

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-329

**μ-ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КАК МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ
ДЛЯ КАРДИОПРОТЕКЦИИ*****μ-OPIOID RECEPTORS AS A MOLECULAR TARGET
FOR CARDIOPROTECTION**

А. Кан, Н. В. Нарыжная, М. Килин, А. Е. Граб

НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН

А. Kan, N. V. Naryzhnaya, M. Kilin, A. E. Grab

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center RAS

✉ kan989817@gmail.com

Аннотация

Адаптация к непрерывной хронической нормобарической гипоксии (ХНГ) при ишемии/реперфузии оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Данный эффект связан с увеличением содержания μ-опиоидного пептида в ткани миокарда. Метаболический синдром (МС) снижает кардиопротекторную эффективность ХНГ. μ-опиоидные рецепторы могут стать перспективной целью кардиопротекции.

Abstract

Adaptation to continuous chronic normobaric hypoxia (CNH) during ischemia/reperfusion has an infarction-limiting effect. This effect is associated with an increase in the content of μ-opioid peptide in myocardial tissue. Metabolic syndrome (MS) reduces the cardioprotective effectiveness of CNH. μ-opioid receptors may become a promising target for cardioprotection.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в особенности острый инфаркт миокарда (ОИМ), до сих пор остаются ведущей причиной смертности в мире. Одним из важных патогенетических факторов ОИМ является ишемическое-реперфузионное повреждение [1]. Перспективным направлением в исследовании кардиопротекторных механизмов является изучение адаптивных реакций организма к состоянию хронической гипоксии, в особенности изучение роли эндогенных агонистов μ-опиоидных рецепторов в инфаркт-лимитирующем эффекте ХНГ. Эти рецепторы могут стать новой мишенью для кардиопротекции. Неясно влияние МС на эффективность ХНГ, его механизмы и инфаркт-лимитирующий эффект агонистов.

Цель исследования — определить роль μ-опиоидных рецепторов (ОР) в кардиопротекторном эффекте у крыс с адаптацией к непрерывной хронической нормобарической гипоксии при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на крысах Вистар ($n = 80$) массой 250–300 г. Животные были случайным образом распределены на группы по 10 особей в каждой.

Для моделирования адаптации к непрерывной ХНГ крыс содержали в специальной герметичной камере с уровнем кислорода 12 % в течение 21 дня. Животных извлекали из гипоксической камеры за 24 ч до начала эксперимента [2].

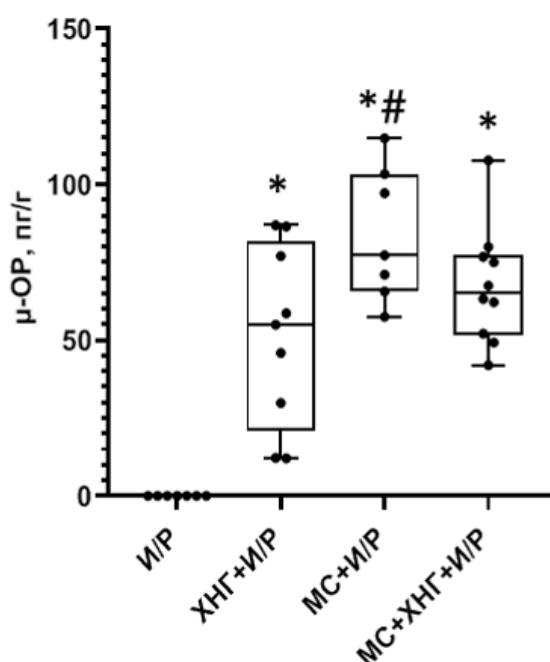
Для моделирования экспериментального инфаркта миокарда наркотизированным животным проводили острую 45-минутную коронароокклюзию с последующей 2-часовой реперфузией [3]. Выявление зоны некроза и зоны риска проведем по методу, использованному нами ранее [3].

