



УДК 612.17

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56

## ЗНАЧЕНИЕ ОПИОИДНЫХ, КАННАБИНОИДНЫХ, БРАДИКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И $K_{ATP}$ -КАНАЛОВ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Н.С. Воронков<sup>1,2</sup>, Л.Н. Маслов<sup>1</sup>, Ю.В. Бушов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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; <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», пр. Ленина, 36, Томск, Российская Федерация, 634050

### Основные положения

• Показано, что хроническая холодовая адаптация (28 суток, +2...+4 °С) оказывает кардиопротекторный эффект на модели ишемии и реперфузии миокарда крыс *in vivo*. В механизме развития данного эффекта могут принимать участие некоторые типы рецепторов и  $K_{ATP}$ -каналы.

<b>Цель</b>	Оценить значение опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов, а также $K_{ATP}$ -каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте хронической адаптации к холоду.
<b>Материалы и методы</b>	Эксперименты выполнены на крысах самцах линии Wistar массой тела 250–300 г. Крыс (по двое в клетке) помещали в сборную холодильную камеру на 28 сут. Температура внутри камеры находилась в пределах +2...+4 °С. Инфаркт-лимитирующий эффект хронической холодовой адаптации, а также возможности его устранения блокаторами рецепторов исследовали на модели 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии миокарда крыс <i>in vivo</i> . Количественную оценку повреждений миокарда определяли по соотношению зоны некроза к зоне риска.
<b>Результаты</b>	Обнаружили, что в механизме развития инфаркт-лимитирующего эффекта хронической адаптации к холоду принимают участие $K_{ATP}$ -каналы. Опиоидные, каннабиноидные и брадикининовые рецепторы не участвуют в реализации данного эффекта.
<b>Заключение</b>	Полученные результаты имеют фундаментальное значение и расширяют наши представления о холодовой адаптации, а также о рецепторных путях повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Изучение сигнальных и рецепторных путей инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду позволит понять, какие молекулы отвечают за повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии. Данные молекулы могут быть использованы для создания принципиально новых кардиопротекторных препаратов, предназначенных для лечения острого инфаркта миокарда.
<b>Ключевые слова</b>	Сердце • Ишемия/реперфузия • Адаптация к холоду • Опиоидные рецепторы • Каннабиноидные рецепторы • Брадикининовые рецепторы • $K_{ATP}$ -каналы

Поступила в редакцию: 13.04.2023; поступила после доработки: 25.05.2023; принята к печати: 17.06.2023

## SIGNIFICANCE OF OPIOID, CANNABINOID, BRADYKININ RECEPTORS AND $K_{ATP}$ -CHANNELS IN THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ADAPTATION TO COLD

N.S. Voronkov<sup>1,2</sup>, L.N. Maslov<sup>1</sup>, Yu.V. Bushov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; <sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk State University”, 36, Lenina Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050

Для корреспонденции: Никита Сергеевич Воронков, niks.voronkov@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Nikita S. Voronkov, niks.voronkov@gmail.com; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

**Highlights**

• It has been shown that chronic adaptation to cold (28 days, +2 – +4°C) has a cardioprotective effect in *in vivo* model of myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. Certain types of receptors and  $K_{ATP}$ -channels might be involved in mechanisms of this effect.

<b>Aim</b>	To evaluate the role of opioid, cannabinoid, bradykinin receptors and the $K_{ATP}$ -channels in the infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold.
<b>Methods</b>	The study involved male <i>Wistar</i> rats weighing 250–300 g. Rats (two in a cage) were placed in a refrigerator for 28 days. The temperature inside the chamber was +2 – +4 °C. The infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold and its possible cancelation by receptor blockers was studied in a 45-minute coronary artery occlusion and a 120-minute reperfusion of the rat myocardium <i>in vivo</i> . The quantitative assessment of myocardial injury was determined by the necrotic zone to the area at risk (NZ/AAR) ratio.
<b>Results</b>	We have found that $K_{ATP}$ -channels are involved in the mechanism of the infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold. Opioid, cannabinoid and bradykinin receptors are not involved in this effect.
<b>Conclusion</b>	The obtained results have expanded our understanding of cold adaptation, as well as receptor pathways involved in the mechanism of ischemia/reperfusion injury resistance. Further studying of the signaling and receptor pathways of the infarct-limiting effect of cold adaptation will reveal molecules responsible for tolerance to ischemia/reperfusion injury. These molecules can be used to develop novel cardioprotective drugs for the treatment of acute myocardial infarction.
<b>Keywords</b>	Heart • Ischemia/reperfusion • Cold adaptation • Opioid receptors • Cannabinoid receptors • Bradykinin receptors • $K_{ATP}$ -channels

