

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

A. 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 кардиопroteкции.

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 ишемико-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 кардиопroteкции. 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].

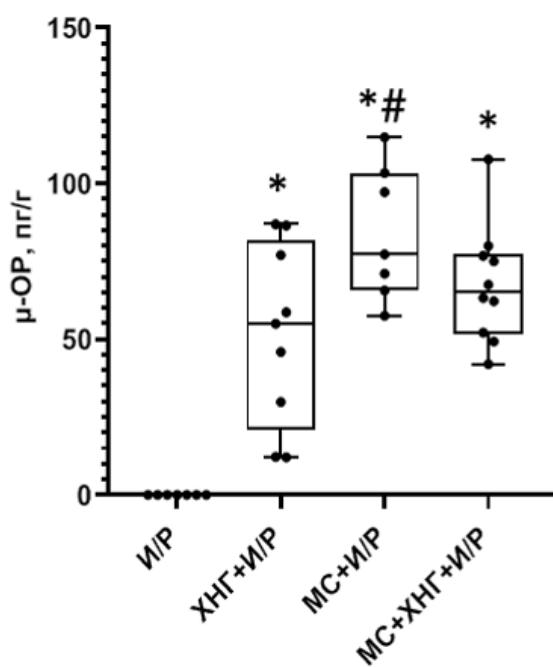
Для моделирования экспериментального инфаркта миокарда наркотизированным животным проводили острую 45-минутную коронароокклюзию с последующей 2-часовой реперфузией [3]. Выявление зоны некроза и зоны риска проведем по методу, использованному нами ранее [3].

Для экстракции опиоидных пептидов ткань миокарда забирали из зоны ишемии, замораживали в жидким азоте. Замороженную ткань растирали в ступке с жидким азотом, смешивали с 2 мл буфера А и центрифугировали при 6000 g 20 мин при 4 °C. 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, экспериментальному метаболическому синдрому 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 -OP 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 значительно 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 (Me (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, pg/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, pg/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 -OP 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 -OP могут быть мишенью для кардиопротекции, но определение их эффективности требует дальнейших исследований.

Литература

- 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.
- 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.
- 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.