Для экстракции опиоидных пептидов ткань миокарда забирали из зоны ишемии, замораживали в жидком азоте. Замороженную ткань растирали в ступке с жидким азотом, смешивали с 2 мл буфера А и центрифугировали при 6000 g 20 мин при 4 °С. Супернатант переносили в чистые пробирки, не захватывая осевшие частицы.

Исследование содержания μ-опиоидных пептидов в ткани миокарда проводили ELISA наборами E02E0522 эндоморфин-1 (BlueGene, Китай); E02E0143 эндоморфин-2 (BlueGene, Китай). Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.).

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00048-П).

© А. Кан, Н. В. Нарыжная, М. Килин, А. Е. Граб, 2025



Содержание опиоидных рецепторов в миокарде при адаптации к хронической непрерывной гипоксии, экспериментальном метаболическом синдроме и их сочетанном воздействии.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «И/Р»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ХНГ + И/Р»

Результаты

ХНГ повышала экспрессию μ -опиоидных рецепторов относительно контроля (рис. 1). Содержание μ -ОР в миокарде крыс с МС было выше, чем в миокарде крыс группы ишемии/реперфузии (И/Р). Значимых различий между группами «МС + И/Р» и «МС + ХНГ + И/Р» отмечено не было.

Измерение уровня опиоидных пептидов в миокарде крыс показало, что содержание эндоморфина-1 во всех группах статистически значимо не изменялось, а содержание эндоморфина-2 было выше в группе «ХНГ + И/Р» по сравнению с «И/Р». На фоне МС количество данного опиоида значимо не изменялось по сравнению с группой «И/Р» (см. таблицу). Однако при адаптации к ХНГ на фоне

МС значимо снижался уровень эндоморфина-2 по сравнению с группой «ХНГ + И/Р», при этом его количество было больше, чем у животных групп «И/Р» и «МС + И/Р».

Адаптация к ХНГ оказывала выраженный кардиопротекторный эффект. Размер инфаркта был на 45 % меньше по сравнению с контролем. В то же время у крыс с МС был снижен кардиопротекторный эффект адаптации к ХНГ.

Уровень опиоидных пептидов в миокарде при адаптации к хронической непрерывной гипоксии, экспериментальном метаболическом синдроме и их сочетанном воздействии (Ме (Q1; Q2))

Опиоид	Группа			
	1 — И/Р (n = 10)	2 — ХНГ + И/Р (n = 10)	3 — МС + И/Р (n = 10)	4 — МС + ХНГ + И/Р (n = 10)
Эндоморфин-1, пг/мг	0,22(0,21; 0,23)	0,23(0,21; 0,24)	0,22(0,18; 0,32)	0,22(0,21; 0,22)
Эндоморфин-2, пг/мг	1,2(1; 1,9)	16,3(15,1; 18,4) $p1 < 0,001$	2,3(1,7; 2,9) $p2 < 0,001$	11,1(10,2; 13,2) $p1,2,3 < 0,01$

Примечание: $p1$ — по сравнению с группой «И/Р», $p2$ — по сравнению с группой «ХНГ + И/Р», $p3$ — по сравнению с группой «МС + И/Р».

Заключение

Результаты данного исследования показали, что μ -ОР участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ХНГ. Данный эффект связан с увеличением μ -опиоидного пептида в ткани миокарда. При этом МС снижает кардиопротекторную эффективность ХНГ. Агонисты μ -ОР могут быть мишенью для кардиопротекции, но определение их эффективности требует дальнейших исследований.

Литература

1. Mukhomedzyanov A. V. et al. Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review) // Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025. Vol. 40, No. 2. P. 11–20.
2. Mukhomedzyanov A. V. et al. The role of δ_2 -opioid receptors in the regulation of tolerance of isolated cardiomyocytes to hypoxia and reoxygenation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024. Vol. 176, No. 4. P. 433–436.
3. Maslov L. N. et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia // Life Sciences. 2013. Vol. 93, No. 9–11. P. 373–379.