР.

Активируемая цАМФ протеинкиназа А (РКА) участвует в кардиопротекторном эффекте прекодиционирования [45]. Было обнаружено, что ингибитор РКА Н-89 не влияет на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [28, 37]. Стоит отметить, что дельторфин II не оказывал влияния на уровень цАМФ в области риска (зона ишемии / реперфузии) при возобновлении коронарного кровотока в миокарде после коронароокклюзии [28, 37]. Янус-киназа 2 (Janus kinase 2, JAK2) участвует в кардиопротекторном эффекте как пре-, так и посткондиционирования [43]. AG490 (ингибитор JAK2) не устранял кардиопротекторный эффект дельторфина II при реперфузии [28, 37].

Подводя итог, можно заключить, что активация PI3K, Akt, ERK1/2, PKC, EGFR участвует в опиоидном посткондиционировании. AMPK принимает участие в кардиопротекторном эффекте стимуляции κ 1-ОР. Имеются данные, что ингибирование JNK и GSK3 β задействовано в опиоидном посткондиционировании. Возможно, что JAK2 и РКА не участвуют в опиоидном посткондиционировании.

Растворимая гуанилилциклаза

Активируемая цГМФ протеинкиназа G (PKG) и чувствительная к NO растворимая гуанилатциклаза (soluble guanylyl cyclase, sGC) участвуют в кардиопротекторном эффекте как пре-, так и посткондиционирования [45]. Посткондиционирование дельторфином II вызывало увеличение содержания цГМФ в зоне риска у крыс с ОКА (45 мин) и реперфузией (120 мин) [7]. ODQ, ингибитор sGC, устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [28, 37]. Эти результаты показывают, что sGC, цГМФ и, вероятно, PKG участвуют в посткондиционировании миокарда дельторфином II.

Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Обнаружено, что морфин, в концентрации 100 нмоль/л, индуцирует выработку АФК в клетках H9c2 [28]. Могут ли эти АФК защитить сердце от реперфузионного повреждения? В экспериментах на крысах с моделированием коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) использовали агонист δ -ОР SNC-121 (10 мг/кг), который вводили за 5 мин до начала реперфузии. Он уменьшал размер инфаркта; этот эффект устранялся предварительным введением 2-меркаптопропионилглицина (2-МППГ), который является «ловушкой» АФК [47]. Посткондиционирование миокарда дельторфином II уменьшало размер инфаркта, а введение 2-МППГ не влияло на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Следует отметить, что кардиопротекторный эффект SNC-121 может быть независим от стимуляции опиоидных рецепторов [48].

Таким образом, роль АФК в кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии остается недостаточно изученной.

Роль NO-синтазы в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Показано, что NO-синтаза (NOS) участвует в отсро-

ченном прекодиционировании [45]. Обнаружено, что L-NAME, ингибитор NOS, устраняет инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 при реперфузии сердца [7]. В экспериментах на трабекулах правого предсердия человека, подвергавшихся воздействию ишемии / реперфузии, введение морфина уменьшало повреждение трабекул при реоксигенации. Данный эффект отсутствовал при использовании ингибитора NOS L-NAME [49]. U50,488 повышал толерантность сердца к реперфузии у крыс с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (120 мин) [12]. L-NAME устранял этот эффект U50,488 [12]. В своих экспериментах мы показали, что NOS не участвует в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II [37, 38].

Таким образом, NOS участвует в κ 1-ОР-опосредованном посткондиционировании, но не участвовал в δ 2-ОР-опосредованном посткондиционировании.

