

Кардиопротекторный эффект пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца: возможность клинического применения экспериментальных данных

А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, С.В. Попов, А.С. Слидневская, А.С. Кан, Н.В. Нарыжная

*НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а*

Резюме

Летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда составляет 5–8 % и не снижается в последние годы. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца. Совершенно очевидно, что существует острая необходимость в разработке принципиально новых препаратов, которые могут эффективно снижать летальность при ОИМ. Такими препаратами могут стать опиоиды. Активация периферических μ_2 -, δ_2 -, κ_1 -опиоидных рецепторов уменьшает размер инфаркта и улучшает сократимость при реперфузии. Периферические μ_1 -, δ_1 -, κ_2 -рецепторы не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузионному повреждению сердца. Опиоидное посткондиционирование ограничивает воспалительный процесс в миокарде, уменьшает микрососудистую обструкцию, подавляет апоптоз кардиомиоцитов и уменьшает неблагоприятное постинфарктное ремоделирование. Опиоиды могут снижать избыточную продукцию активных форм кислорода в реперфузируемом миокарде. Наиболее перспективными препаратами могут оказаться опиоидные пептиды, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноту, рвоту и угнетение дыхания.

Ключевые слова: опиоиды, сердце, реперфузионное повреждение, размер инфаркта, сократимость, ремоделирование, воспаление, апоптоз, активные формы кислорода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 23-65-10017). Глава, посвящена программируемой гибели клеток, оформлена при поддержке государственного задания № 122020300042-4.

Автор для переписки. Мухомедзянов А.В., e-mail: sasha_m91@mail.ru

Для цитирования. Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Слидневская А.С., Кан А.С., Нарыжная Н.В. Кардиопротекторный эффект пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца: возможность клинического применения экспериментальных данных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):41–56. doi: 10.18699/SSMJ20250204

Cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion: potential clinical application of experimental data

A.V. Mukhomedzyanov, L.N. Maslov, S.V. Popov, A.S. Slidnevskaya, A.S. Kan, N.V. Naryzhnaya

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a*

Abstract

Mortality in patients with acute myocardial infarction is 5–8 % and has not decreased in recent years. One of the causes of death 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 reduces infarct size and improves contractility in reperfusion. Peripheral μ_1 -, δ_1 -, κ_2 -receptors are not involved in the regulation of cardiac tolerance to reperfusion cardiac injury. Opioid postconditioning limits myocardial inflammation, reduces microvascular obstruction, inhibits apoptosis of cardiomyocytes and mitigates adverse post-infarction remodeling. Opioids can reduce excess reactive oxygen species production in the reperfused myocardium. The most promising drugs may be opioid peptides that do not penetrate the blood-brain barrier and therefore, unlike other opioids, do not cause nausea, vomiting, and respiratory depression.

Key words: opioids, heart, reperfusion injury, infarct size, contractility, remodeling, inflammation, apoptosis, reactive oxygen species.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant 23-65-10017). The chapter devoted to programmed cell death was prepared with the support of state assignment No. 122020300042-4.

Correspondence author. Mukhomedzyanov A.V., e-mail: sasha_m91@mail.ru

Citation. Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Slidnevskaya A.S., Kan A.S., Naryzhnaya N.V. Cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion: potential clinical application of experimental data. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):41–56. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250204

Введение

Летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) составляет от 5 до 8 % и в последние годы не снижается [1–7]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) обеспечивает реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии в 95 % случаев [8]. Однако во многих случаях это не спасает жизнь пациента. Основной причиной смерти больных ОИМ и ЧКВ является реперфузионное повреждение сердца (РПС) и последующий кардиогенный шок, который приводит к смерти 50–66 % пациентов [9–12]. От размера инфаркта зависит риск кардиогенного шока [9], который возникает у 5–7 % пациентов с ОИМ и чаще встречается у лиц с ИМПСТ, чем у больных ОИМ без подъема сегмента ST [12, 13]. Смертность пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST и кардиогенным шоком составляет 31 % [14]. У 93 % пациентов с кардиогенным шоком наблюдается микроваскулярная обструкция (МВО) [10] – опасное проявление реперфузионного повреждения коронарных сосудов, препятствующее полному восстановлению коронарного кровотока [15, 16]. МВО и интрамиокардиальное кровоизлияние повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и постинфарктного ремоделирования сердца [15, 16].

ОИМ часто сочетается с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом (МС) [17]. Распространенность МС у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) значительно выше у

женщин (66 %), чем у мужчин (47 %) [17]. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и МС в 2 раза выше, чем у лиц с ОКС без МС [18, 19]. Между тем препараты, которые в настоящее время используются для лечения ОИМ, прошли доклинические испытания на экспериментальных животных с окклюзией коронарной артерии (ОКА) и реперфузией, но без МС. Остается неясным, насколько они эффективны у пациентов с ОИМ и МС.

Агонисты опиоидных рецепторов (ОР) способны предотвращать ишемическое повреждение сердца [20]. Могут ли агонисты ОР предотвращать РПС: уменьшать размер инфаркта, улучшать сократительную способность миокарда, предотвращать возникновение МВО и интрамиокардиального кровоизлияния? Мы попытались ответить на эти вопросы, используя опубликованные данные и результаты нашего исследования.

Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов ОР

Долгое время исследователи сомневались в существовании РПС [21]. Ситуация изменилась в 2002 г., когда группа исследователей из Атланты открыла феномен ишемического посткондиционирования и показала, что размер инфаркта может быть уменьшен даже после того, как ишемическое повреждение сердца уже произошло [22]. Существование РПС в настоящее время общепризнано. Наибольший вклад в изучение роли ОР

в регуляции толерантности сердца к реперфузии внесли исследовательские группы под руководством G.J. Gross, J. Pei, Z. Chen и M.G. Irwin.

μ- и δ-опиоидные рецепторы

Первые сообщения о кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии опубликованы в 2007 г. [23–25]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [23]. Неселективный агонист ОР морфин и селективный агонист δ-ОР BW373U86 вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии. Оба соединения уменьшили размер инфаркта на 33 % [23]. В аналогичном по длительности ишемии и реперфузии эксперименте на изолированном сердце кролика неселективный агонист δ-ОР D-Ala²-D-Leu⁵-энкефалин (DADLE), будучи введен в перфузионный раствор за 5 мин до начала реперфузии в конечной концентрации 40 нмоль/л, уменьшал размер инфаркта на 53 % [24] и не оказывал эффекта в концентрации 20 нмоль/л [24]. Следует отметить, что DADLE может стимулировать как μ-, так и δ-ОР при концентрации 40 нмоль/л, в концентрации 20 нмоль/л активирует только δ-ОР [26]. Возможно, что μ-ОР участвует в инфаркт-редуцирующем эффекте DADLE при реперфузии. Мышей подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [25]. Агонист δ-ОР SNC-121 (10 мг/кг), введенный перед реперфузией, уменьшил размер инфаркта в 2 раза [25].

Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин) [27]. Неселективный агонист μ-ОР морфин, который добавляли в перфузионный раствор сразу же в начале реперфузии в конечной концентрации 300 нмоль/л, снизил соотношение «размер инфаркта/область риска» (РИ/ОР) и уровень креатинкиназы в перфузате, оттекающем от сердца [27]. Морфин активирует как μ-ОР, так и δ-ОР при этой концентрации [26, 28]. Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин) [29]. Морфин (1 мкмоль/л) добавляли в перфузионный раствор при реперфузии. Этот опиоид снижал высвобождение лактатдегидрогеназы в коронарный перфузат, оттекающий от сердца. Морфин при концентрации 1 мкмоль/л может стимулировать μ-, δ-, κ-ОР [26, 28]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Агонист μ-ОР метадон (0,3 мг/кг) вводили внутривенно за 5 мин до начала реперфузии или через 10 с после реперфузии. Лишь в первом случае метадон уменьшал размер инфаркта (на 25 %). Метадон и морфин не влияли на соотношение РИ/ОР, если продолжительность ишемии составляла 45 мин [30].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [31], агонист μ-ОР ремифентанил вводили с начала реперфузии. Препарат уменьшал размер инфаркта в дозе 10 мкг/кг. Селективный антагонист δ-ОР налтриндол и селективный антагонист κ-ОР нор-биналторфимин (нор-БНИ) устраняли инфаркт-лимитирующий эффект ремифентанила, селективный антагонист μ-ОР D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂ не оказал никакого эффекта. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (35 мин) и реперфузии (120 мин) [32], перфузировали раствором, содержащим морфин (1 мкмоль/л), в течение 15 мин. Морфин уменьшил размер инфаркта на 30 % [32] – предположительно, за счет активации δ-ОР и κ-ОР. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [33]. Добавление морфина в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л приводило к уменьшению размера инфаркта на 62 %; селективный антагонист δ-ОР налтриндол и селективный антагонист δ₁-ОР 7-бензилиденалтрексон полностью нивелировали его инфаркт-редуцирующий эффект, следовательно, морфин уменьшал размер инфаркта за счет активации δ₁-ОР [33]. Способность морфина увеличивать толерантность сердца к реперфузии была подтверждена рядом исследователей [34–36]. В концентрации 3,0 мкмоль/л, в которой морфин стимулировал μ-, δ- и κ-ОР [26, 28], он повышал устойчивость клеток H9c2 к реоксигенации [34]. Крыс подвергали ОКА (30 или 90 мин) и реперфузии (120 мин) [37]. Морфин (0,3 или 3 мг/кг) вводили через 5, 20 или 60 мин после перевязки коронарных артерий, размер инфаркта он уменьшал только при введении через 5 мин после ОКА, при продолжительности реперфузии 120 мин и в дозе 0,3 мг/кг [37]. Инфаркт-редуцирующий эффект морфина связан с активацией μ- и κ-ОР [37].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [38]. Неселективный агонист ОР суфентанил вводили за 5 мин до реперфузии. В дозе 1 мкг/кг он ограничивал размер инфаркта на 34 %, в дозе 10 мкг/кг – на 23 % [38], т.е. увеличение дозы суфентанила приводит к снижению инфаркт-лимитирующего эффекта опиоида. Кардиопротективный эффект суфентанила при реперфузии подтвержден Н. Tao et al. [39].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [40]. При введении в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии агонист μ-ОР ремифентанил (210 нмоль/л) уменьшал размер инфаркта на 51 %, налоксон нивелировал данный эффект [40]. Инфаркт-редуцирующее действие ремифен-

танила при реперфузии подтверждают P.T. Li et al. [41]. Ремифентанил (1 мкмоль/л) повышал толерантность кардиомиобластов H9c2 к реоксигенации [42]. Следует отметить, что ремифентанил в конечной концентрации 100 нмоль/л активировал как μ -, так и δ -ОР [43]. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (60 мин или 150 мин) [44]. При добавлении в перфузионный раствор морфина в конечной концентрации 100 нмоль/л в начале реперфузии он уменьшал размер инфаркта на 25 % [44] (таблица).

к-Опиоидные рецепторы

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин), изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин) [45]. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (0,1 мг/кг), который вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии, но не через 10 с после ее начала, уменьшал соотношение РИ/ОР (на 23 %). Селективный антагонист к-ОР нор-БНИ нивелировал инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 *in vivo*. Инфузия U50,488 (в конечной концентрации 100 нМ) в начале реперфузии ограничивала размер инфаркта на 47 % [45], в этой дозе препарат стимулирует только κ_1 -ОР [26]. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [46], U50,488, будучи введен в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л, ограничивал размер инфаркта на 55 % [46]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. При введении внутривенно за 5 мин до начала реперфузии U50,488 (1,5 мг/кг) уменьшал размер инфаркта и уровень креатинкиназы в сыворотке крови. Нор-БНИ устранял кардиопротекторный эффект U50,488 [47].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Введение агониста к-ОР буторфанол (50 мкг/кг) в начале реперфузии сопровождалось уменьшением размера инфаркта на 44 %, нор-БНИ полностью устранял эффект [48]. Инфаркт-лимитирующий эффект буторфанола при реперфузии подтвержден L. Huang et al. [49].

Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [50–52], за 5 мин до начала реперфузии вводили опиоиды. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (1 мг/кг) и агонист μ - и к-ОР ICI 199,441 (0,1 мг/кг) уменьшили размер инфаркта на 48 % [52], эффект проявлялся при дозах 1 и 0,1 мг/кг соответственно, но не 0,1 и 0,02 мг/кг. Нор-БНИ полностью нивелировал инфаркт-лимитирующий эффект обоих опиоидов [51]. Селективный агонист κ_2 -ОР GR89696 (1 мг/кг), (+)-U50,488 (1 мг/кг) с низким сродством к к-ОР, перифери-

чески действующий агонист к-ОР ICI 204,448 (4 мг/кг) не оказали влияния на размер инфаркта [51]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и периферически действующий антагонист ОР налоксона метиодид полностью нивелировали инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 (1 мг/кг), в отличие от селективного антагониста δ -ОР N-Tyr-Tic ψ [CH₂NH]Phe-Phe-OH (TIPP[ψ]) и селективного антагониста μ -ОР NH₂-D-Phe-c[-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-L-Pen]-Thr-NH₂ (CTAP). Следовательно, активация периферических κ_1 -ОР увеличивает толерантность сердца к реперфузии, κ_2 -ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии (см. таблицу). Инфаркт-лимитирующий эффект стимуляции κ_1 -ОР при реперфузии подтвержден группой J. Pei [53, 54].

Какие субтипы μ - и δ -ОР следует активировать для увеличения устойчивости сердца к реперфузии?

Крысы подвергались ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [55]. Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1, который вводили за 5 мин до начала реперфузии в дозе 50 мкг/кг (82 нмоль/кг), ограничивал размер инфаркта на 50 % и снижал уровень креатинкиназы-МВ в плазме крови [55]. Кардиопротективный эффект эндоморфина-1 (50 мкг/кг) при реперфузии подтвержден S. Wu et al. [56], Y.P. Huang et al. [57]. Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [58]. Эндоморфин-1 (4500 нмоль/кг), агонист μ_1 -ОР эндоморфин-2 (4500 нмоль/кг) и агонист μ -ОР β -эндорфин (100 нмоль/кг) вводили за 5 мин до реперфузии [58], ни один из препаратов не изменял размер инфаркта. Селективные агонисты μ -ОР фентанил, N-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂ (DALDA), N-Tyr-D-Ala-Gly-N^α-Me-Phe-Gly-ol (DAMGO) также не влияли на размер инфаркта при реперфузии. Мы не обнаружили инфаркт-лимитирующего эффекта эндоморфина-2 в дозе 50 мкг/кг при реперфузии. Следовательно, можно предположить, что активация μ_2 -ОР, в отличие от стимуляции μ_1 -ОР, повышает толерантность сердца к реперфузии. Агонисты μ -ОР (DAMGO, морфин, ремифентанил) не проявляли инфаркт-редуцирующего эффекта, если их вводили в дозе 100 нмоль/л до ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы [59] (см. таблицу).

