

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЛЬТОРФИНА-II ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ДИЕТОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У СТАРЫХ КРЫС

Нарыжная Н.В.¹,
Мухомедзянов А.В.¹,
Курбатов Б.К.¹,
Сиротина М.А.¹,
Килин М.¹,
Азев В.Н.²,
Маслов Л.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

² Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (142290, г. Пущино, просп. Науки, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Нарыжная Наталья Владимировна,
e-mail: natalynar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Разработка новых фармакологических агентов для защиты миокарда при реперфузионном повреждении является актуальной задачей современной физиологии и фармакологии.

Целью настоящего исследования явилось выявление потенциальной возможности защиты миокарда от реперфузионного повреждения при помощи введения агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II перед началом реперфузии у старых крыс при индуцированном диетой метаболическом синдроме.

Методы. Исследование выполнено на крысах Вистар в возрасте до начала эксперимента 60 дней (молодые крысы) и 450 дней (старые крысы). Метаболический синдром (МетС) моделировали в течение 84 дней высокоуглеводной высокожировой диетой (16 % белков, 21 % жиров, 46 % углеводов) с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы. Инфаркт миокарда воспроизводили 45-минутной коронароокклюзией с последующей 120-минутной реперфузией, определяли размер области некротизированного миокарда относительно размера зоны гипоперфузии. Агонист дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфин-II вводили однократно внутривенно за 5 минут до окончания ишемии.

Результаты. Обнаружено, что моделирование коронароокклюзии и последующей реперфузии как в группе молодых, так и у старых крыс приводило к формированию инфаркта (некроза) миокарда, размер которого составлял 45 % от размера зоны риска. Применение дельторфина-II у старых крыс приводило к ограничению размера инфаркта до 27 %, то есть в 1,7 раза. Применение дельторфина-II у старых крыс с МетС способствовало снижению размера инфаркта до 30 % от размера зоны риска (в 1,5 раза).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о кардиопротекторной эффективности агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II при старении и метаболическом синдроме у крыс. Эти данные могут служить основанием для проведения доклинических исследований дельторфина-II в качестве препарата для лечения острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: миокард, реперфузия, метаболический синдром, возраст, опиоидные рецепторы

Для цитирования: Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Килин М., Азев В.Н., Маслов Л.Н. Инфаркт-лимитирующая эффективность дельторфина-II при индуцированном диетой метаболическом синдроме у старых крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 281-289. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29

Статья получена: 01.07.2022

Статья принята: 23.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

THE INFARCT-LIMITING EFFICACY OF DELTORPHIN-II IN OLD RATS WITH DIET-INDUCED METABOLIC SYNDROME

Naryzhnaya N.V.¹,
Mukhomedzyanov A.V.¹,
Kurbatov B.K.¹,
Sirotnina M.A.¹,
Kilin M.¹,
Azev V.N.²,
Maslov L.N.¹

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

² The Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov
Institute of Bioorganic Chemistry
(Nauki ave. 6, Pushchino 142290,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V Naryzhnaya,
e-mail: natalynar@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The discovery of new pharmacological agents for myocardial protection during reperfusion injury is an urgent goal of modern physiology and pharmacology.

The aim of the study. To identify the potential for protecting the myocardium from reperfusion injury by administering the delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II prior to reperfusion in old rats with diet-induced metabolic syndrome.

Materials and methods. The study was performed on Wistar rats aged 60 days (young rats) and 450 days (old rats) before the onset of a study. Metabolic syndrome (MetS) was modeled for 84 days with a high-carbohydrate high-fat diet (16 % protein, 21 % fat, 46 % carbohydrate) with the replacement of drinking water with 20 % fructose solution. Myocardial infarction was performed by 45-min coronary occlusion followed by 120-min reperfusion; the size of the area of the necrotic myocardium was determined relative to the size of the hypoperfusion zone. The delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II was administered once intravenously 5 minutes before the end of ischemia.

Results. It was found that coronary occlusion and subsequent reperfusion both in groups of young and old rats led to the formation of myocardial infarction (necrosis), the size of which was 45 % of the size of the risk zone. Administration of deltorphin-II in old rats led to a limitation of infarct size to 30 % of the size of the risk zone, i. e. 1.7-fold. The use of deltorphin-II in old rats with MetS contributed to a decrease in infarct size to 27 % of the size of the risk zone (1.5 times). The obtained results demonstrate the cardioprotective efficacy of the delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II in aging and metabolic syndrome in rats.