Роль гемоксигеназы-1 в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Известно, что гемоксигеназа-1 (HO-1) участвует в регуляции толерантности сердца к ишемии / реперфузии [45]. Ингибитор HO-1 цинк-протопорфирин-IX устранял инфаркт-редуцирующий эффект посткондиционирования агонистом κ 1-ОР U50,488 у крыс с ОКА (30 мин) и реперфузией [50]. Следует отметить, что CO $\cdot$, синтезируемый HO-1, может активировать sGC как и NO $\cdot$. Как упоминалось выше, ингибитор NOS L-NAME не влиял на посткондиционирование, вызванное введением дельторфина II [37, 38]. Однако дельторфин II вызывал повышение уровня цГМФ в миокарде и активировал sGC [37]. Мы предполагаем, что HO-1 и CO $\cdot$ участвуют в посткондиционировании сердца дельторфином II и в кардиопротекторном эффекте стимуляции κ 1-ОР.

Заключение

Установлено, что активация периферических μ 2-, δ 2- и κ 1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузионному повреждению и уменьшает размер инфаркта после восстановления коронарного кровотока. По всей видимости, эти ОР локализируются в кардиомиоцитах, поскольку кардиопротекция воспроизводима на изолированном сердце и изолированных кардиомиоцитах. Активация периферических μ 1-, δ 1- и κ 2-ОР не влияла на толерантность сердца к реперфузионному повреждению. Стимуляция μ 2-ОР, δ 2-ОР и κ 1-ОР улучшает сократимость при реперфузии. Активация PI3K, ERK1/2, EGFR, PKC, sGC и ингибирование JNK и GSK3 β участвуют в опиоидном посткондиционировании. JAK2 и РКА не принимают участия в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов. Роль AMPK в опиоидной кардиопротекции, а также роль АФК в сигнальном механизме кардиопротективного эффекта опиоидов при реперфузии требуют дальнейшего изучения. NOS участвует в κ 1-ОР-, но не в δ 2-ОР-опосредованном посткондиционировании. HO-1 вовлечена в кардиопротективный эффект стимуляции κ 1-ОР.

Таким образом, опиоиды могут стать лекарственными средствами для лечения ОИМ. Наиболее перспективными препаратами могут являться опиоидные пептиды, которые не пересекают гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноты, рвоты и угнетения дыхания.

