



УДК 616.127-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ДЕЛЬТОРФИНА II ПРИ РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА. РОЛЬ NO-СИНТАЗЫ, ГУАНИЛИЛЦИКЛАЗЫ, цГМФ, МРТ-ПОРЫ

С.В. Попов¹, А.В. Мухомедзянов¹, Б.К. Курабатов¹, В.Н. Азев², Г.З. Суфианова³,
М.С. Хлёткина³, А.Ш. Сарыбаев⁴, Л.Н. Маслов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; ² Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, проспект Науки, 6, Пушкино, Московская область, Российская Федерация, 142290; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, 54, Тюмень, Российская Федерация, 625023; ⁴ Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ул. Тоголока Молдо, 3, Бишкек, Кыргызстан, 720040

Основные положения

- Селективный агонист δ_2 -опиоидных рецепторов дельторфин II повышает толерантность сердца к реперфузии за счет активации гуанилилциклазы, стимуляции синтеза цГМФ, активации саркК_{АТФ}-каналов и блокады МРТ-поры.

Цель	Оценить роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II на модели ишемии и реперфузии сердца крысы.
Материалы и методы	Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч) воспроизводили у крыс, наркотизированных хлоралозой. Селективный агонист δ_2 -опиоидных рецепторов дельторфин II вводили внутривенно в дозе 120 мкг/кг за 5 мин до реперфузии. Ингибитор NO-синтазы L-NAME, ингибитор гуанилилциклазы ODQ, блокатор МРТ-поры атрактилозид вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии. В ткани миокарда определяли уровень цАМФ и цГМФ.
Результаты	Обнаружено, что дельторфин II вызывает уменьшение размера инфаркта в два раза. L-NAME не влиял на кардиопротекторное действие дельторфина. Атрактилозид и ODQ полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина. Дельторфин II вызывал повышение уровня цГМФ в миокарде, но не влиял на уровень цАМФ.
Заключение	Анализ и обобщение полученных данных и результатов предыдущих исследований свидетельствуют о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией δ_2 -опиоидных рецепторов, расположенных в кардиомиоцитах, с последующей активацией гемоксигеназы-1, увеличением продукции CO, стимуляцией гуанилилциклазы и активацией протеинкиназы G. Предполагаемыми конечными эффекторами являются МРТ-пора и саркК _{АТФ} -канал. В свою очередь NO-синтаза не участвует в передаче сигнала от δ_2 -ОР на МРТ-пору и саркК _{АТФ} -канал.
Ключевые слова	Сердце • Ишемия-реперфузия • Опиоидные рецепторы • МРТ-пора • К _{АТФ} -каналы

Поступила в редакцию: 23.07.2024; поступила после доработки: 11.08.2024; принята к печати: 24.09.2024

Для корреспонденции: Александр Валерьевич Мухомедзянов, sasha_m91@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Alexander V. Mukhomedzyanov, sasha_m91@mail.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

INFARCT-REDUCING EFFECT OF DELTORPHIN II IN REPERFUSION OF THE HEART. THE ROLE OF NO-SYNTASE, GUANYLYLCYCLASE, cGMP, MPT PORE

S.V. Popov¹, A.V. Mukhomedzyanov¹, B.K. Kurbatov¹, V.N. Azev², G.Z. Sufianova³,
M.S. Khlestkina³, A.Sh. Sarybaev⁴, L.N. Maslov¹

¹ Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 6, prospect Nauki, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation, 142290; ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 54, Odesskaya St., Tyumen, Russian Federation, 625023; ⁴ National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 3, Togoloka Moldo St., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720040

Highlights

- The selective δ_2 -opioid receptor agonist deltorphin II increases cardiac tolerance to reperfusion by activating guanylyl cyclase, stimulating cGMP synthesis, activating sarcK_{ATP} channel, and blocking MPT pore.

Aim To evaluate the role of NO-synthase, guanylyl cyclase, cGMP, MPT pore in the infarct-limiting effect of deltorphin II in the model of ischemia and reperfusion of the rat heart.