Conclusions. These data may serve as a basis for conducting preclinical studies of deltorphin-II as a drug for treatment of acute myocardial infarction.

Key words: myocardium, reperfusion, metabolic syndrome, age, opioid receptors

Received: 01.07.2022
Accepted: 23.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Sirotnina M.A., Kilin M., Azev V.N., Maslov L.N. The infarct-limiting efficacy of deltorphin-II in old rats with diet-induced metabolic syndrome. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 281-289. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость острым инфарктом миокарда и смертность от него не снижаются в последнее десятилетие, несмотря на всё более широкое применение современных интервенционных и консервативных методов лечения [1]. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца, его эффективная терапия до сих пор не разработана. Известные кардиопротекторные агенты – антагонисты бета-адренорецепторов (пропранолол) или кальциевых каналов (верапамил) – обладают выраженным отрицательным инотропным и хронотропным эффектом, что может усугубить сократительную дисфункцию миокарда при ишемии-реперфузии. Для применения в клинической практике необходима разработка новых фармакологических агентов, которые уменьшают размер инфаркта, но не оказывают существенного эффекта на артериальное давление и сократимость сердца при реперфузии. Такими соединениями, по нашему мнению, могут быть синтетические опиоидные пептиды, в частности агонист $\delta 2$ -опиоидных рецепторов (ОР) дельторфин-II, который показывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при введении в начале реперфузии и не оказывает влияния на артериальное давление и сократимость миокарда у крыс [2].

Однако важной проблемой трансляции результатов экспериментальных исследований в клиническую практику является наличие у пациентов ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, которые в совокупности принято называть метаболическим синдромом (МетС). МетС и его клинические проявления являются проблемой современной кардиологии и эндокринологии, поскольку МС сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [6, 7]. Эти факторы риска по отдельности и вместе могут значительно увеличить распространённость диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [8]. До настоящего времени не исследована эффективность кардиопротекторного действия опиоидов при наличии МетС.

Вторым, не менее значимым фактором, приводящим к росту заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, является старение, которое снижает толерантность пациентов к ишемии, оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [9]. У пожилых пациентов формируются структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые имеют прямую связь с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Нельзя исключать и потенцирующий эффект возраста и МетС, как это показано нами ранее в отношении сосудистого старения [11]. Таким образом, при оценке эффективности кардиопротекторных средств фактор возраста должен учитываться в совокупности с наличием метаболического синдрома.

Целью настоящей работы явилось выявление потенциальной возможности защиты миокарда от реперфузионного повреждения при помощи введения агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II перед началом реперфузии у старых крыс при индуцированном диетой метаболическом синдроме.

МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на самцах крыс линии Вистар в возрасте 60 дней, вес которых в начале исследования составлял 350–400 г (молодые крысы), и в возрасте 450 дней весом 400–500 г до начала эксперимента (старые крысы).

Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 201 от 30.07.2020).

Экспериментальные группы распределялись следующим образом:

1-я группа ($n = 12$) – молодые крысы в возрасте 150 дней на момент окончания исследования (стандартный рацион);

2-я группа ($n = 10$) – интактные крысы 540-дневного возраста на момент окончания исследования (стандартный рацион);

3-я группа ($n = 11$) – крысы в возрасте 550 дней после окончания 90-дневной высокоуглеводной высокожировой диеты (ВУВЖД);

4-я группа ($n = 10$) – крысы в возрасте 550 дней, которые получали дельторфин-II перед началом реперфузии;

5-я группа ($n = 9$) – крысы в возрасте 550 дней после окончания 90-дневной ВУВЖД, которые получали дельторфин-II перед началом реперфузии.

Диета с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (высокоуглеводная высокожировая диета (ВУВЖД), 90 дней) включала 16 % белков, 21 % жиров, 46 % углеводов, в том числе 17 % фруктозы, 0,125 % холестерина, 0,5 % холиевой кислоты [11]. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам контрольной группы давали стандартный корм для грызунов (белки – 24 %, жиры – 6 %, углеводы – 44 %) и чистую воду *ad libitum*. После окончания кормления ВУВЖД животных содержали в течение 1 недели на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент увеличения объёма крови и артериального давления из-за потребления фруктозы. Измерение давления проводили за 1 сутки до моделирования коронароокклюзии неинвазивным методом объёмной плетизмографии на хвосте прибором MP35 с приставкой для измерения давления NIBP200A (Biopac System Inc., США).