Инфаркт-редуцирующий эффект эндоморфина-1 исчезал при увеличении дозы пептида до 4500 нмоль/кг. Почему? Сообщалось, что эндоморфин-1 и эндоморфин-2 в концентрации 30 нМ могут активировать κ_3 -ОР [60]. Возможно, κ_3 -ОР играют отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к реперфузии, в связи с чем

Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии

The infarct-reducing effect of opioid receptor agonists in reperfusion

Опиоиды	Животные	Подтип ОР	Модель	Эффект	Ссылка
Агонист δ -ОР BW373U86	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[23]
Агонист δ -ОР DADLE	Кролики	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[24]
Агонист δ -ОР SNC-121	Мыши	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[25]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[45]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ИС	Высвобождение ЛДГ ↓	[29]
Агонист μ -ОР метадон	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[30]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	κ -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[31]
Агонист ОР морфин	Крысы	δ -ОР κ -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[32]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[46]
Агонист ОР морфин	Крысы	δ_1 -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[33]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[47]
Агонист ОР суфентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[38]
Агонист κ -ОР буторфанол	Крысы	κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[48]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[40]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[41]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[35,36]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[55]
Агонист μ -ОР β -эндорфин	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	Нет эффекта	[58]
Агонист ОР морфин	Н9с2 клетки	Неизвестен	Г/Р	Выживаемость ↑	[34]
Агонист ОР суфентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	Уровень креатинкиназы ↓	[39]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Н9с2 клетки	Неизвестен	Г/Р	Выживаемость ↑	[42]
Агонист κ -ОР буторфанол	Крысы	κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[49]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[53]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	Г/Р	Выживаемость кардиомиоцитов ↑	[54]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[52]
Агонист κ -ОР ICI 199,441	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[52]
Агонист κ_2 -ОР GR89696	Крысы	κ_2 -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	[51]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[56]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	Группа Маслова
Агонист ОР морфин	Крысы	μ -ОР κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[37]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[44]
Агонист μ -ОР фентанил	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист μ -ОР DALDA	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист μ -ОР DAMGO	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист δ -ОР BW373U86	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]
Агонист δ_1 -ОР DPDPE	Крысы	δ_1 -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	[66]
Агонист δ_2 -ОР дельторфин II	Крысы	δ_2 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]
Агонист δ -ОР p-Cl-Phe-DPDPE	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]

Примечание. ОКА/Р – ОКА/реперфузия, ИС – изолированное сердце, Г/Р – гипоксия/реоксигенация, РИ/ОР – размер инфаркта/область риска, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

увеличение дозы эндоморфина-1 приводит к исчезновению его инфаркт-лимитирующего эффекта (см. таблицу).

Следует отметить, что исчезновение или ослабление кардиопротекторного эффекта с увеличением дозы и концентрации наблюдается и для других опиоидов, например, суфентанила [38], морфина [37] или DADLE, в данном случае – вследствие активации κ -ОР [61]. Инфузия ремифентанила 20 мкг/кг/мин (42 нмоль/кг/мин) во время реперфузии (120 мин) усугубляла РПС у крыс [62]. К сожалению, исследователи не измеряли его содержание в плазме и в ткани миокарда, поэтому неизвестно, какая концентрация ремифентанила действовала на сердце (см. таблицу).

Как упоминалось выше, активация δ_1 -ОР участвует в инфаркт-редуцирующем эффекте морфина при реперфузии [33]. Есть данные о том, что предварительное введение селективного агониста δ_1 -ОР TAN-67 (10 мг/кг) уменьшает размер инфаркта у крыс с ОКА и реперфузией [63], эффект устранял селективный антагонист δ_1 -ОР 7-бензилиденалтрексон. Предварительное введение (–)-TAN-67 (1 мкмоль/л) повысило толерантность изолированных кардиомиоцитов к гипоксии, эффект снимался 7-бензилиденалтрексоном [64]. Следует отметить, что TAN-67 имеет очень высокое сродство к δ -ОР ($K_i = 0,7$ нМ) [26]. Поэтому неясно, почему для увеличения толерантности кардиомиоцитов к ишемии/реперфузии потребовалась такая большая концентрация TAN-67. Морфин имеет $K_i = 49$ нмоль для δ -ОР [28] и оказывает кардиопротекторное действие в дозе 0,3 мг/кг. Возможно, что TAN-67 проявляет инфаркт-лимитирующий эффект *in vivo* посредством активации центральных δ_1 -ОР и повышает толерантность кардиомиоцитов к ишемии, но не к реперфузии.

Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [65–67]. Опиоиды и антагонисты ОР вводили соответственно за 5 и 10 мин до начала реперфузии. Селективный агонист δ -ОР BW373U86 в дозе 1 мг/кг уменьшал соотношение РИ/ОР, селективный агонист δ_1 -ОР Туг-с[D-Pen-Gly-Phe-D-Pen]-ОН (DPDPE) в дозах 0,1 и 0,969 мг/кг не изменил размер инфаркта. Гематоэнцефалический барьер является серьезным препятствием для проникновения большинства гидрофильных пептидов в мозг [68]. По-видимому, DPDPE в указанных дозах может активировать только периферические ОР. Селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) уменьшил размер инфаркта в 2 раза, агонист δ -ОР p-Cl-Phe-DPDPE (1 мг/кг) – на 40 % [65]. Неселективный антагонист ОР налтрексон, периферически действующий антагонист ОР налоксона метиодид,

селективный пептидный антагонист δ -ОР ТП-Р[ψ], селективный опиоидный антагонист δ_2 -ОР налтрибен нивелировали инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [65, 66]. Селективный антагонист μ -ОР СТАР, селективный антагонист δ_1 -ОР 7-бензилиденалтрексон и селективный антагонист κ -ОР нор-БНИ не изменили кардиопротекцию, вызванную дельторфином [66]. Дельторфин II защитил изолированные кардиомиоциты крысы от реоксигенационного повреждения, цитопротекторный эффект связан с активацией δ_2 -ОР [69]. Таким образом, продемонстрировано, что активация периферических δ_2 -ОР увеличивает сердечную толерантность к реперфузии. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах (см. таблицу).

Подводя итог, можно сказать, что активация периферических μ_2 -ОР, δ_2 -ОР, κ_1 -ОР улучшает состояние сердца при реперфузии. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах (см. таблицу). Периферические δ_1 - и κ_2 -ОР, вероятно, не участвуют в регуляции сердечной устойчивости к реперфузии. Возможно, что активация κ_3 -ОР усугубляет РПС.

Агонисты ОР улучшают сократимость сердца при реперфузии

Как упоминалось выше, основной причиной смерти при ОИМ является кардиогенный шок [9–12]. Могут ли агонисты ОР предотвратить его возникновение после восстановления коронарного кровотока?

Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин) [27]. Посткондиционирование морфином (0,3, 3,0 и 30 мкмоль/л) увеличивало давление, развиваемое левым желудочком (ЛЖ). Налоксон (10 мкмоль/л) и нор-БНИ (5 мкмоль/л), в отличие от налтриндола (5 мкмоль/л), блокировали положительный инотропный эффект морфина при реперфузии [27]. Следовательно, κ -ОР участвует в вызываемом морфином улучшении сократимости миокарда после восстановления коронарного протока. Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин) [45]. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (1 мкмоль/л) повысил давление, развиваемое ЛЖ при реперфузии [45]. Эндоморфин-1 (50 мкг/кг) индуцировал посткондиционирование, увеличивал двойное произведение (частота сердечных сокращений $\times$ на артериальное давление) у крыс с ОКА и реперфузией [55]. Ремифентанил (210 нмоль/л) способствовал посткондиционированию, увеличению сердечного выброса в исследовании, выполненном на изолированном

сердце крысы, подвергнутом глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (80 мин) [70]. Неселективный агонист ОР оксикодон (0,3 мг/кг) вводили крысам за 5 мин до восстановления коронарного протока после ОКА [71], что приводило к уменьшению размера инфаркта и улучшению сократимости при реперфузии [71]. Изолированные сердца крыс были подвергнуты глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин). Селективный агонист μ_2 -ОР эндаморфин-1 или селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II добавляли в перфузионный раствор одновременно с восстановлением коронарного протока. Оба опиоидных пептида увеличивали давление, развиваемое ЛЖ при реперфузии.

Однако не все исследователи смогли обнаружить вызванное опиоидами улучшение сократимости при реперфузии. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин) [29]. Морфин в конечной концентрации 1 мкмоль/л не улучшал сократимость при реперфузии [29]. Посткондиционирование ремифентанилом (1, 5, 10 или 20 мкг/кг/мин в течение 5 мин) снижало двойное произведение при реперфузии у крыс [31]. Селективный агонист δ -ОР дельторфин D (1 мкмоль/л) не улучшил сократимость изолированного свиного сердца при реперфузии после гипотермической глобальной ишемии (80 мин), но снизил уровень лактата в ткани миокарда и частоту возникновения аритмий [72].

Представленные данные указывают на то, что активация μ_2 -ОР, δ_2 -ОР и κ_1 -ОР улучшает сократимость после восстановления коронарной перфузии.

Опиоиды и реперфузионное повреждение микрососудов сердца

Как упоминалось выше, микрососудистое реперфузионное повреждение, МВО и интрамиокардиальное кровоизлияние являются нерешенной проблемой в современной кардиологии [15]. Эффективная терапия этой патологии пока не разработана. Могут ли опиоиды предотвратить появление микрососудистого реперфузионного повреждения после восстановления коронарного кровотока?

В клиническом исследовании, в которое были включены 138 пациентов с ОИМ и ЧКВ, получавшие антагонист P2Y₁₂ тикагрелор, больным перед ЧКВ вводили внутривенно морфин в дозе 5 мг (5 мг/80 кг массы тела = 63 мкг/кг) [73]. Частота возникновения МВО была ниже после инъекции морфина, чем в контрольной группе (без морфина) (соответственно 28 и 54 %, $p = 0,022$), так же

как площадь МВО [73]. Это свидетельствует о том, что стимуляция ОР перед реперфузией может предупредить возникновение МВО. Небольшая доза морфина удивляет (63 мкг/кг), поскольку он ограничивает размер инфаркта у крыс при дозе 300 мкг/кг. Возможно, что сердце и сердечные микрососуды более чувствительны к морфину у человека, чем у крысы.

Микрососудистые эндотелиальные клетки сердца человека инкубировали с ремифентанилом 0,625, 1,25 или 2,5 мкмоль/л в течение 1 ч, после чего подвергали воздействию Г/Р [74]. При максимальной концентрации опиоид повышал жизнеспособность клеток и снижал их проницаемость, вызванную Г/Р [74]. Следует отметить, что ремифентанил имеет высокое сродство к ОР, его 50%-я эффективная доза составляет 2,4 нМ для μ -ОР [43] и 39,5 нМ для δ -ОР [43]. Исследователи не использовали налоксон [74], поэтому не ясна роль ОР в цитопротекторном эффекте ремифентанила.

Таким образом, установлено, что стимуляция ОР может предотвратить развитие повреждения эндотелиальных клеток микрососудов сердца, вызванного Г/Р.

Опиоиды и неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца

Крыс подвергали 30-минутной ОКА и реперфузии (24 ч или 4 недели) [75]. При однократном введении в дозе 2 мг/кг за 5 мин до начала реперфузии U50,488 уменьшал размер инфаркта, этот эффект устранял антагонист κ -ОР нор-БНИ. U50,488 способствовал увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ, предупреждал увеличение ЛЖ, гипертрофию сердца и фиброз, увеличивал плотность капилляров через 28 дней после ОКА/реперфузии, нор-БНИ блокировал эффекты [75]. Крыс подвергали ОКА (60 мин) и реперфузии (5 дней) [76]. Морфин (0,3, 3 или 10 мг/кг) вводили внутривенно один раз в день в течение пяти дней после реперфузии. Лишь в дозе 3 мг/кг морфин увеличивал ФВ ЛЖ, уменьшал фиброз и содержание мРНК коллагена-3 в зоне инфаркта и пограничной зоне [76, 77]. Исследователи не использовали антагонисты ОР, поэтому остается неизвестным, какие ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте морфина.

Опиоидное посткондиционирование может уменьшить неблагоприятное постинфарктное ремоделирование.

Опиоиды и сахарный диабет

Все вышеупомянутые исследования проводились на здоровых животных. Однако у пациентов

с ОИМ нередко встречаются сопутствующие заболевания, чаще всего – сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [17]. Как упоминалось выше, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ОКС и МС в 2 раза больше, чем у больных ОКС без МС [18, 19]. Предотвратят ли опиоиды РПС у этих пациентов?

Крысы с диабетом, вызванным стрептозотоцином, и крысы без диабета подвергались 30-минутной ОКА и 120-минутной реперфузии. Агонист μ -ОР суфентанил (1 мкг/кг), который вводили за 5 мин до реперфузии, ограничил размер инфаркта на 50 % и снизил уровень тропонина I в плазме крови на 25 % у крыс группы сравнения, в отличие от животных с индуцированным диабетом 1 типа [78, 79]. Гипергликемия снизила эффективность кардиопротекции, вызванной посткондиционированием ремифентанилом, против повреждения Г/Р в клетках H9c2 [80]. Почему диабет 1 типа устраняет инфаркт-ограничивающий эффект опиоидов? Заболевание вызывает десенситизацию κ -ОР через активацию киназы-2, сопряженной с G-белком [81]. Возможно, что диабет 1 типа также сопровождается десенситизацией μ - и δ -ОР.

А.Е. Zemljic-Harpf et al. [82] вызвали диабет 2 типа у мышей, кормя их жирной пищей с низкой дозой стрептозотоцина (модель объединяет диабет 1 и 2 типа). Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин). Введение морфина в течение 5 дней до изоляции сердца увеличило толерантность сердца к ишемии/реперфузии у мышей без диабета, но не у мышей с диабетом [82]. Мы индуцировали МС (диабет 2 типа) у крыс с помощью высокоуглеводной диеты с фруктозой и высоким содержанием жиров; введение дельторфина II за 5 мин до начала реперфузии вызвало уменьшение размера инфаркта у крыс без диабета и с диабетом [83].

Эти данные демонстрируют, что диабет 1 типа полностью отменяет инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов, в то время как при диабете 2 типа позитивное действие дельторфина II сохраняется.

Кардиопротекторный эффект опиоидов у пациентов с острым инфарктом миокарда

Изолированные трабекулы правого предсердия человека подвергали Г/Р (30 и 60 мин соответственно) [84]. Морфин (0,5 мкмоль) и DADLE (10 нмоль, 50 нмоль и 100 нмоль) добавляли к раствору Тироде в первые 15 мин реоксигенации. Сила сокращения в конце 60-минутной реоксигенации восстанавливалась морфином на 81 % от

исходного уровня, DADLE (50 и 100 нМ) – на 76 и 81 % соответственно [84]. Аналогичные данные получены М. Kunecki et al. [85, 86]. Таким образом, неселективные агонисты ОР морфин и DADLE могут защищать сердце человека от реперфузионного повреждения.