Methods Coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h) were performed in rats anesthetized with chloralose. The selective δ_2 -opioid receptor agonist deltorphin II was administered intravenously at a dose of 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 5 min before reperfusion. The NO synthase inhibitor L-NAME, the guanylyl cyclase inhibitor ODQ, and the MPT pore blocker atractyloside were administered intravenously 10 min before reperfusion. The cAMP and cGMP levels were measured in myocardial tissue.

Results Deltorphin II causes a decrease in infarct size by about 50%. L-NAME did not affect the cardioprotective effect of deltorphin. Atractyloside and ODQ completely abolished the infarct-reducing effect of deltorphin. Deltorphin II caused an increase in the cGMP level in the myocardium, but did not affect the cAMP level.

Conclusion Analysis and generalization of obtained data and the results of previous studies indicate that the infarct-limiting effect of deltorphin II is associated with activation of δ_2 -opioid receptors located in cardiomyocytes, followed by activation of heme oxygenase-1, an increase in CO production, stimulation of guanylyl cyclase, and activation of protein kinase G. The putative end-effectors are MPT pore and sarcK_{ATP} channel. In turn, NO synthase is not involved in signal transduction from δ_2 -OR to the MPT pore and sarcK_{ATP} channel.

Keywords Heart • Ischemia/reperfusion • Opioid receptors • MPT pore • K_{ATP} channels

Received: 23.07.2024; received in revised form: 11.08.2024; accepted: 24.09.2024

Список сокращений

АД	– артериальное давление	сarcK _{ATP} -канал	– сарколеммальный K _{ATP} -канал
K _{ATP} -каналы	– АТФ-чувствительные K ⁺ -каналы	цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
митоK _{ATP} -канал	– митохондриальный KATP-канал	цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ОР	– опиоидный рецептор	NOS	– NO-синтаза

Введение

Внутригоспитальная смертность пациентов

с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное

вмешательство, в кардиологических стационарах составляет 5–7% [1, 2]. За последние годы этот показатель не снизился. Основной причиной смертности пациентов с острым инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства является кардиогенный шок [3, 4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от величины инфаркта [5, 6]. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость создания новых лекарственных препаратов, способных ограничивать размер инфаркта миокарда и предупреждать появление кардиогенного шока. Инотропные препараты и вазопрессоры, которые используют при возникновении кардиогенного шока, требуют тщательного подбора в зависимости от состояния пациента и обладают рядом побочных эффектов, которые могут усугубить состояние больного [7]. Мы полагаем, что прототипом для создания подобных препаратов могли бы стать опиоидные пептиды.

По мере внедрения в клиническую практику чрескожных коронарных вмешательств все большее значение в патогенезе острого инфаркта миокарда приобретает реперфузионное повреждение сердца. По нашим данным, на его долю приходится до 50% от конечного размера инфаркта после 45-минутной коронароокклюзии [8]. Между тем опиоиды способны предупреждать возникновение реперфузионного повреждения сердца [8, 9] и улучшать сократимость сердца при реперфузии [10]. Опиоидные пептиды не проходят через гематоэнцефалический барьер, поэтому лишены центральных побочных эффектов морфина и других опиоидов (угнетение дыхательного центра, наркотическая зависимость) [11]. Прототипом нового лекарственного препарата мог бы стать селективный пептидный агонист δ_2 -опиоидных рецепторов (ОР), который бы уменьшал размер инфаркта при реперфузии сердца [8]. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина является следствием активации периферических δ_2 -ОР, расположенных в кардиомиоцитах [8]. Молекулярный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II при реперфузии сердца оставался неизвестен. Мы предположили, что в его реализации могут участвовать МРТ-пора (mitochondrial permeability transition pore), АТФ-чувствительные K^+ -каналы (K_{ATP} -каналы), NO-синтаза (NOS), NO-чувствительная гуанилилциклаза, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и протеинкиназа G.