Животных наркотизировали хлоралозой (60 мг/кг внутрибрюшинно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции лёгких SAR-830/P (CWE Inc., США). Моделировали острую 45-минутную коронароокклюзию с последующей 2-часовой реперфузией [2]. Для этого прово-

дили торакотомию на уровне 2–3-х рёбер и перевязывали левую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже её выхода из аорты. За 5 минут до начала реперфузии крысы 4-й и 5-й групп получали дельторфин-II внутривенно в дозе 0,12 мг/кг [2].

После окончания реперфузии из наружной сонной артерии забирали образцы крови, центрифугировали при 3000 об./мин, сыворотку крови отбирали и хранили при -70°C . Миокард извлекали, промывали через аорту физиологическим раствором. Для выявления зоны риска лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь затягивали и в аорту вводили 5%-й раствор перманганата калия. Левый желудочек рассекали на срезы толщиной 1 мм параллельно оси сердца, которые окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия 30 минут при 37°C . Срезы фиксировали 1 сутки в 10%-м растворе нейтрального формалина, сканировали (Scanjet G2710), размер зоны некроза и зоны риска (гипоперфузии) определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика). Величину инфаркта выражали в процентах от размера зоны риска.

В сыворотке крови определяли глюкозу, триацилглицериды и холестерин ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов В-8054, В-8322 и В-8069 («Вектор-бест», Россия), инсулин – методом ELISA (CEA448Ra, Cloud-Clone Corp., KHP). Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали следующим образом:

$$(\text{сывороточный инсулин} \times \text{сывороточная глюкоза}) / 22,5.$$

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка и проверку на гомогенность дисперсий с использованием критерия Левене. Данные, имеющие соответствие нормальному распределению, представлены в виде среднего \pm стандартной ошибки среднего – $M \pm SEM$, в противном случае – в виде медианы и квартилей – $Me (Q25; Q75)$. При распределении величин, соответствующем нормальному, и соблюдении условия гомогенности дисперсий множественное сравнение проводили ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Тьюки. При отсутствии нормального распределения или гомогенности дисперсий в группах при сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллеса с последующим применением апостериорного критерия Данна. Пороговое значение достигнутого уровня статистической значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокоуглеводная диета с высоким содержанием жиров (ВУВЖД) в течение 90 дней не приводила к ста-

тистически значимому увеличению массы тела у старых крыс, однако способствовала увеличению массы брюшного жира (табл. 1). ВУВЖД не приводила к увеличению массы миокарда, печени или почек относительного соответствующего возрастного контроля (табл. 1, 2).

Артериальное давление у молодых и у старых крыс, содержащихся на стандартном рационе, не имело статистических различий. ВУВЖД привела к росту диастолического артериального давления у старых крыс; уровень систолического артериального давления в этой экспериментальной группе достиг статистической значимости относительно молодых животных (табл. 1).

Содержание в сыворотке крови старых крыс глюкозы и инсулина не было статистически значимо выше этих параметров у молодых животных. Однако интегральный показатель инсулинорезистентности НОМА-IR оказался выше в группе старых крыс. ВУВЖД приводила к повышению уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови старых крыс (табл. 1). Таким образом, интегральный индекс НОМА-IR у старых крыс под влиянием ВУВЖД увеличился более, чем двукратно относительно возрастного контроля и четырёхкратно – относительно молодых животных (табл. 1). Этот факт свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у старых крыс. Возраст не повлиял на содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, однако содержание старых крыс на ВУВЖД приводило к росту этих показателей (табл. 1).

Полученные результаты позволяют нам говорить о развитии метаболического синдрома у старых крыс при содержании на ВУВЖД, поскольку выявлены значимые маркеры этого состояния – ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия, триглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность.

У животных старшей возрастной группы масса левого желудочка миокарда оказалась в 1,5 раза выше, чем у молодых крыс, что соответствует возрастному росту (табл. 2). Соответственно этому в группе старых крыс размеры зоны риска и зоны некроза были больше, чем в группе молодых животных. В связи с этим расчёт размера инфаркта проводили относительно размера зоны риска (гипоперфузии). ВУВЖД статистически значимо не влияла на массу левого желудочка старых крыс (табл. 2).