*Received: 13.04.2023; received in revised form: 25.05.2023; accepted: 17.06.2023*

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего острый инфаркт миокарда, занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения [1]. На данный момент единственным эффективным методом лечения острым инфарктом миокарда является чрескожное коронарное вмешательство, но даже в этом случае смертность составляет 5–7% [2, 3]. Основной причиной смертности пациентов с острым инфарктом миокарда остается кардиогенный шок [4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от величины инфаркта [5]. По всей видимости, реперфузионные повреждения сердца служат главной причиной гибели указанных пациентов после чрескожного коронарного вмешательства.

Причина смерти пациентов на госпитальном и догоспитальном этапах заключается в отсутствии в клинической практике лекарственных средств, способных с высокой эффективностью предупреждать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца [6]. В этой ситуации значительную роль в спасении жизни больных могло бы сыграть применение препаратов, существенно повышающих устойчивость сердца к дей-

ствию ишемии/реперфузии. К сожалению, таких лекарственных средств пока не существует. В их создании ключевая роль принадлежит изучению молекулярных механизмов адаптационных феноменов, повышающих устойчивость сердца к ишемии и реперфузии. В 2016 г. впервые показано, что адаптация крыс к непрерывному воздействию холода приводит к увеличению устойчивости сердца к повреждающим факторам ишемии/реперфузии [7]. При исследовании механизмов развития инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду мы отталкивались от ранее проведенных работ со схожими адаптивными феноменами [8].

**Цель исследования:** оценить участие опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов, а также  $K_{ATP}$ -каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте хронической адаптации к холоду.

**Материалы и методы**

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах самцах линии *Wistar* массой тела 250–300 г. Каждая группа включала по 12 особей. Животных из контрольных групп содержали в стандартных условиях вивария.

Для хронической адаптации к холоду крыс помещали в холодильную камеру (КХС-2-12ю, СССР), по две в клетке, на 28 сут. Температуру поддерживали в пределах +2...+4 °С. При выборе данной модели адаптации мы исходили из ранее опубликованных данных о том, что указанный способ адаптации обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [7]. На все время адаптации у крыс был беспрепятственный доступ к еде и воде. Также в камере искусственно поддерживался стандартный световой день (12 ч).

Моделирование длительной локальной ишемии (45 мин) и реперфузии (120 мин) проводили ранее предложенным методом коронароокклюзии [9]. Крыс наркотизировали внутривенно  $\alpha$ -хлоралозой (100 мг/кг). С целью поддержания жизнедеятельности в течение всего эксперимента крысам проводили искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом с помощью аппарата искусственной вентиляции легких SAR-830/AP (CWE Inc., США). Сразу после этого выполняли торакотомию на уровне 2-го и 3-го ребер для обеспечения доступа к сердцу, затем перевязывали левую нисходящую коронарную артерию на 2 мм ниже ее отхождения от аорты. Восстанавливали кровоток после ишемии путем снятия лигатуры с коронарной артерии, что визуально подтверждалось появлением эпикардиальной гиперемии.

Коронароокклюзию верифицировали по появлению эпикардиального цианоза и подъему интервала ST на электрокардиограмме, показания которой фиксировали в течение эксперимента у подопытных животных по 1-му и 2-му стандартным отведениям. Электрокардиограмму регистрировали с помощью аппарата для электрофизиологических исследований MP-35 (BIOPAC Systems Inc., США) или электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт», Россия).

Определение размера инфаркта миокарда. Зонной риска принято называть область гипоперфузии

в бассейне коронарной артерии, которая подверглась окклюзии при наложении лигатуры. Внутри области риска образуется зона, в которой кардиомиоциты оказываются нежизнеспособными. Эта область получила название «зона некроза».