Пациенты с ИМпСТ и первичным ЧКВ ($n = 276$) в течение 12 ч после появления симптомов ОИМ были включены в клиническое исследование [87]. МРТ сердца проводилась через 3 дня после ЧКВ. Все пациенты получали гепарин (60 ЕД/кг) и аспирин (500 мг) внутривенно перед ЧКВ, в 19 % случаев больным назначали клопидогрель (600 мг). Морфин ($n = 123$) вводился внутривенно перед ЧКВ (доза не сообщается). У пациентов, получавших морфин, были больше, чем в контрольной группе, размер инфаркта (соответственно 19 и 14 % ЛЖ, $p = 0,02$) и площадь МВО ($p = 0,02$) [87]. Удивительно, но исследователи не указали содержание тропонина I в сыворотке или креатинкиназы-МВ, эти данные могли бы исключить субъективность в оценке размера инфаркта с помощью МРТ. Исследователи не сообщают, чем они руководствовались, назначая морфин одним пациентам и не назначая другим [87]; можно предположить, что показанием была сильная боль и больший размер инфаркта, однако величина подъема сегмента ST или уровень тропонина I и креатинкиназы-МВ в сыворотке при поступлении не указаны. Эти недостатки исследования значительно снижают его ценность.

В исследование [88] включен 91 пациент с ИМпСТ и первичным ЧКВ. Морфин вводили внутрикоронарно в дозе 3 мг (3 мг/80 кг массы тела = 38 мкг/кг). Для измерения размера инфаркта использовали МРТ. Морфин не оказывал влияния на размер инфаркта и площадь МВО [88]. В исследование [89] вошли 300 пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ, каждый получал аспирин 300 мг и антагонисты P2Y₁₂ клопидогрель (600 мг) или тикагрелор (180 мг) в машине скорой помощи или отделении неотложной помощи. Морфин (5–10 мг/80 кг массы тела = 63–125 мкг/кг) вводили внутривенно вместе с ондансетроном для профилактики тошноты и рвоты в отделении неотложной помощи. Различий по величине ФВ ЛЖ и частоте возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между лицами, получавшими и не получавшими морфин, не обнаружено. Первые имели более высокий пиковый уровень тропонина Т после ЧКВ и более тяжелое течение заболевания, у них было меньше случаев спонтанной резолуции сегмента ST до ЧКВ и более низкий коронарный кровоток до ЧКВ [89];

возможной причиной того, что лечение морфином не улучшило течение ОИМ, было более тяжелое течение заболевания. Пациентам с ИМпST и ЧКВ морфин (1 мг) вводили внутрикороноарно [90], он не повлиял на размер инфаркта, измеренный с помощью МРТ, уровень тропонина Т и креатинкиназы в сыворотке крови, не улучшил сократимость после ЧКВ [90]. Как упоминалось выше, внутривенная инъекция морфина в дозе 5 мг перед ЧКВ снизила частоту возникновения МВО [73].

Таким образом, внутрикороноарная инъекция морфина не защищает сердце человека от реперфузионного повреждения; не ясно, будет ли он эффективен после внутривенного введения.

Опиоиды и воспаление

Агонисты ОР и инвазия нейтрофилов

Инвазия нейтрофилов участвует в РПС [91], и существуют доказательства, что опиоиды способны ограничивать инфильтрацию нейтрофилов в инфарцированный миокард при реперфузии. Крысы подвергались ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. U50,488, который вводили за 5 мин до возобновления коронарного кровотока, уменьшал размер инфаркта и ограничивал инфильтрацию нейтрофилов в область риска (–25 %), оцениваемую по активности миелопероксидазы в реперфузируемом миокарде [47]. Активация κ_1 -ОР перед ОКА также снижала инвазию нейтрофилов в область риска у крыс при реперфузии [92]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Активация κ -ОР перед реперфузией ограничивала не только размер инфаркта, но и инвазию нейтрофилов в ишемизированный участок [48].

Агонисты ОР и продукция цитокинов

Как упоминалось выше, крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. Введение U50,488 перед началом реперфузии снизило как сывороточный, так и миокардиальный уровень ФНО- α [47], активация κ_1 -ОР перед ОКА сопровождалась аналогичным эффектом [92]. Стимуляция κ -ОР при реперфузии (120 мин) после ОКА (30 мин) [48], а также посткондиционирование, вызванное эндоморфином-1 [55–57] и морфином [76, 77], приводило к снижению концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке и плазме крови крыс.

Таким образом, опиоиды снижали продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 после возобновления коронарного кровотока.

Агонисты ОР и регулируемая форма гибели клеток

Агонисты ОР и апоптоз

Посткондиционирование ремифентанилом (1 мкмоль/л) уменьшало реоксигенационное повреждение кардиомиоцитов Н9с2 и ингибировало их апоптоз [42, 80]. Следует отметить, что ремифентанил в данной концентрации стимулирует как μ -, так и δ -ОР [43], поэтому не ясно, какие из них участвуют в антиапоптотическом эффекте опиоида. Посткондиционирование эндоморфином-1 (50 мкг/кг) уменьшило размер инфаркта, увеличило экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и ограничило экспрессию проапоптотического белка Bax [55]. Как упоминалось выше, изолированное сердце крысы подвергалось глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (60 мин или 150 мин) [44]. Морфин, добавленный в перфузионный раствор в конечной концентрации 100 нмоль/л в начале реперфузии, уменьшал размер инфаркта, но не изменял количество апоптотических кардиомиоцитов [44].

Представленные данные свидетельствуют, что опиоиды могут ингибировать апоптоз кардиомиоцитов при реперфузии, однако не ясно, при участии каких ОР. Кроме того, в работе J. Xu et al. антиапоптотический эффект морфина не выявлен [44].

Агонисты ОР и аутофагия

Аутофагия является предпочтительной формой гибели клеток, поскольку она позволяет клетке выживать в течение длительного времени в неблагоприятных условиях [93]. Могут ли опиоиды стимулировать аутофагию, чтобы кардиомиоциты могли пережить реоксигенационное повреждение? Морфин (100 нмоль/л) уменьшил размер инфаркта в изолированном сердце крысы при реперфузии, но ингибировал аутофагический поток [44]. Посткондиционирование ремифентанилом (1 мкмоль/л) кардиомиоцитов Н9с2, подвергнутых воздействию Г/Р [94], как усиливало, так и ингибировало аутофагический поток в зависимости от продолжительности реоксигенации (1 или 4 ч соответственно) [94].

К сожалению, неизвестно, как другие опиоиды влияют на аутофагический поток в ткани миокарда при реперфузии. Исследователи не использовали антагонисты ОР, поэтому роль ОР в регуляции аутофагии в РПС остается неизвестной.

Агонисты ОР и активные формы кислорода (АФК)

АФК играют двойную роль в клетке. Они могут защищать клетку от ишемического и реперфузионного повреждения посредством активации киназ, регулирующих редокс-баланс [95–97]. Однако избыточное образование АФК может повредить клетку при реоксигенации, например, посредством участия в ферроптозе [95, 98]. Малоновый диальдегид (МДА) является важным маркером ферроптоза [98], поэтому мы расценили повышение его уровня в ткани миокарда и в крови как неблагоприятное событие.