Моделирование коронароокклюзии и последующей реперфузии как в группе молодых, так и у старых крыс приводило к формированию инфаркта (некроза) миокарда, размер которого составлял 45 % от размера зоны риска (рис. 1). Применение дельторфина-II у старых крыс способствовало снижению размера инфаркта до 27 % от размера зоны риска. Применение дельторфина-II у старых крыс с MetC приводило к ограничению размера инфаркта до 30 %, то есть в 1,5 раза. Следует отметить, что статистически значимых различий по размеру инфаркта в группах старых крыс с метаболическим синдромом и без него мы не обнаружили как при применении дельторфина-II, так и без препарата (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1
МАКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У СТАРЫХ КРЫС

TABLE 1
MACROMORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL
PARAMETERS OF THE METABOLIC SYNDROME
IN OLD RATS

Параметры	Группа		
	1-я группа: молодые крысы (n = 12)	2-я группа: старые крысы (n = 10)	3-я группа: старые крысы, МетС (n = 11)
Масса тела, г	430,3 ± 5,3	517,3 ± 13,0 $p_1 = 0,005$	520,0 ± 35,0 $p_1 = 0,004$ $p_2 > 0,5$
Масса печени, г	14,74 ± 0,45	18,21 ± 0,58 $p_1 = 0,006$	16,27 ± 1,36 $p_1 = 0,7$ $p_2 > 0,5$
Масса почек, г	2,8 ± 0,05	3,51 ± 0,16 $p_1 = 0,001$	3,05 ± 0,18 $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,008$
Масса абдоминального жира, г	8,32 ± 1,12	9,91 ± 0,98 $p_1 > 0,5$	17,47 ± 3,82 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,012$
САД, мм рт. ст	129 (124; 136)	133 (129; 136) $p_1 > 0,5$	140 (135; 144) $p_1 = 0,005$ $p_2 > 0,05$
ДАД, мм рт. ст	87 (83; 89)	86 (80; 88) $p_1 > 0,5$	97 (95; 101) $p_1 = 0,002$ $p_2 < 0,001$
Глюкоза, мМоль/л	5,4 ± 0,2	6,0 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	7,7 ± 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Инсулин, пМ/л	12,2 ± 0,8	19,99 ± 2,3 $p_1 > 0,5$	34,7 ± 8,6 $p_2 < 0,001$ $p_1 = 0,038$
НОМА-IR	2,94 ± 0,28	5,36 ± 0,61 $p_1 > 0,5$	12,05 ± 3,29 $p_2 < 0,001$ $p_1 = 0,013$
Триглицериды сыворотки крови, мМоль/л	1,23 ± 0,11	1,16 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	2,09 ± 0,13 $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$
Холестерин, мМоль/л	2,84 ± 0,112	2,8 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	5,45 ± 0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p – статистическая значимость отличий от соответствующей группы.

ТАБЛИЦА 2
РАЗМЕР НЕКРОЗА МИОКАРДА ПРИ 45-МИНУТНОЙ
КОРОНАРООККЛЮЗИИ И 120-МИНУТНОЙ РЕПЕРФУЗИИ
У КРЫС, МЕ (Q25; Q75)

TABLE 2
INFARCT SIZE AFTER 45-MINUTE CORONARY OCCLUSION
AND 120-MINUTE REPERFUSION IN RATS, ME (Q25; Q75)

Группа	n	Масса левого желудочка, мг	Зона некроза, мг	Зона риска, мг
1-я (контроль, молодые крысы)	12	389 (363; 396)	174 (173; 185)	970 (950; 989)
2-я (контроль, старые крысы)	10	568 (523; 676)*	259 (232; 314)*	1405 (1319; 1586)*
3-я (старые крысы, МетС)	11	722 (559; 843)*	317 (235; 395)*	1710 (1458; 1840)*
4-я (старые крысы + дельторфин-II)	10	567 (551; 649)*	156 (138; 170)	1441 (1305; 1524)*
5-я (старые крысы, МетС + дельторфин-II)	9	614 (564; 644)*	184 (164; 206)	1521 (1479; 1586)*

Примечание. * – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от 1-й группы.