Литература / References

1. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khaliq F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a third world country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1Pt B):102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>
2. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey159>
3. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):45–51. Panteliev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51>
4. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and anti-arrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. <https://doi.org/10.1002/med.21395>
5. 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. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0726-z>
6. 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. <https://doi.org/10.4097/kjae.2011.60.5.351>
7. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S. et al. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF-alpha induction induced by ischemia-reperfusion in rat heart. *Cytokine.* 2011;56(2):503–507. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.07.015>
8. Wu Y., Wan J., Zhen W.Z., Chen L.F., Zhan J., Ke J.J. et al. The effect of butorphanol preconditioning on myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;18(3):308–312. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt516>
9. Huang L.H., Li J., Gu J.P., Qu M.X., Yu J., Wang Z.Y. Butorphanol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis in mice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(6):1819–1824. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201803.14601>
10. Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Y., Maslov L.N. Comparative Analysis of infarct size limiting activity of kappa-opioid receptor agonists in vivo reperfusion heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):594–597. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05113-7>
11. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Y., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Rajendra Prasad N. et al. Activation of peripheral opioid kappa1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol. Res.* 2021;523–531. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934646>
12. Tian X., Zhou Y., Wang Y., Zhang S., Feng J., Wang X. et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis are attenuated on kappa-opioid receptor activation through AMPK/GSK-3beta pathway after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;73(2):70–81. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000635>
13. Zhang W.P., Zong Q.F., Gao Q., Yu Y., Gu X.Y., Wang Y. et al. Effects of endomorphin-1 postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury and myocardial cell apoptosis in a rat model. *Mol. Med. Rep.* 2016;14(4):3992–3998. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5695>
14. Wu S., Zhang L., Fan H., Huang Y., Zong Q., Gao Q. et al. PI3K/Akt signaling pathway mediates the protective effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2021;41(6):870–875. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.06.09>
15. Huang Y.P., Yang T.H., Jin Z.Y., Wang Y., Ye H.W., Gao Q. et al. Role of mitochondrial permeability transition pore in mediating the effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2018;38(5):547–553. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.07>
16. Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Tsubulnikov S.Y., Pei J.M. Endomorphins and beta-endorphin do not affect heart tolerance to the pathogenic effect of reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3535-7>
17. He S.F., Jin S.Y., Yang W., Pan Y.L., Huang J., Zhang S.J. et al. Cardiac mu-opioid receptor contributes to opioid-induced cardioprotection in chronic heart failure. *Bull. J. Anaesth.* 2018;121(1):26–37. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.110>
18. Goldberg I.E., Rossi G.C., Letchworth S.R., Mathis J.P., Ryan-Moro J., Leventhal L. et al. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998;286(2):1007–1013. PMID: 9694962.
19. Wu Y., Gu E.W., Zhu Y., Zhang L., Liu X.Q., Fang W.P. Sufentanil limits the myocardial infarct size by preservation of the phosphorylated connexin 43. *Int. Immunopharmacol.* 2012;13(3):341–346. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.04.009>
20. Lei Y., Li X.X., Guo Z. Impact of timing of morphine treatment on infarct size in experimental animal model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;928:175094. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175094>
21. Aitchison K.A., Baxter G.F., Moneeb Awan M., Smith R.M., Yellon D.M. et al. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 2000;95(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s003950050001>
22. Zhu Y., Chi J., Cai S., Liu S., Yuan J., Xu H. et al. High-dose remifentanyl exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury through activation of calcium-sensing receptor-mediated pyroptosis. *Int. J. Med. Sci.* 2023;20(12):1570–1583. <https://doi.org/10.7150/ijms.83207>
23. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H. et al. Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;61(1):69. <https://doi.org/10.4097/kjae.2011.61.1.69>
24. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a delta 1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 1998;274(3):H909–H914. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.3.H909>
25. Huh J., Gross G.J., Nagase H., Liang B.T. Protection of cardiac myocytes via delta 1 -opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K ATP channels. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2001;280(1):H377–H383. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H377>
26. Gross G. Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003;35(7):709–718. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(03\)00135-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00135-4)
27. Roques B., Gacel G., Dauge V., Baamonde A., Calenco G., Turcaud S. et al. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 1990;20(5):369–387. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(05\)80205-9](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80205-9)
28. Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Maslov L.N., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S. et al. delta-opioid receptor as a molecular target for increasing cardiac resistance to reperfusion in drug development. *Biomedicines.* 2023;11(7):1887. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071887>
29. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J. Surg. Res.* 2008;145(2):287–294. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.07.020>
30. Ha J.Y., Lee Y.C., Park S.J., Jang Y.H., Kim J.H. Remifentanyl post-conditioning has cross talk with adenosine receptors in the ischemic-reperfused rat heart. *J. Surg. Res.* 2015;195(1):37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.01.010>
31. Zhao S., Zhang C., Pi Z., Li R., Han P., Guo L. Oxycodone protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion-induced apoptosis via PI3K/Akt pathway. *Pharmazie.* 2020;75(9):430–435. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0497>
32. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C. et al. Morphine administration at reperfusion fails to improve postischemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009;26(7):572–581. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832a225a>
33. Wong G.T.C., Li R., Jiang L.L., Irwin M.G. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010;54(4):510–518. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02145.x>
34. Seewald M., Coles J.A., Sigg D.C., Iaizzo P.A. Featured article: Pharmacological postconditioning with delta opioid attenuates myocardial reperfusion injury in isolated porcine hearts. *Exp. Biol. Med.* 2017;242(9):986–995. <https://doi.org/10.1177/1535370216684041>
35. Wang J., Gareri C., Rockman H.A. G-protein-coupled receptors in heart disease. *Circ. Res.* 2018; 123(6):716–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311403>
36. Gross G.J., Auchampach J.A. Reperfusion injury: does it exist? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007;42(1):12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2006.09.009>
37. 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 delta2 opioid receptor agonist deltorphin II: The molecular mechanism.