Гипотетическими конечными эффекторами ишемического пре- и посткондиционирования являются МРТ-пора и K_{ATP} -каналы [12, 13]. В обеспечении толерантности сердца к ишемии-реперфузии важную роль играют NOS, гуанилилциклаза, цГМФ и протеинкиназа G [12]. Опираясь на указанные сведения, мы предположили, что эти моле-

кулярные структуры могут быть задействованы в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II при реперфузии сердца.

Цель исследования – оценить роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры в инфаркт-лимитирующем влиянии дельторфина II при реперфузии сердца

Материалы и методы

Исследование выполнено на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директивы Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.12.2020).

Животных наркотизировали внутривенным введением α -хлоралозы (60 мг/кг, Sigma-Aldrich, США) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series (CWE Inc., США). Коронароокклюзию и реперфузию осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [14]. Регистрация систолического артериального давления (АД) осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biorac System Inc., США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biorac System Inc., США). Измерение АД проводили путем канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L, сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 и персональным компьютером. Данный прибор также использовался для регистрации электрокардиограммы. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска лигатуру вновь затягивали, миокард окрашивали струйно через аорту 5% перманганатом калия. Зоной риска принято называть миокард, подвергнутый ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, США). Визуализацию зоны некроза от зоны риска осуществляли путем окрашивания 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (Sigma-Aldrich, США) в течение 30 мин при 37 °C. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался. После окончания окраски срезы помещали в 10% раствор формаль-

дегида на одни сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050 (Hewlett-Packard, США). Размер зоны риска и зоны инфаркта определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска).

Блокаторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии, а дельторфин II – за 5 мин до реперфузии. Каждая экспериментальная группа включала по 12 особей. В группу контроля вошли животные, которым вводили физиологический раствор.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: селективный агонист δ 2-ОР дельторфин II – в дозе 0,12 мг/кг [8], ингибитор NO-синтазы L-NAME – в дозе 10 мг/кг [15], ингибитор гуанилатциклазы ODQ – в дозе 1 мг/кг [16], блокатор МРТ-поры атрактилозид – в дозе 5 мг/кг [17].

Все препараты растворяли в 0,9% NaCl, за исключением ODQ, который растворяли в смеси DMSO / 20% β -гидроксипропил-циклодекстрине (1:9). Как показали наши предварительные эксперименты, подобная смесь, которую водили в дозе 1 мл/кг, не влияет на размер инфаркта [8].

Дельторфин-II был приобретен в компании PolyPeptide Laboratories (США), L-NAME – в компании Sigma-Aldrich (США), атрактилозид – в MedChemExpress (США), ODQ – в компании Tocris (Великобритания). Наборы для определения циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ были куплены в компании Cloud-Clone Corporation (КНР).

Определение циклических нуклеотидов. Ткань миокарда подвергали заморозке в жидком азоте.

Экстракцию циклонуклеотидов из ткани миокарда проводили описанным нами ранее методом [17]. Уровень цАМФ и цГМФ определяли в зоне риска через 15 мин после начала реперфузии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка, для значений, отличных от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали двухфакторный анализ ANOVA с последующим применением апостериорного критерия (поправка Бонферрони). Результаты экспериментов представлены в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Мы установили, что коронароокклюзия и реперфузия не влияли на показатели гемодинамики (АД и частоту сердечных сокращений). Дельторфин II также не менял систолическое АД и частоту сердечных сокращений (табл. 1).

Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований [8]. Атрактилозид и ODQ также не меняли частоту сердечных сокращений и АД. Ингибитор NO-синтазы L-NAME повышал систолическое АД и снижал частоту сердечных сокращений за счет стимуляции барорефлекса (см. табл. 1). Следует отметить, что ни один из трех

Таблица 1. Показатели ЧСС (уд/мин) и систолического АД (мм рт. ст.) у крыс при коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин) (Me [25%; 75%])

Table 1. Heart rate (beats/min) and systolic blood pressure (mmHg) in rats with coronary occlusion (45 min) and reperfusion (120 min) (Me [25%; 75%])

Группа / Group	Перед ишемией / Before ischemia	Перед реперфузией / Before reperfusion	Через 30 минут реперфузии / After 30 minutes of reperfusion	Через 2 часа реперфузии / After 2 hours of reperfusion
ЧСС / HR				
Контроль / Control	367 [363; 371]	360 [358; 369]	354 [347; 360]	346 [340; 351]
Дельторфин II / Deltorfin II	364 [358; 369]	358 [353; 364]	352 [348; 355]	343 [338; 348]
L-NAME	366 [360; 370]	335 [330; 341]*	318 [314; 323]*	304 [297; 311]*
ODQ	367 [361; 373]	363 [357; 368]	357 [351; 364]	350 [343; 356]
Атрактилозид / Atractyloside	363 [357; 368]	357 [351; 363]	350 [345; 356]	341 [337; 345]
САД / SBP				
Контроль / Control	124 [121; 127]	121 [117; 125]	118 [113; 121]	114 [109; 118]
Дельторфин II / Deltorfin II	121 [117; 125]	120 [118; 122]	116 [111; 119]	112 [107; 116]
L-NAME	123 [120; 128]	145 [142; 148]*	155 [151; 160]*	161 [157; 166]*
ODQ	126 [122; 130]	123 [120; 126]	120 [116; 124]	115 [111; 120]
Атрактилозид / Atractyloside	128 [125; 132]	125 [122; 129]	121 [117; 125]	117 [114; 121]

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: * $p < 0,05$ vs control; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.

блокаторов (атрактилозид, ODQ, L-NAME) не влиял на размер инфаркта. Дельторфин II уменьшал размер инфаркта в два раза (рис. 1).

Предварительное (за 10 мин до реперфузии) введение L-NAME не влияло на кардиопротекторный эффект дельторфина II. Блокатор МРТ-поры атрактилозид полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, так же действовал ингибитор NO-чувствительной гуанилилциклазы ODQ (см. рис. 1).

Дельторфин II увеличивал уровень цГМФ в миокарде в два раза по сравнению с ишемией-реперфузией и контролем, но не влиял на содержание цАМФ в ткани миокарда (табл. 2).

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II зависит от блокады МРТ-поры этим пептидом. Ранее нами показано, что кардиопротекторный эффект дельторфина II зависит от открытия сарколеммальных К_{АТФ}-каналов (саркК_{АТФ}-каналов) [19]. Митохондриальный К_{АТФ}-канал (миток_{АТФ}-канал) не участвует в дельторфин-индуцированном повышении толерантности сердца к реперфузии [19]. Следовательно, гипотетическими конечными эффекторами инфаркт-лимитирующего эффекта дельторфина II являются МРТ-пора и саркК_{АТФ}-канал. При передаче сигнала от δ₂-ОР к МРТ-поре и саркК_{АТФ}-каналу, вероятно, может быть задействована NOS.

Ранее было документально подтверждено участие NOS в кардиопротекторном влиянии опиоид-

ного пептида Eribis 94, агониста μ-ОР [20]. Однако ингибитор NO-синтазы L-NAME не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина. Следовательно, NOS не является тем промежуточным звеном, которое обеспечивает передачу сигнала от δ₂-ОР к МРТ-поре и саркК_{АТФ}-каналу. Логично предположить, что NO-чувствительная гуанилилциклаза также не участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина. Однако мы выяснили, что ингибитор NO-чувствительной гуанилилциклазы ODQ полностью устранял защитное действие дельторфина.