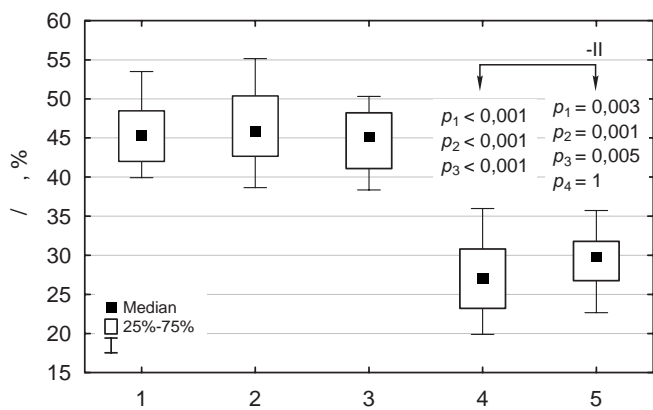


РИС. 1.

Влияние дельторфина-II на размер инфаркта у старых крыс с индуцированным диетой метаболическим синдромом: **1** – молодые крысы ($n = 12$); **2** – старые крысы ($n = 10$); **3** – старые крысы с MetS ($n = 11$); **4** – старые крысы + дельторфин-II ($n = 10$); **5** – старые крысы с MetS + дельторфин-II ($n = 9$); $3H/3P$ – размер инфаркта, выраженный как соотношение размера зоны некроза к зоне риска в процентах; p – статистическая значимость отличий от соответствующей группы

FIG. 1. The effect of deltorphin-II on the infarct size in aged rats with diet-induced metabolic syndrome: **1** – young rats ($n = 12$); **2** – old rats ($n = 10$); **3** – old rats with MetS ($n = 11$); **4** – old rats + deltorphin-II ($n = 10$); **5** – old rats with MetS + deltorphin-II ($n = 9$); $3H/3P$ – the size of the infarct, expressed as the ratio of the size of the area of necrosis to the area at risk in %; p – the significance of differences from the corresponding group

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кардиопротекторный эффект опиоидов является предметом пристального изучения на протяжении последних 30 лет [12]. Так, было выявлено, что агонисты μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов способны ограничить ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда [2]; обнаружена кардиозащитная эффективность активации периферических опиоидных рецепторов [13], что позволяет избежать нежелательных центральных гемодинамических эффектов, привыкания и открывает возможность использования этих препаратов в клинической практике. Наибольшую кардиопротекторную активность при реперфузии миокарда показал агонист δ_2 -ОР, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, дельторфин-II [2]. Однако оставалась проблема применения опиоидов при наличии коморбидных состояний у пациентов в комбинации ишемии миокарда с сахарным диабетом. В настоящем исследовании подтверждена эффективность применения дельторфина-II при MetS и старении.

Данные о кардиопротекторной эффективности опиоидов при метаболических нарушениях немногочисленны и противоречивы. Так, одними авторами обнаружено снижение как экспрессии проэнкефалина, так и плотности ОР в ткани миокарда крыс, содержащихся на вы-

сожиривой диете, что, по-видимому, привело к изменению внутриклеточной регуляции сопряжённых с ОР киназ PI3K, ERK и GSK-3 β и к повышению активности каспазы-3, киназы, индуцирующей апоптоз кардиомиоцитов [14]. Вместе с тем в недавнем исследовании под руководством Н.Н. Patel обнаружено, что введение морфина в значительной степени корректировало изменения, развивающиеся при диабете 2-го типа у мышей, такие как гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе, гипертрофию миокарда и сердечную недостаточность; кроме того морфин предупреждал вызванное MetS усиление постишемической дисфункции миокарда, нарушение митохондриального дыхания, снижение устойчивости митохондрий к Ca $^{2+}$, наблюдаемые при ишемии-реперфузии [15].

Метаболический синдром может быть причиной нарушения формирования кардиопротекции при кондиционирующих воздействиях, в реализации которых важную роль играет выброс опиоидов и активация опиоидных рецепторов [16–18]. Так, при MetS наблюдают снижение эффективности ишемического преколонирования [19, 20], ишемического посткондиционирования миокарда [21, 22] и дистантного посткондиционирования [23, 24].