Инфаркт-лимитирующий эффект хронической холодной адаптации *in vivo* заключается в снижении индекса «зона некроза/зона риска». Определение величины очага инфаркта осуществляли описанным нами ранее методом [9]. Для выявления зоны риска сердце окрашивали 5% раствором перманганата калия путем ретроградной перфузии через канюлированную аорту. Для визуального разграничения зон некроза и риска срезы окрашивали 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (50 мг) при инкубации (30 мин, 37 °С). 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 (рис. 1).

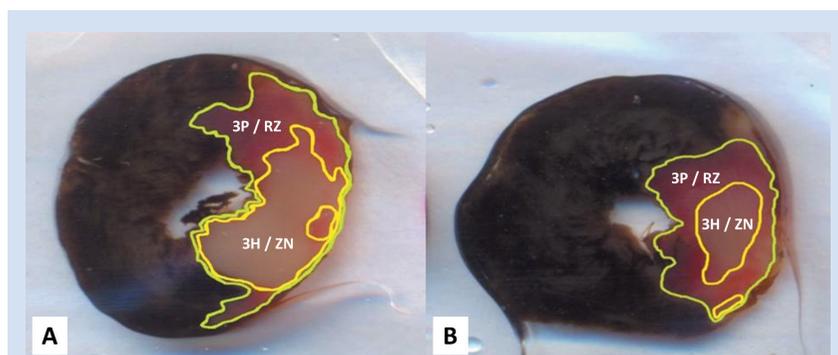
Срезы миокарда левого желудочка толщиной в 1–1,5 мм изготавливали, рассекая сердечную мышцу строго перпендикулярно ее продольной оси. На следующий день после окрашивания срезы сканировали с обеих сторон (сканер HP Scanjet G2710). Размер зон риска и некроза определяли планиметрическим методом, используя оригинальный протокол в компьютерной программе Ellipse. Величину очага инфаркта выражали как соотношение размера зоны некроза к размеру зоны риска (в процентах).

Фармакологические агенты растворяли в смеси (1:9) DMSO/ $\beta$ -гидроксипропил-циклодекстрин (20%) и вводили внутривенно за 15 мин до начала ишемии. В группу контроля были включены животные, которым вводили физиологический раствор. В эксперименте использовали следующие препараты: римонабант – селективный антагонист

каннабиноидных  $CB_1$ -рецепторов в дозе 1 мг/кг; AM-630 – селективный антагонист каннабиноидных  $CB_2$ -рецепторов в дозе 2,5 мг/кг; налтрексона гидрохлорид – антагонист всех типов опиоидных рецепторов в дозе 5 мг/кг; НОЕ-140 – селективный антагонист брадикининовых  $B_2$ -рецепторов – 50 мкг/кг; глибенкламид – блокатор  $K_{ATP}$ -каналов в дозе 0,3 мг/кг.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с помощью программ STATISTICA 10



**Рисунок 1.** Сканируемые срезы миокарда левого желудочка: А – срез сердца контрольного животного; В – срез сердца адаптированного к холоду животного  
**Примечание:** ЗН – зона некроза; ЗР – зона риска.

**Figure 1.** Segments of left ventricular myocardium: А – the heart of a control animal; В – the heart of cold-adapted animal

**Note:** ZN – zone of necrosis; ZR – risk zone.

(StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Для выявления межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Величину инфаркта выражали в процентах (зона некроза/зона риска  $\times 100\%$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты всех экспериментов приведены в таблицах и диаграммах в виде  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ , где MEAN – среднее, SEM – ошибка среднего, n – объем анализируемой группы, p – достигнутый уровень значимости.