В последние годы появились сообщения о том, что опиоиды могут активировать гемоксигеназу-1 – фермент, который синтезирует оксид углерода [21, 22]. Его активация приводит к повышению устойчивости сердца к ишемии-реперфузии [23]. Опираясь на эти сведения, мы предположили, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина зависит от стимуляции гемоксигеназы-1 и увеличения продукции СО, который наряду с NO может активировать гуанилилциклазу, синтезирующую цГМФ. Действительно, мы наблюдали увеличение уровня цГМФ в ткани миокарда после инъекции дельторфина II. Аналогичное увеличение уровня цГМФ отмечено у крыс с коронароокклюзией после инъекции опиоидного пептида даларгина, агониста μ- и δ-ОР [18]. Может ли цГМФ и протеинкиназа G блокировать МРТ-пору, неизвестно. Однако протеинкиназа G фосфорилирует саркК_{АТФ}-канал, что ведет к его открытию и повышению устойчивости сердца к ишемии-реперфузии [24].

Заключение

Анализ и обобщение полученных данных и результатов предыдущих исследований свидетельствует о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией δ₂-ОР, расположенных в кардиомиоцитах, с последующей активацией гемоксигеназы-1, увеличением

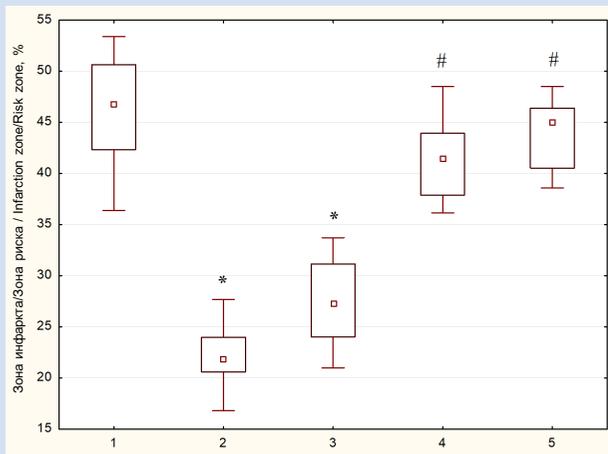


Рисунок 1. Роль NO-синтазы, гуанилатциклазы и МРТ-поры в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II. Группы: 1 – контроль; 2 – дельторфин II; 3 – дельторфин II + L-NAME; 4 – дельторфин II + ODQ; 5 – дельторфин II + атрактилозид (Me [25%; 75%]). * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с дельторфином II

Figure 1. The role of NO-synthase, the guanylyl cyclase, and MPT pore in the mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II. Groups: 1 – Control; 2 – Deltorphin II; 3 – Deltorphin II + L-NAME; 4 – Deltorphin II + ODQ; 5 – Deltorphin II + Atractyloside (Me [25%; 75%]). * $p < 0.05$ vs control; # $p < 0.05$ vs deltorphin II

Таблица 2. Влияние дельторфина II на уровень цАМФ и цГМФ при ишемии-реперфузии сердца (Me [25%; 75%])

Table 2. The effect of deltorphin II on the cAMP and cGMP level in ischemia/reperfusion of the heart (Me [25%; 75%])

Группа / Group	цАМФ, нмоль/г / cAMP, nmol/g	цГМФ, нмоль/г / cGMP, nmol/g
Контроль / Control	18,5 [16,2; 20,0]	0,88 [0,76; 1,15]
И/Р / I/R	12,3 [9,7; 14,9]	2,07 [1,72; 2,28]*
Дельторфин II / Deltorphin II	12,8 [8,9; 14,2]	7,4 [5,76; 8,37] *.#

Примечание: И/Р – ишемия-реперфузия; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с И/Р; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Note: I/R – ischemia/reperfusion; * $p < 0.05$ vs control; # $p < 0.05$ vs I/R; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; cGMP – cyclic guanosine monophosphate.