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Посткондиционирование буторфанолом снизило содержание МДА в ткани миокарда и увеличило экспрессию супероксиддисмутазы. Селективный антагонист κ -ОР нор-БНИ уменьшал, но не блокировал оба эффекта буторфанолола [48]. Буторфанол является агонистом κ -ОР [99], однако нельзя исключать, что он может активировать другие ОР. Посткондиционирование эндоморфином-1 [55–57] и суфентанилом [39] способствует уменьшению уровня МДА в плазме крови у крыс с ОКА и реперфузией.

Таким образом, опиоиды могут снижать избыточную продукцию АФК при реперфузии сердца – возможно, при участии как κ -ОР, так и μ_2 -ОР.

Заключение

Активация периферических μ_2 -, δ_2 - и κ_1 -ОР, но не μ_1 -, δ_1 - и κ_2 -ОР, повышает толерантность сердца к реперфузионному повреждению и уменьшает размер инфаркта после восстановления коронарного кровотока. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах. Активация μ_2 -ОР, δ_2 -ОР и κ_1 -ОР улучшает сократимость миокарда при реперфузии. Стимуляция ОР способна повысить толерантность сердечных микрососудистых эндотелиальных клеток к повреждению, вызванному Г/Р. Неблагоприятное постинфарктное ремоделирование может быть частично блокировано посткондиционированием агонистом κ_1 -ОР U50,488. Диабет 1 типа полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при реперфузии. Дельторфин II оказывает инфаркт-редуцирующее действие у крыс с метаболическим синдромом (сахарный диабет 2 типа). Следует отметить, что пациенты с диабетом 2 типа обычно получают блокаторы K_{ATP} -каналов (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), которые нивелируют кардиопротекторный эффект опиоидов, поэтому опиоиды будут неэффективны при ОИМ у таких больных. Внутрикоронарная инфузия морфина не уменьшает размер инфаркта у

пациентов с ОИМ и ЧКВ, эффект внутривенного введения неясен. Опиоидное посткондиционирование ограничивает инвазию нейтрофилов в инфарцированный миокард и снижает продукцию провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что эти эффекты способствуют уменьшению размера инфаркта и уменьшают неблагоприятное постинфарктное ремоделирование. Опиоиды ингибируют апоптоз кардиомиоцитов при реперфузии, их влияние на аутофагический поток при реперфузии миокарда требует дальнейшего изучения. Опиоиды могут снижать избыточную продукцию АФК в реперфузируемом миокарде.

Таким образом, опиоиды могут стать препаратами для лечения ОИМ. Наиболее перспективны в этом плане опиоидные пептиды, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноту, рвоту и угнетение дыхания.

Список литературы / References

1. Menees D.S., Peterson E.D., Wang Y., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S., Gurm H.S. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901–909. doi: 10.1056/NEJMoal208200
2. Fabris E., Kilic S., Schellings D.A.A.M., Ten Berg J.M., Kennedy M.W., van Houwelingen K.G., Giannitsis E., Kolkman E., Ottervanger J.P., Hamm C., Van't Hof A.W.J. Long-term mortality and prehospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2017;103(19):1515–1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181
3. Vaidya S.R., Devarapally S.R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017;7(1):16–26. doi: 10.21037/cdt.2016.08.06
4. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., Kinnaird T., Ludman P., de Belder M.A., Baumbach A., Byrne J., Rashid M., Curzen N., ... British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104(20):1683–1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366
5. Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M., Mentias A., Elgendy I., Burke M.N., Capodanno D., Brilakis E.S. 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
6. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khalique F., Ashraf M., Akmal R., Siddal M.T., Ashraf M., Ashraf S.,

- Ashraf S., ... Saboor Q.A. 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(1 Pt B):102049. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102049
7. Барбараш О.Л., Печерина Т.Б. Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять? *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(5):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230501
- Barbarash O.L., Pecherina T.B. Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian scientific medical journal.* 2023;43(5):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230501
8. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. doi: 10.1093/ehjci/jeu159
9. Acharya D. Predictors of outcomes in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Cardiol. Rev.* 2018;26(5):255–266. doi: 10.1097/CRD.0000000000000190
10. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., ... National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Affiliations. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2022;99(3):650–657. doi: 10.1002/ccd.29895
11. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2021;36(4):45–51. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51
- Panteleev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;36(4):45–51. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51
12. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodríguez-Padial L., Marín F., ... Anguita M. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(7):e13526. doi: 10.1111/eci.13526
13. Palacios Ordóñez C., Garan A.R. The landscape of cardiogenic shock: epidemiology and current definitions. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(3):236–240. doi: 10.1097/HCO.0000000000000957
14. Omer M.A., Brilakis E.S., Kennedy K.F., Alkhouli M., Elgendy I.Y., Chan P.S., Spertus J.A. Multivessel versus culprit-vessel percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2021;14(10):1067–1078. doi: 10.1016/j.jcin.2021.02.021
15. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Krylatov A.V., Fu F., Pei J., Ryabov V.V., ... Sarybaev A. A historical literature review of coronary microvascular obstruction and intra-myocardial hemorrhage as functional/structural phenomena. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):281–302. doi: 10.7555/JBR.37.20230021
16. Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Mukhomedyanov A.V., Boshchenko A.A., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Krylatov A.V., Gombozhapova A.E., ... Diez E.R. The role of microvascular obstruction and intra-myocardial hemorrhage in reperfusion cardiac injury. analysis of clinical data. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024;25(3):105. doi: 10.31083/j.rcm2503105
17. Macut D., Ognjanović S., Ašanin M., Krljanić G., Milenković T. Metabolic syndrome and myocardial infarction in women. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(36):3786–3794. doi: 10.2174/1381612827666210610114029
18. Mao Q., Zhou D., Li Y., Wang Y., Xu S.C., Zhao X.H. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Dis. Markers.* 2019;2019:6891537. doi: 10.1155/2019/6891537
19. Wang H.H., Jia S.D., Liu Y., Xu J.J., Gao Z., Song Y., Tang X.F., Jiang P., Zhao X.Y., Song L., ... Gao L.J. The impact of metabolic syndrome and its individual components on long-term prognosis of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(21):1623–1628. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20190920-02077
20. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J., Brown S.A., Lishmanov Y.B., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. doi: 10.1002/med.21395
21. Gross G.J., Auchampach J.A. Reperfusion injury: Does it exist? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007;42(1):12–18. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.09.009
22. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(2):579–588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002
23. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic. Res. Cardiol.* 2007;102(4):341–349. doi: 10.1007/s00395-007-0651-6
24. Förster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. The δ -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):1604–1608. doi: 10.1152/ajpheart.00418.2007

25. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life.Sci.* 2007;81(15):1223–1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031

26. Gross G. Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003;35(7):709–718. doi: 10.1016/S0022-2828(03)00135-4

27. 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. doi: 10.1016/j.jss.2007.07.020

28. Roques B., Gacel G., Dauge V., Baamonde A., Calenco G., Turcaud S., Coric P., Fournie-Zaluski M.C. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophysiol. Clin.* 1990;20(5):369–387. doi: 10.1016/S0987-7053(05)80205-9

29. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C., Cokinos D.V. 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. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832a225a

30. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the δ -opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth. Analg.* 2009;109(5):1395–1402. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b92201

31. Wong G.T.C., Li R., Jiang L.L., Irwin M.G. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia–reperfusion injury via κ or δ opioid receptor activation. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2010;54(4):510–518. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02145.x

32. Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Schlack W., Preckel B., Hollmann M.W. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels. *Br. J. Anaesth.* 2010;105(5):589–595. doi: 10.1093/bja/aeq213

33. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H., Lee M.Y., Park J.H. Morphine-induced post-conditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean. J. Anesthesiol.* 2011;61(1):69–74. doi: 10.4097/kjae.2011.61.1.69

34. Chen Z., Liu R., Niu Q., Wang H., Yang Z., Bao Y. Morphine postconditioning alleviates autophagy in ischemia-reperfusion induced cardiac injury through up-regulating lncRNA UCA1. *Biomed. Pharmacother.* 2018;108:1357–1364. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.119

35. Chen Z., Zhang X., Liu Y., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury via inhibiting JNK/p38 MAPK and mitochondrial permea-

bility transition pores signaling pathways. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(1):61–70. doi: 10.1159/000445605

36. Chen Z., Spahn D.R., Zhang X., Liu Y., Chu H., Liu Z. Morphine postconditioning 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. doi: 10.1159/000447890

37. 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. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175094

38. 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. doi: 10.1016/j.intimp.2012.04.009

39. 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. doi: 10.1007/s10616-017-0127-y

40. Ha J.Y., Lee Y.C., Park S.J., Jang Y.H., Kim J.H. Remifentanyl postconditioning has cross talk with adenosine receptors in the ischemic-reperfused rat heart. *J. Surg. Res.* 2015;195(1):37–43. doi: 10.1016/j.jss.2015.01.010

41. Lin P.T., Chen W.H., Zheng H., Lai Z.M., Zhang L.C. Involvement of AQP 1 in the cardioprotective effect of remifentanyl post-conditioning in ischemia/reperfusion rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(8):12736–12745.

42. Chen M., Liu Q., Chen L., Zhang L., Cheng X., Gu E. HDAC3 Mediates cardioprotection of remifentanyl postconditioning by targeting GSK-3 β in H9c2 cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation injury. *Shock.* 2018;50(2):240–247. doi: 10.1097/SHK.0000000000001008

43. James M.K., Feldman P.L., Schuster S.V., Bilotta J.M., Brackeen M.F., Leighton H.J. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991;259(2):712–718.

44. Xu J., Bian X., Zhao H., Sun Y., Tian Y., Li X., Tian W. Morphine prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial mitochondrial damage by activating δ -opioid receptor/EGFR/ROS pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022;36(5):841–857. doi: 10.1007/s10557-021-07215-w

45. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2008;103(5):454–463. doi: 10.1007/s00395-008-0726-z

46. Kim J.H., Jang Y.H., Chun K.J., Kim J., Park Y.H., Kim J.S., Kim J.M., Lee M.Y. Kappa-opioid receptor activation during reperfusion limits myo-

- cardial infarction via ERK1/2 activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;60(5):351–356. doi: 10.4097/kjae.2011.60.5.351
47. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S., Kaye A.D., Huang L., Pei J. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF- α induction induced by ischemia–reperfusion in rat heart. *Cytokine.* 2011;56(2):503–507. doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.015
48. Wu Y., Wan J., Zhen W.Z., Chen L.F., Zhan J., Ke J.J., Zhang Z.Z., Wang Y.L. The effect of butorphanol postconditioning on myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;18(3):308–312. doi: 10.1093/icvts/ivt516
49. Huang L., Li J., Gu J., 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. doi: 10.26355/eurrev_201803_14601
50. Tsibulnikov S.Yu., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Krylatov A.V., Tsibulnikova M.R., Lishmanov Yu.B. Prospects of using of κ -opioid receptor agonists U-50,488 and ICI 199,441 for improving heart resistance to ischemia/reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;159(6):718–721. doi: 10.1007/s10517-015-3057-8
51. Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Rajendra Prasad N., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid κ_1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol. Res.* 2021;70(4):523–531. doi: 10.33549/physiolres.934646
52. Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Yu., Maslov L.N. Comparative analysis of infarct size limiting activity of κ -opioid receptor agonists in in vivo reperfused heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):594–597. doi: 10.1007/s10517-021-05113-7
53. Zhang S., Zhou Y., Zhao L., Tian X., Jia M., Gu X., Feng N., An R., Yang L., Zheng G., ... Pei J. κ -opioid receptor activation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via AMPK/Akt/eNOS signaling activation. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;833:100–108. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.043
54. Tian X., Zhou Y., Wang Y., Zhang S., Feng J., Wang X., Guo H., Fan R., Feng N., Jia M., ... Pei J. Mitochondrial dysfunction and apoptosis are attenuated on κ -opioid receptor activation through AMPK/GSK-3 β pathway after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;73(2):70–81. doi: 10.1097/FJC.0000000000000635
55. Zhang W.P., Zong Q.F., Gao Q., Yu Y., Gu X.Y., Wang Y., Li Z.H., Ge M. 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. doi: 10.3892/mmr.2016.5695
56. Wu S., Zhang L., Fan H., Huang Y., Zong Q., Gao Q., Li Z. 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. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.06.09
57. Huang Y.P., Yang T.H., Jin Z.Y., Wang Y., Ye H.W., Gao Q., Li Z.H. 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. doi: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.07
58. Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Tsibulnikov S.Yu., Pei J.M. Endomorphins and β -endorphin do not affect heart tolerance to the pathogenic effect of reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(1):23–26. doi: 10.1007/s10517-016-3535-7
59. He S.F., Jin S.Y., Yang W., Pan Y.L., Huang J., Zhang S.J., Zhang L., Zhang Y. Cardiac μ -opioid receptor contributes to opioid-induced cardioprotection in chronic heart failure. *Br. J. Anaesth.* 2018;121(1):26–37. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.110
60. Goldberg I.E., Rossi G.C., Letchworth S.R., Mathis J.P., Ryan-Moro J., Leventhal L., Su W., Emmel D., Bolan E.A., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998;286(2):1007–1013.
61. Aitchison K.A., Baxter G.F., Moneeb Awan M., Smith R.M., Yellon D.M., Opie L.H. 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. doi: 10.1007/s003950050001
62. Zhu Y., Chi J., Cai S., Liu S., Yuan J., Xu H., Zhou H. 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. doi: 10.7150/ijms.83207
63. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol.* 1998;274(3):909–914. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.3.H909
64. Huh J., Gross G.J., Nagase H., Liang B.T. Protection of cardiac myocytes via δ_1 -opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001;280(1):377–383. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H377
65. Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Yu., Krylatov A.V., Maslov L.N. Comparative analysis of infarct size limiting activity of δ -opioid receptor agonists in reperfused heart in vivo. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):604–607. doi: 10.1007/s10517-021-05115-5
66. Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oelt-

gen P.R. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;907:174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302

67. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The infarct-reducing effect of the δ_2 opioid receptor agonist deltorphin II: the molecular mechanism. *Membranes (Basel)*. 2023;13(1):63. doi: 10.3390/membranes13010063

68. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80(6): 39–44.

Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The blood-brain barrier permeability for opioid peptides. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(6):39–44. [In Russian].

69. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Azev V.N., Maslov L.N. The role of δ_2 -opioid receptors in the regulation of tolerance of isolated cardiomyocytes to hypoxia and reoxygenation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(4):433–436. doi: 10.1007/s10517-024-06041-y

70. Hou J., Wang H., Li X., Zhu Y. Remifentanyl functions in the adaptive protection of cardiac function following ischemia. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(4):1514–1520. doi: 10.3892/etm.2017.4124

71. 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. doi: 10.1691/ph.2020.0497

72. 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. (Maywood)*. 2017;242(9):986–995. doi: 10.1177/1535370216684041

73. Stiermaier T., Schaefer P., Meyer-Saraei R., Saad M., de Waha-Thiele S., Pöss J., Fuernau G., Graf T., Kurz T., Frydrychowicz A., ... Eitel I. Impact of morphine treatment with and without metoclopramide coadministration on myocardial and microvascular injury in acute myocardial infarction: insights from the randomized MonAMI trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2021;10(9):e018881. doi: 10.1161/JAHA.120.018881

74. Li X., Gui Z., Liu H., Qian S., Jia Y., Luo X. Remifentanyl pretreatment ameliorates H/R-induced cardiac microvascular endothelial cell dysfunction by regulating the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway. *Bioengineered*. 2021;12(1):7872–7881. doi: 10.1080/21655979.2021.1969843

75. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y., Pei J., Zhang W. 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. doi: 10.1159/000447911

76. Rajani S.F., Imani A., Faghihi M., Izad M., Kardar G.A., Salehi Z. Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;847:61–71. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.023

77. Rajani S.F., Faghihi M., Imani A. Post-infarct morphine treatment reduces apoptosis and myofibroblast density in a rat model of cardiac ischemia-reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2020;887:173590. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173590

78. 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-3 β . *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013;57(2):236–242. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02748.x

79. Zhang Y., Zhang L., Gu E., Zhu B., Zhao X., Chen J. Long-term insulin treatment restores cardioprotection induced by sufentanil postconditioning in diabetic rat heart. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016;241(6):650–657. doi: 10.1177/1535370215622706

80. Chen L., Chen M., Du J., Wan L., Zhang L., Gu E. Hyperglycemia attenuates remifentanyl postconditioning-induced cardioprotection against hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cardiomyoblasts. *J. Surg. Res.* 2016;203(2):483–490. doi: 10.1016/j.jss.2016.03.052

81. Chen X., Zhao S., Xia Y., Xiong Z., Li Y., Tao L., Zhang F., Wang X. G protein coupled receptor kinase-2 upregulation causes κ -opioid receptor desensitization in diabetic heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;482(4):658–664. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.090

82. Zemljic-Harpe A.E., See Hoe L.E., Schilling J.M., Zuniga-Hertz J.P., Nguyen A., Vaishnav Y.J., Belza G.J., Budiono B.P., Patel P.M., Head B.P., ... Patel H.H. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB. J.* 2021;35(3):e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R

83. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.N., Oeltgen P.R. 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

84. Fuardo M., Lemoine S., Coco C.L., Hannon J.L., Massetti M. [D-Ala2, D-Leu5]-enkephalin (DADLE) and morphine-induced postconditioning by inhibition of mitochondrial permeability transition pore, in human myocardium. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013;238(4):426–432. doi: 10.1177/1535370212474602

85. Kunecki M., Płazak W., Roleder T., Biernat J., Oleksy T., Podolec P., Gołba K.S. “Opioidergic postconditioning” of heart muscle during ischemia/rep-

- erfusion injury. *Cardiol. J.* 2017;24(4):419–426. doi: 10.5603/CJ.a2016.0090
86. Kunecki M., Roleder T., Biernat J., Kukla P., Tomkiewicz-Pajak L., Deja M., Podolec P., Gołba K.S., Płazak W. Opioidergic conditioning of the human heart muscle in nitric oxide-dependent mechanism. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(8):1069–1073. doi: 10.17219/acem/70192
87. de Waha S., Eitel I., Desch S., Fuernau G., Lurz P., Urban D., Schuler G., Thiele H. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(9):727–734. doi: 10.1007/s00392-015-0835-2
88. Gwag H.B., Kim E.K., Park T.K., Lee J.M., Yang J.H., Song Y. B., Choi J.H., Choi S.H., Lee S.H., Chang S.A., ... Hahn J.Y. Cardioprotective effects of intracoronary morphine in st-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(4):e005426. doi: 10.1161/JAHA.116.005426
89. Farag M., Spinhakis N., Srinivasan M., Sullivan K., Wellsted D., Gorog D. Morphine analgesia Pre-PPCI Is associated with prothrombotic state, reduced spontaneous reperfusion and greater infarct size. *Thromb. Haemost.* 2018;118(3):601–612. doi: 10.1055/s-0038-1629896
90. Le Corvoisier P., Gallet R., Lesault P.F., Audureau E., Paul M., Ternacle J., Ghostine S., Champagne S., Arrouasse R., Bitari D., ... Teiger E. Intra-coronary morphine versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction: the MIAMI randomized controlled trial. *BMC. Cardiovasc. Disord.* 2018;18(1):193. doi: 10.1186/s12872-018-0936-8
91. Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V., Boshchenko A.A., Khaliulin I., Prasad N.R., Fu F., ... Oeltgen P.R. Reperfusion cardiac injury: receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. doi: 10.2174/1573403X18666220413121730
92. Lin J., Wang H., Li J., Wang Q., Zhang S., Feng N., Fan R., Pei J. κ -Opioid receptor stimulation modulates TLR4/NF- κ B signaling in the rat heart subjected to ischemia–reperfusion. *Cytokine.* 2013;61(3):842–848. doi: 10.1016/j.cyto.2013.01.002
93. Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Voronkov N.S., Derkachev I.A., Boshchenko A.A., Fu F., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis.* 2023;28(1-2):55–80. doi: 10.1007/s10495-022-01786-1
94. Zuo Y., Zhang J., Cheng X., Li J., Yang Z., Liu X., Gu E., Zhang Y. Enhanced autophagic flux contributes to cardioprotection of remifentanyl preconditioning after hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;514(3):953–959. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.068
95. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotina M., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K., Boshchenko A.A., Ma H., Zhang Y., Fu F., Pei J., Azev V.N., Pereverzev V.A. Do reactive oxygen species damage or protect the heart in ischemia and reperfusion? Analysis on experimental and clinical data. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):268–280. doi: 10.7555/JBR.36.20220261
96. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Gomez L., Wang H., Jaggi A.S., Downey J.M. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436
97. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003
98. Ryabov V.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mukhomedyanov A.V., Kilin M., Gusakova S.V., Gombozhapova A.E., Panteleev O.O. Ferroptosis, a regulated form of cell death, as a target for the development of novel drugs preventing ischemia/reperfusion of cardiac injury, cardiomyopathy and stress-induced cardiac injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):897. doi: 10.3390/ijms25020897
99. Гатштейн Х., Акил Х. Наркотические анальгетики. Гл. 23. В кн.: *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. Ред. А.Г. Гилман, Дж. Хардман, Л. Либерд. М.: Практика, 2006. С. 447–484.
- Gatshtein Kh., Akil Kh. Narcotic analgesics. In: *Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman*. Eds. A.G. Gilman, J. Khardman, L. Liberd. Moscow: Praktika, 2006. P. 447–484. [In Russian].

Сведения об авторах:

Мухомедзянов Александр Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha_m91@mail.ru
Маслов Леонид Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru
Попов Сергей Валентинович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-1607-1482, e-mail: press@cardio-tomsk.ru
Слидневская Алиса Сергеевна, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com
Кан Артур, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com
Нарыжная Наталья Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Mukhomedzyanov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1808-556X,
e-mail: sasha_m91@mail.ru

Leonid N. Maslov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Sergey V. Popov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-1607-1482,
e-mail: press@cardio-tomsk.ru

Alisa S. Slidnevskaya, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

Artur Kan, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com

Natalya V. Naryzhnaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.10.2024

После доработки 03.11.2024

Принята к публикации 24.01.2024

Received 10.10.2024

Revision received 03.11.2024

Accepted 24.01.2024