- Membranes* (Basel). 2023;13(1):63. <https://doi.org/10.3390/membranes13010063>
38. Mukhomedyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Diez E.R., Azev V.N. Role of PI3K, ERK1/2, and JAK2 kinases in the cardioprotective effect of deltorphin II during cardiac reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(1):17–19. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05801-6>
 39. Förster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. The delta-opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(3):H1604–H16048. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00418.2007>
 40. Chen Z., Spahn D.R., Zhang X., Liu Y., Chu H., Liu Z. Morphine post-conditioning protects against reperfusion injury: the role of protein kinase C-epsilon, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and mitochondrial permeability transition pores. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(5):1930–1940. <https://doi.org/10.1159/000447890>
 41. Tao H., Nuo M., Min S. Sufentanil protects the rat myocardium against ischemia-reperfusion injury via activation of the ERK1/2 pathway. *Cytotechnology.* 2018;70(1):169–176. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0127-y>
 42. Xu J., Bian X., Zhao H., Sun Y., Tian Y., Li X. et al. Morphine prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial mitochondrial damage by activating delta-opioid receptor/EGFR/ROS pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022;36(5):841–857. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07215-w>
 43. Chen Q.L., Gu E.W., Zhang L., Cao Y.Y., Zhu Y., Fang W.P. Diabetes mellitus abrogates the cardioprotection of sufentanil against ischaemia/reperfusion injury by altering glycogen synthase kinase-3beta. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013;57(2):236–242. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02748.x>
 44. Chen M., Liu Q., Chen L., Zhang L., Cheng X., Gu E. HDAC3 mediates cardioprotection of remifentanyl postconditioning by targeting GSK-3β in H9c2 cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation injury. *Shock.* 2018;50(2):240–247. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001008>
 45. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015;116(4):674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
 46. Chen Z., Zhang X., Liu Y., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury via inhibiting JNK/p38 MAPK and mitochondrial permeability transition pores signaling pathways. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(1):61–70. <https://doi.org/10.1159/000445605>
 47. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological post-conditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* 2007;81(15):1223–1227. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.031>
 48. Patel H.H., Hsu A., Gross G.J. Delayed cardioprotection is mediated via a non-peptide δ opioid agonist, SNC-121, independent of opioid receptor stimulation. *Basic Res. Cardiol.* 2004;99(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s00395-003-0438-3>
 49. Kunecki M., Roleder T., Biernat J., Kukla P., Tomkiewicz-Pająk L., Deja M.A. et al. Opioidergic conditioning of the human heart muscle in nitric oxide-dependent mechanism. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(8):1069–1073. <https://doi.org/10.17219/acem/70192>
 50. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y. et al. Kappa-opioid agonist U50,488H-mediated protection against heart failure following myocardial ischemia/reperfusion: Dual roles of heme oxygenase-1. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(6):2158–2172. <https://doi.org/10.1159/000447911>

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Нарыжная Н.В. – формирование концепции и дизайна публикации, сбор, анализ и структурирование данных, обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кан А., Граб А.Е. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Naryzhnaya N.V. – manuscript concept and design, data collection, analysis, and structuring, manuscript justification, and review of key intellectual aspects, final approval of the manuscript for publication.

Kan A., Grab A.E. – literature review, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, manuscript preparation, and submission.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

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

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

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

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

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Information about the authors

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

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

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

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

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

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.



Граб Александр Евгеньевич, аспирант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0009-0005-7528-3476>.

E-mail: aliekssandr.grab.2000@mail.ru.

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

E-mail: natalynar@yandex.ru.



Мухомедзянов Александр Валерьевич,

e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alexander E. Grab, Graduate Student, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0005-7528-3476>.

E-mail: aliekssandr.grab.2000@mail.ru.

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

E-mail: natalynar@yandex.ru.



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

Поступила 11.10.2024;
Рецензия получена 04.02.2025;
принята к публикации 19.03.2025.

Received 11.10.2024;
review received 04.02.2025;
accepted for publication 19.03.2025.