продукции CO, активирующего гуанилилциклазу, и в конечном итоге стимулирует протеинкиназу G. Представленные данные указывают на то, что события в кардиомиоцитах развиваются следующим образом: дельторфин II \rightarrow δ_2 -ОР \rightarrow гемоксигеназа-1 \rightarrow CO \rightarrow гуанилилциклаза \rightarrow цГМФ \rightarrow протеинкиназа G \rightarrow саркКАТФ-канал \rightarrow кардиопротекция или дельторфин II \rightarrow МРТ-пора \rightarrow кардиопротекция (рис. 2).

Конфликт интересов

С.В. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Мухомедзянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Азев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.З. Суфианова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Хлесткина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Сарыбаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

В работе использовано оборудование центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 23-65-10017). Исследования с L-NAME проведены в рамках государственного задания 122020300042-4.

Информация об авторах

Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН директор Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1607-1482

Мухомедзянов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

Азев Вячеслав Николаевич, кандидат химических наук старший научный сотрудник Филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пушкино, Московская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3275-4811

Суфианова Галина Зиновьевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой федерального

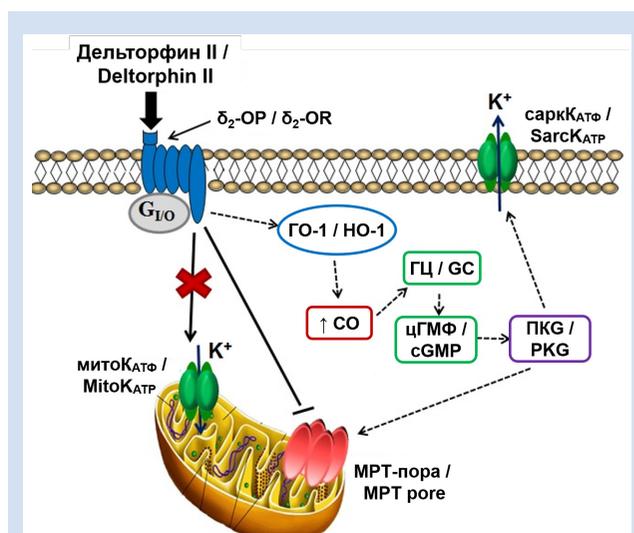


Рисунок 2. Предполагаемый механизм кардиопротекторного действия дельторфина II. Пунктирной линией обозначен возможный механизм

Примечание: δ_2 -ОР – δ_2 -опиоидный рецептор; ГО-1 – гемоксигеназа-1; ГЦ – гуанилатциклаза; митоКАТФ-канал – митохондриальный КАТФ-канал; МРТ-пора – митохондриальная пора переменной проницаемости; ПКГ – протеинкиназа G; саркКАТФ-канал – сарколеммальный КАТФ-канал; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 2. Proposed mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II. The dotted line in the figure indicates a possible mechanism

Note: δ_2 -OR – δ_2 -opioid receptors; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; GC – guanylate cyclase; HO-1 – heme oxygenase-1; MitoKATP – mitochondrial ATP-dependent potassium channel; MPT pore – mitochondrial permeability transition pore; PKG – protein kinase G; SarcKATP – sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel.

Author Information Form

Popov Sergey V., PhD, Professor, Academician, Director of the Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1607-1482

Mukhomedyanov Alexandr V., PhD, Researcher, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

Kurbatov Boris K., Researcher, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

Azev Viacheslav N., PhD, Senior Researcher, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3275-4811

Sufianova Galina Z., PhD, professor, Head of Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1291-0661

Хлесткина Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук ассистент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5966-8916

Сарыбаев Акпай Шогайбович, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией Национального Центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан; **ORCID** 0000-0003-2172-9776

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией Научно-исследовательского государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1291-0661

Khlestkina Maria S., PhD, assistant, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5966-8916

Sarybaev Akpay Sh., PhD, professor, Head of Laboratory, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; **ORCID** 0000-0003-2172-9776

Maslov Leonid N., PhD, professor, Head of Laboratory, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

Вклад авторов в статью

ПСВ – вклад в концепцию исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МAB – получение и интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КБК – получение данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ABN – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СГЗ – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САШ – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МЛН – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PSV – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAV – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KBK – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AVN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SGZ – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SASh – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MLN – contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 98(1): 1-9. doi: 10.1002/ccd.29524.
3. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., Todd J., Lasorda D., Smith C., Riley R., Marso S., Federici R., Kapur N.K., O'Neill W.W. National Cardiogenic Shock

Initiative Investigators. 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.

4. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodríguez-Padial L., Marín F., Barrabés J.A., Hsia R., 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.

5. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhäuser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A

Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.

6. Braile-Sternieri M.C.V.B., Mustafa E.M., Ferreira V.R.R., Braile Sabino S., Braile Sternieri G., Buffulin de Faria L.A., Sbardellini B.C., Vianna Queiroz C.O., Braile D.M., Zotarelli Filho I.J. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: systematic review. *Cardiol Res.* 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w.

7. Григорьев Е.В., Баутин А.Е., Киров М.Ю., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Кардиогенный шок при остром коронарном синдроме: современное состояние проблемы диагностики и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 2: 73–85. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-73-85.

8. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen 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.

9. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Y., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Prasad N.R., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid kappa1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol Res.* 2021; 70(4): 523-531. doi: 10.33549/physiolres.934646.

10. Mukhomedzyanov A.V., Zhuk V.V., Maslov L.N., Shipunov A.I., Andrienko O.S., Gadirov R.M. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med.* 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y.

11. Маслов Л.Н., Лышманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017; 80(6): 39-44. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44.

12. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.3 05348.

13. 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.

14. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol.* 1997; 29 (8): 2187–2195 doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.

15. Fryer R.M., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Opioid-

induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 294: 451–457.

16. Schindler U., Strobel H., Schönafinger K., Linz W., Löhn M., Martorana P.A., Rütten H., Schindler P.W., Busch A.E., Sohn M., Töpfer A., Pistorius A., Jannek C., Mülsch A. Biochemistry and pharmacology of novel anthranilic acid derivatives activating heme-oxidized soluble guanylyl cyclase. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1260–1268. doi: 10.1124/mol.105.018747.

17. Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W., Heinen A., Huhn R. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. *PLoS One.* 2016; 11: e0151025. doi:10.1371/journal.pone.0151025.

18. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int J Cardiol.* 1993; 40(2): 89-94. doi: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.

19. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N. δ 2-Opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal KATP channels. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2.

20. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. *Pharmacology.* 2012; 90(1-2): 110-116. doi: 10.1159/000340058.

21. Fan J., Li L., Qu P., Diao Y., Sun Y. κ -Opioid receptor agonist U50488H attenuates postoperative cognitive dysfunction of cardiopulmonary bypass rats through the PI3K/AKT/Nrf2/HO 1 pathway. *Mol Med Rep.* 2021; 23(4): 293. doi: 10.3892/mmr.2021.11933.

22. Hu Q., Wang Q., Han C., Yang Y. Sufentanil attenuates inflammation and oxidative stress in sepsis-induced acute lung injury by downregulating KNG1 expression. *Mol Med Rep.* 2020; 22(5): 4298-4306. doi: 10.3892/mmr.2020.11526.

23. Masini E., Vannacci A., Marzocca C., Pierpaoli S., Giannini L., Fantappiè O., Mazzanti R., Mannaioni P. F. Heme oxygenase-1 and the ischemia-reperfusion injury in the rat heart. *Exp Biol Med.* 2003; 228(5): 546-549. doi: 10.1177/15353702-0322805-25.

24. Han J., Kim N., Joo H., Kim E., Earm Y.E. ATP-sensitive K⁺ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283(4): H1545-H1554. doi: 10.1152/ajpheart.01052.2001.

REFERENCES

1. 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.

2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 98(1): 1-9. doi: 10.1002/ccd.29524.

3. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., Todd J., Lasorda D., Smith C., Riley R., Marso S., Federici R., Kapur N.K., O'Neill W.W. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. 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.

4. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal

J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodríguez-Padial L., Marín F., Barrabés J.A., Hsia R., 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.

5. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhäuser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.

6. Braile-Sternieri M.C.V.B., Mustafa E.M., Ferreira V.R.R., Braile Sabino S., Braile Sternieri G., Buffulin de Faria L.A., Sbardellini B.C., Vianna Queiroz C.O., Braile D.M., Zotarelli Filho I.J. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: systematic review. *Cardiol Res.* 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w.

7. Grigoryev E.V., Bautin A.E., Kirov M.Yu., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. Cardiogenic shock associated with acute coronary syndrome: the current state of the problem of diagnostics and intensive care. Article. *Annals of Critical Care*. 2020; 2: 73–85. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-73-85 (In Russian)
8. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen 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.
9. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliuli I., Oeltgen P.R., Prasad N.R., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid kappa1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol Res*. 2021; 70(4): 523–531. doi: 10.33549/physiolres.934646.
10. Mukhomedzyanov A.V., Zhuk V.V., Maslov L.N., Shipunov A.I., Andrienko O.S., Gadirov R.M. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(pirrolidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(6): 710–713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y.
11. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Permeability of the blood-brain barrier for opioid peptides. *Exp Clin Pharmacol*. 2017; 80(6): 39–44. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44. (In Russian)
12. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015; 116(4): 674–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
13. 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.
14. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol*. 1997; 29 (8): 2187–2195 doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.
15. Fryer R.M., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 294: 451–457.
16. Schindler U., Strobel H., Schönafinger K., Linz W., Löhn M., Martorana P.A., Rütten H., Schindler P.W., Busch A.E., Sohn M., Töpfer A., Pistorius A., Jannek C., Mülsch A. Biochemistry and pharmacology of novel anthranilic acid derivatives activating heme-oxidized soluble guanylyl cyclase. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1260–1268. doi: 10.1124/mol.105.018747.
17. Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W., Heinen A., Huhn R. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. *PLoS One*. 2016; 11: e0151025. doi:10.1371/journal.pone.0151025.
18. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism. *Int J Cardiol*. 1993; 40(2): 89–94. doi: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.
19. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N. δ 2-Opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal KATP channels. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 33–36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2.
20. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. *Pharmacology*. 2012; 90(1-2): 110–116. doi: 10.1159/000340058.
21. Fan J., Li L., Qu P., Diao Y., Sun Y. κ -Opioid receptor agonist U50488H attenuates postoperative cognitive dysfunction of cardiopulmonary bypass rats through the PI3K/AKT/Nrf2/HO 1 pathway. *Mol Med Rep*. 2021; 23(4): 293. doi: 10.3892/mmr.2021.11933.
22. Hu Q., Wang Q., Han C., Yang Y. Sufentanil attenuates inflammation and oxidative stress in sepsis-induced acute lung injury by downregulating KNG1 expression. *Mol Med Rep*. 2020; 22(5): 4298–4306. doi: 10.3892/mmr.2020.11526.
23. Masini E., Vannacci A., Marzocca C., Pierpaoli S., Giannini L., Fantappiè O., Mazzanti R., Mannaioni P. F. Heme oxygenase-1 and the ischemia-reperfusion injury in the rat heart. *Exp Biol Med*. 2003; 228(5): 546–549. doi: 10.1177/15353702-0322805-25.
24. Han J., Kim N., Joo H., Kim E., Earm Y.E. ATP-sensitive K⁺ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283(4): H1545–H1554. doi: 10.1152/ajpheart.01052.2001.

Для цитирования: Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С., Сарыбаев А.Ш., Маслов Л.Н. Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии сердца. Роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4S): 88–96. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96

To cite: Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Sarybaev A.Sh., Maslov L.N. Infarct-reducing effect of deltorphin II in reperfusion of the heart. The role of NO-synthase, guanylylcyclase, cGMP, MPT pore. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4S): 88–96. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96