Эти факты в совокупности с результатами, полученными в настоящем исследовании, могут говорить о том, что опиоидная система претерпевает значительные изменения при метаболическом синдроме. При этом данные об эффективности агониста опиоидных рецепторов дельторфина-II и морфина свидетельствуют о сохранённой экспрессии опиоидных рецепторов на мембранах миокарда при MetS, в том числе у старых крыс. Однако отсутствие эффективности кондиционирующих воздействий при MetS может быть указанием на ингибирование экспрессии и синтеза опиоидных пептидов и, соответственно, снижение содержания их в тканях и крови. Однако это предположение нуждается в дальнейшем подтверждении, как в эксперименте, так и в клинических условиях. Данная гипотеза может объяснить клиническую неэффективность ишемических и дистантных кондиционирующих воздействий, если учитывать, что значительная часть пациентов кардиологического профиля имеет метаболические нарушения и возраст более 50 лет [19, 21]. Следовательно, более перспективным направлением поиска кардиозащитной стратегии при реперфузии следует считать фармакологическую активацию опиоидных рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют говорить о кардиопротекторной эффективности агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II при старении и метаболическом синдроме у крыс в условиях реперфузии миокарда. Эти данные могут служить основанием для проведения доклинических исследований дельторфина-II в качестве препарата для лечения острого инфаркта миокарда.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российской государственной научной организации (грант № 22-15-00048). Исследование влияния возраста на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина-II проводили в рамках Гос. задания 122020300042-4. В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- 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
- Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Овчинников М.В., Сидорова М.В., Пей Ж.М., Цибульников С.Ю., и др. Влияние дельторфина и его ретро-энантиоаналога на устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 162(9): 284-288. doi: 10.1007/s10517-017-3601-9
- Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care.* 2018; 45(1): 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003
- Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(9): 1050-1067. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328
- Lind L, Sundström J, Ärnlöv J, Risérus U, Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2978. doi: 10.1038/s41598-021-82398-8
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
- Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Игумнов И.А., Надеяева Я.Г., Сутурина Л.В. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 180-191. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16
- Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodríguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J, et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: An up-date on current knowledge. *Cells.* 2021; 10(3): 629. doi: 10.3390/cells10030629
- Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol.* 1988; 62(13): 860-867. doi: 10.1016/0002-9149(88)90882-x
- Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics.* 2012; 8(1): 143-164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011
- Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YuG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet caus-

es arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol.* 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543

12. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. *Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца.* Томск: Изд-во Томского университета; 1994.

13. Maslov LN, Lishmanov YuB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Govindaswami M, et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009; 84(19-20): 657-663. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.016

14. Alexandre-Santos B, Machado MV, Menezes AC, Velasco LL, Sepúlveda-Fragoso V, Vieira AB, et al. Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life Sci.* 2019; 231: 116542. doi: 10.1016/j.lfs.2019.06.017

15. Zemljic-Harpe AE, See Hoe LE, Schilling JM, Zuniga-Hertz JP, Nguyen A, Vaishnav YJ, et al. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB J.* 2021; 35(3): e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R

16. Zhang L, Guo H, Yuan F, Hong ZC, Tian YM, Zhang XJ, et al. Limb remote ischemia pre-conditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the opioid system in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(1): 68-75. doi: 10.1139/cjpp-2016-0585

17. Kunecki M, Oleksy T, Biernat J, Kukla P, Szwajkos K, Podolec P, et al. Ischemic conditioning of human heart muscle depends on opioid-receptor system. *Folia Med Cracov.* 2017; 57(2): 31-39.

18. Xin W, Yang X, Rich TC, Krieg T, Barrington R, Cohen MV, et al. All preconditioning-related G protein-coupled receptors can be demonstrated in the rabbit cardiomyocyte. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012; 17(2): 190-198. doi: 10.1177/1074248411416815

19. Verouhis D, Sörensson P, Gourine A, Henareh L, Persson J, Saleh N, et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(3): 386-392. doi: 10.1002/ccd.28760

20. Andreadou I, Schulz R, Badimon L, Adameová A, Kleinbongard P, Lecour S, et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5287-5311. doi: 10.1111/bph.14931

21. Penna C, Andreadou I, Aragno M, Beauloye C, Bertrand L, Lazou A, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993

22. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(6): 1595-1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016

23. Нарыжная Н.В., Логвинов С.В., Курбатов Б.К., Мухомедзянов А.В., Сиротина М.А., Чепелев С.Н., и др. Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина. *Известия Национальной академии*

наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2022; 19(1): 38-47. doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

24. Baranyai T, Nagy CT, Koncsos G, Onódi Z, Károlyi-Szabó M, Makkos A, et al. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 151. doi: 10.1186/s12933-015-0313-1

REFERENCES

1. 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

2. Mukhomedzyanov AV, Maslov LN, Ovchinnikov MV, Sidorova MV, Pei JM, Tsybulnikov SYu, et al. Effect of deltorphin II and its retro-enantiomer analogue on the resistance of the heart to ischemia and reperfusion. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016; 162(9): 284-288. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-017-3601-9

3. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care.* 2018; 45(1): 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003

4. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(9): 1050-1067. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328

5. Lind L, Sundström J, Ärnlöv J, Risérus U, Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2978. doi: 10.1038/s41598-021-82398-8

6. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009

7. Vilson NI, Belenkaya LV, Sholokhov LF, Igumnov IA, Nadel'yeva YG, Suturina LV. Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 180-191. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16

8. Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodríguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J, et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: An up-date on current knowledge. *Cells.* 2021; 10(3): 629. doi: 10.3390/cells10030629

9. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol.* 1988; 62(13): 860-867. doi: 10.1016/0002-9149(88)90882-x

10. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics.* 2012; 8(1): 143-164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011

11. Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YuG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol.* 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543

12. Lishmanov YB, Maslov LN. *Opioid neuropeptides, stress and adaptive protection of heart.* Tomsk: Tomsk State University Publishing; 1994. (In Russ.).

13. Maslov LN, Lishmanov YuB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Govindaswami M, et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009; 84(19-20): 657-663. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.016

14. Alexandre-Santos B, Machado MV, Menezes AC, Velasco LL, Sepúlveda-Fragoso V, Vieira AB, et al. Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life Sci.* 2019; 231: 116542. doi: 10.1016/j.lfs.2019.06.017

15. Zemljic-Harpe AE, See Hoe LE, Schilling JM, Zuniga-Hertz JP, Nguyen A, Vaishnav YJ, et al. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB J.* 2021; 35(3): e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R

16. Zhang L, Guo H, Yuan F, Hong ZC, Tian YM, Zhang XJ, et al. Limb remote ischemia pre-conditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the opioid system in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(1): 68-75. doi: 10.1139/cjpp-2016-0585

17. Kunecki M, Oleksy T, Biernat J, Kukla P, Szwajkos K, Podolec P, et al. Ischemic conditioning of human heart muscle depends on opioid-receptor system. *Folia Med Cracov.* 2017; 57(2): 31-39.

18. Xin W, Yang X, Rich TC, Krieg T, Barrington R, Cohen MV, et al. All preconditioning-related G protein-coupled receptors can be demonstrated in the rabbit cardiomyocyte. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012; 17(2): 190-198. doi: 10.1177/1074248411416815

19. Verouhis D, Sörensson P, Gourine A, Henareh L, Persson J, Saleh N, et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(3): 386-392. doi: 10.1002/ccd.28760

20. Andreadou I, Schulz R, Badimon L, Adameová A, Kleinbongard P, Lecour S, et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5287-5311. doi: 10.1111/bph.14931

21. Penna C, Andreadou I, Aragno M, Beauvoys C, Bertrand L, Lazou A, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993

22. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(6): 1595-1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016

23. Naryzhnaya NV, Logvinov SV, Kurbatov BK, Mukhomedzyanov AV, Sirotina MA, Chepelev SN, et al. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2022; 19(1): 38-47. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

24. Baranyai T, Nagy CT, Koncsos G, Onódi Z, Károlyi-Szabó M, Makkos A, et al. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 151. doi: 10.1186/s12933-015-0313-1

Сведения об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: natalynar@yamdex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Мухомедзянов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Сиротина Мария Александровна – аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Килин Михаил – лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2501-1729>

Азев Вячеслав Николаевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы синтеза пептидов, Филиал Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Маслов Леонид Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Natalia V. Naryzhnaya – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Alexander V. Mukhomedzyanov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Boris K. Kurbatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Maria A. Sirotina – Postgraduate, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Mikhail Kilin – Laboratory Assistant at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2501-1729>

Viatcheslav N. Azev – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer, Head of Peptide Synthesis Group, The Branch of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Leonid N. Maslov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>