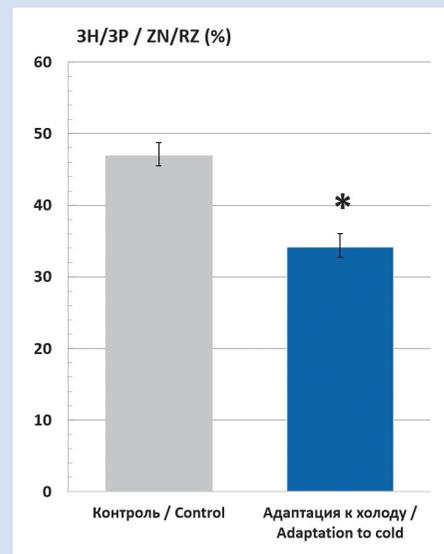
## Результаты

В контрольной группе животных соотношение зоны некроза к зоне риска составило 47%. В группе животных, которых адаптировали к холоду по оригинальному протоколу (28 сут.;  $+2 \dots +4$  °C), данный показатель был на четверть ниже. Полученные данные свидетельствуют о том, что долговременная адаптация к холоду снижает размер очага некроза миокарда после длительных ишемии и реперфузии, тем самым оказывая инфаркт-лимитирующий эффект (рис. 2).

В развитии инфаркт-лимитирующего эффекта холодовой адаптации могут участвовать каннабиноидные и опиоидные рецепторы. Показано, что активация этих рецепторов может повышать толерантность сердца к ишемии/реперфузии [10, 11]. Адаптированным и неадаптированным животным внутривенно вводили селективные антагонисты  $\text{CB}_1$  – римонабант (1 мг/кг), каннабиноидных  $\text{CB}_2$ -рецепторов – AM-630 (2,5 мг/кг), а также не-селективный антагонист опиоидных рецепторов налтрексон (5 мг/кг). Ни один из препаратов не повлиял на очаг некроза миокарда у адаптированных

и неадаптированных крыс, что свидетельствует о том, что данные рецепторы не участвуют в развитии инфаркт-лимитирующего эффекта холодовой адаптации (рис. 3).

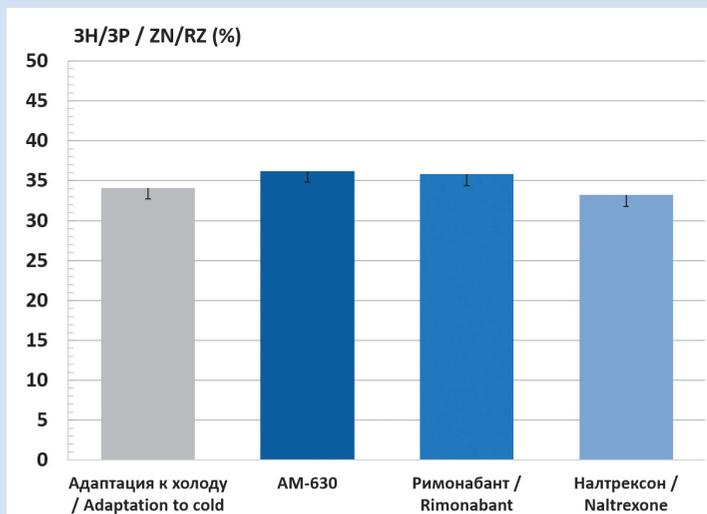
Также не влияло на полученный адаптивный эффект и введение НОЕ-140 – селективного антагониста брадикининовых  $\text{B}_2$ -рецепторов в дозе 50 мкг/кг, внутривенно за 15 мин до ишемии/реперфузии (рис. 4). Антагонист  $\text{B}_2$ -рецепторов НОЕ-140 не влиял на размер инфаркта у адаптированных и неадаптированных крыс.



**Рисунок 2.** Инфаркт-лимитирующий эффект хронической адаптации к холоду

**Примечание:** \* статистически значимые различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ ; ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).

**Figure 2.** Infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold  
**Note:** \* statistically significant differences compared to controls at  $p < 0.05$ ; ZN/RZ – necrosis zone/risk zone index ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).

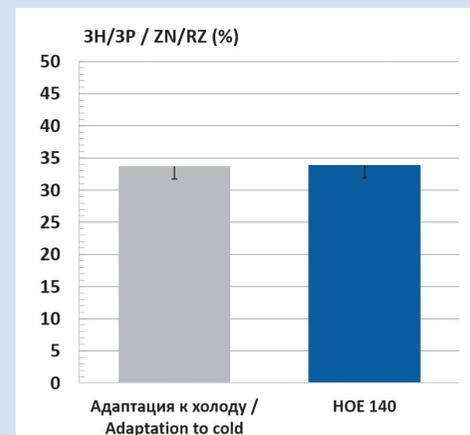


**Рисунок 3.** Влияние введения антагонистов каннабиноидных и опиоидных рецепторов на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации

**Примечание:** ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).

**Figure 3.** Influence of administration of cannabinoid and opioid receptor antagonists on the infarct-limiting effect of cold adaptation

**Note:** ZN/RZ – necrosis zone /risk zone index ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).



**Рисунок 4.** Влияние введения антагониста брадикининовых  $\text{B}_2$ -рецепторов на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации

**Примечание:** ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).

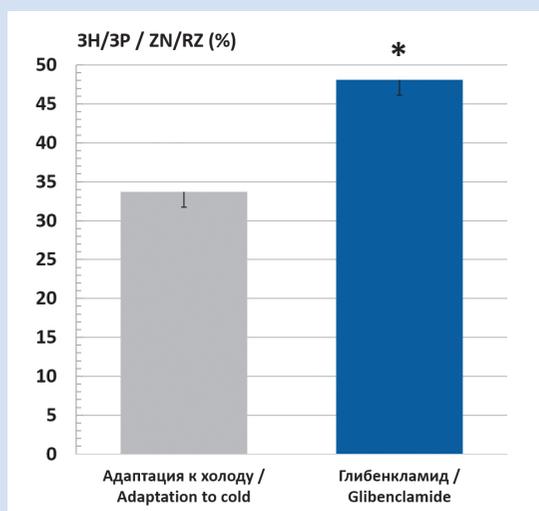
**Figure 4.** Influence of administration of a bradykinin  $\text{B}_2$  receptor antagonist on the infarct-limiting effect of cold adaptation

**Note:** ZN/RZ – necrosis zone /risk zone index ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ).

Блокатор К<sub>АТФ</sub>-каналов глибенкламид (0,3 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект адаптации (рис. 5), но не влиял на соотношение зоны некроза к зоне риска у неадаптированных крыс.

## Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической адаптации к холоду не участвуют опиоидные, каннабиноидные и брадикининовые рецепторы. Вероятно, в данном механизме задействованы другие типы рецепторов. Показано, что в адаптации к холоду важную роль играет симпатoadренальная система, в частности адренорецепторы [12]. Их активация перед коронароокклюзией может способствовать повышению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [13]. Однако неясно, имеют ли эти рецепторы отношение к рецепторному механизму защитного действия адаптации к холоду.



**Рисунок 5.** Влияние введения неселективного блокатора К<sub>АТФ</sub>-каналов глибенкламида на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации

**Примечание:** \* статистически значимые различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ ; ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» (Mean  $\pm$  SEM).

**Figure 5.** Influence of administration of the non-selective K<sub>АТФ</sub>-channel blocker glibenclamide on the infarct-limiting effect of cold adaptation

**Note:** \* statistically significant differences compared to controls at  $p < 0,05$ ; ZN/RZ – necrosis zone /risk zone index (Mean  $\pm$  SEM).

Также продемонстрировано, что аденозиновые рецепторы регулируют толерантность сердца к ишемии/реперфузии и участвуют в кардиопротекторном действии ишемического пре- и посткондиционирования [14], однако их значение в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду неизвестно. Указанные рецепторы сопряжены с К<sub>АТФ</sub>-каналами кардиомиоцитов [14]. Следовательно, данные каналы могут являться гипотетическими конечными эффекторами инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду. Наше исследование подтвердило, что блокада данных каналов устраняет кардиопротекторный эффект холода. Принято считать, что NO-синтаза выступает одним из регуляторов толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [15], поэтому мы можем предположить, что именно она участвует в передаче сигнала от рецепторов к К<sub>АТФ</sub>-каналам.

## Заключение

Обобщая полученные результаты и данные литературы, мы можем предположить, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду развивается в клетках сердца следующим образом: холод стимулирует рецепторы (аденозиновые, адренорецепторы), что ведет к повышению продукции NO и дальнейшему фосфорилированию К<sub>АТФ</sub>-каналов, которые в конечном счете увеличивают толерантность сердца к повреждающим факторам ишемии и реперфузии.

## Конфликт интересов

Н.С. Воронков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Бушов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-315-90054). Эксперименты с налтрексоном проведены в рамках государственного задания 122020300042-4. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

## Информация об авторах

**Воронков Никита Сергеевич**, младший научный сотрудник лаборатории нейробиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5261-8062

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией экспериментальной

## Author Information Form

**Voronkov Nikita S.**, Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Cardiology, 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; Assistant at the Department of Human and Animal Physiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5261-8062

**Maslov Leonid N.**, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Research Institute of Cardiology

кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

*Бушов Юрий Валентинович*, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0596-383X

– 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

*Bushov Yuri V.*, PhD, Professor, Professor at the Department of Human and Animal Physiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk State University”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0596-383X

#### Вклад авторов в статью

*ВНС* – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

*БЮВ* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*VNS* – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

*BYuV* – contribution to the concept of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oganov R.G., Maslennikova GYa. Noncommunicable diseases in Russia, the role of risk factors. In: Glazunov IS, Stachenko S, editors. Health promotion and prevention of noncommunicable disease in Russia and Canada. Experience and recommendations. Public Health Agency of Canada; 2006. p.3–18.
- 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.
- 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.
- Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernandez C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodriguez-Padial L., Marin F., Barrabis 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.
- Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhauser 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.
- Маслов Л.Н., Барбараш О.Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81(3): 75-82.
- Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Нарыжная Н.В., Цибульникова М.Р. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывному холодовому воздействию. *Рос физиол ж им И.М. Сеченова.* 2016; 102(11): 1363-1368.
- de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021; 19(5): 499-524. doi: 10.2174/1570161119666201120160619.
- Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93(9-11): 373-379. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., 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.* - 2016a; 36(5): 871-923. doi: 10.1002/med.21395.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R., De Petrocellis L., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21(3): 262-272. doi: 10.1177/1074248415612593.
- Atgie C., D'Allaire F., Bukowiecki L.J. Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. *Am J Physiol.* 1997; 273(41): 1136-1142. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.4.C1136.
- Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.J. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischemic contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 1994; 28(11): 1726-1734. doi: 10.1093/cvr/28.11.1726.
- Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(8): 1913-1932. doi: 10.1111/bph.12903.
- 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.

## REFERENCES

- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Noncommunicable diseases in Russia, the role of risk factors. In: Glazunov IS, Stachenko S, editors. Health promotion and prevention of noncommunicable disease in Russia and Canada. Experience and recommendations. Public Health Agency of Canada; 2006. p.3–18.
- 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.
- 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.
- Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernandez C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodriguez-Padial L., Marin F., Barrabis 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.
- Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottoch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhauser 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.
- Maslov L.N., Barbarash O.L. Farmakologicheskie podhody k ogranicheniyu razmera infarkta miokarda u pacientov s ostrym infarktomiokarda. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2018; 81(3): 75-82. (In Russian)
- Cibul'nikov S.Yu., Maslov L.N., Ivanov V.V., Naryzhnaya N.V., Cibul'nikova M.R. Infarkt-limitiruyushchij effekt adaptacii k nepreryvnomu holodovomu vozdejstviyu. *Ros fiziol zh im I.M. Sechenova.* 2016; 102(11): 1363-1368. (In Russian)
- de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021; 19(5): 499-524. doi: 10.2174/1570161119666201120160619.
- Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93(9-11): 373-379. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., 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.* - 2016a; 36(5): 871-923. doi: 10.1002/med.21395.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R., De Petrocellis L., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21(3): 262-272. doi: 10.1177/1074248415612593.
- Atgie C., D'Allaire F., Bukowiecki L.J. Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. *Am J Physiol.* 1997; 273(41): 1136-1142. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.4.C1136.
- Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.J. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 1994; 28(11): 1726-1734. doi: 10.1093/cvr/28.11.1726.
- Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(8): 1913-1932. doi: 10.1111/bph.12903.
- 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.

**Для цитирования:** Воронков Н.С., Маслов Л.Н., Бушов Ю.В. Значение опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов и К<sub>АТФ</sub>-каналов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(3): 50-56. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56

**To cite:** Voronkov N.S., Maslov L.N., Bushov Yu.V. Significance of opioid, cannabinoid, bradykinin receptors and K<sub>ATP</sub>-channels in the cardioprotective effect of adaptation to cold. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(3): 50-56. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56