

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\delta_2$ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И $K_{ATF}$ -КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ СЕРДЦА К ДЕЙСТВИЮ РЕПЕРFUЗИИ

© 2019 г. А. В. Мухомедзянов<sup>1</sup>, Л. Н. Маслов<sup>1</sup>, \*А. А. Скрябина<sup>1</sup>,  
Ю. В. Бушов<sup>2</sup>, В. С. Клим<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

<sup>2</sup>Томский государственный университет, Томск, Россия

\*E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 10.12.2018 г.

После доработки 27.12.2018 г.

Принята к публикации 28.12.2018 г.

Исследовали роль  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов (ОР) и АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов ( $K_{ATF}$ -каналов) в регуляции толерантности сердца к действию реперфузии. У крыс моделировали коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). Для изучения роли  $\delta_2$ -ОР использовался пептидный агонист ОР дельторфин II. Блокада всех типов ОР налтрексоном, а также ингибирование периферических ОР налоксона метиодидом полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Использование селективных антагонистов  $\mu$ - и  $\kappa$ -ОР СТАР и нор-биналтофимина не влияло на проявление кардиопротекторного эффекта дельторфина II. Неселективный блокатор  $\delta$ -ОР TIPP[ $\psi$ ] устранял эффект опиоида. Введение селективного ингибитора  $\delta_1$ -ОР VNTX не влияло на кардиопротекторный эффект препарата, в свою очередь антагонист  $\delta_2$ -ОР налтрибен отменял эффект пептида. Таким образом, найдено, что дельторфин II способен оказывать инфаркт-лимитирующий эффект за счет активации  $\delta_2$ -ОР. Установлено, что  $K_{ATF}$ -каналы участвуют в кардиопротекторном эффекте дельторфин II. Обнаружено, что  $Ca^{2+}$ -зависимый  $K^+$ -канал большой проводимости ( $ВК_{Ca}$ -канал) не участвует в механизме дельторфин-индуцированного повышения устойчивости сердца к действию реперфузии.

*Ключевые слова:* сердце, ишемия, реперфузия, опиоиды,  $K_{ATF}$ -каналы,  $ВК_{Ca}$ -канал

DOI: 10.1134/S086981391903004X

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является социально значимым заболеванием для России и развитых стран. Внутригоспитальная смертность у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST в кардиологических стационарах России достигает 8–11% [1], в США – 4.7% [2]. Более низкий процент летальности при ОИМ в США связан с тем, что в США и европейских странах для восстановления коронарной перфузии чаще используется высокоэффективный метод коронарной ангиопластики, а у нас чаще используется тромболитический [2, 3]. В США быстрее, чем в России проводят реперфузионную терапию. Однако американские кардиологи отмечают, что, несмотря на все их достижения, смертность при ОИМ за последние годы не снижается и составляет 4.6–4.8% [2, 4, 5]. Такое положение дел связано с тем, что в клинической практике отсутствуют препараты, способные с высокой эффективностью предупредить возникновение реперфузионных повреждений, которые возникают

после восстановления коронарной перфузии [6]. Между тем, по мнению некоторых исследователей, реперфузионное повреждение обеспечивает до 50% конечного размера инфаркта [7].

Установлено, что агонисты опиоидных рецепторов (ОР) способны предупредить реперфузионные повреждения сердца [8]. Однако рецепторная природа инфаркт-лимитирующего эффекта опиоидов во время реперфузии сердца остается малоизученной. Ранее нами было показано, что селективный агонист  $\delta_2$ -ОР дельторфин II способен предупреждать ишемические/реперфузионные повреждения сердца за счет активации  $\delta_2$ -ОР и при участии АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов ( $K_{\text{АТФ}}$ -каналов) [9].

Цель исследования: оценить роль  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов и  $K_{\text{АТФ}}$ -каналов в регуляции толерантности сердца к действию реперфузии

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все болезненные процедуры осуществляли, соблюдая рекомендации о гуманном отношении к лабораторным животным, изложенные в “Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. “Об утверждении правил поведения работ с использованием экспериментальных животных” и № 48 от 23.01.85 г. “О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных”).

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением  $\alpha$ -хлоралозы (60 мг/кг, внутрибрюшинно, Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких “SAR-830 Series” (CWE Inc., США). Коронароокклюзию и реперфузию осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [10]. Регистрация АД осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystemInc., Goleta, Калифорния, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (BiopacSystemInc., Goleta, США). Измерение артериального давления проводили путем канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystemInc., Goleta, Калифорния, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (BiopacSystemInc., Goleta, США) и персональным компьютером компании Intel. Данный прибор также использовался для регистрации ЭКГ. После 45 мин ишемии лигатуру снимали и восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч.

Регистрацию ЭКГ осуществляли на протяжении всего эксперимента. При оценке нарушений ритма сердца принимали во внимание только желудочковые формы аритмий: единичные желудочковые экстрасистолы (6–16 за 10 мин); множественные желудочковые экстрасистолы (более 16 за 10 мин или 3–4 следующих друг за другом преждевременных сокращений); желудочковая тахикардия (более 4 последовательных экстрасистол); желудочковая фибрилляция.

Выявление зоны некроза и области риска проводили по методу J. Neckar и соавт. [11]. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска (ЗР) лигатуру вновь затягивали и миокард окрашивали струйно через аорту 5%-ным раствором перманганата калия. Зоной риска принято называть миокард, подвергнутый воздействию ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (ZivicInstruments, Pittsburgh, США). Визуализацию зоны некроза от зоны риска осуществляли путем окрашивания 1%-ным раствором 2,3,5-три-

фенил тетразолия хлорида в течение 30 мин при 37°C. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенил тетразолия 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%-ный раствор формальдегида на 1 сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050. Размер ЗР и зоны инфаркта (ЗИ) определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска), как соотношение ЗИ/ЗР.

В эксперименте использовали агонист  $\delta_2$ -ОР дельторфин II (H-Tyr-DAla-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub>) в дозе 0.12 мг/кг [9], блокатор всего пула ОР налтрексон в дозе 5 мг/кг [9], неселективный антагонист периферических ОР налоксона метиодид в дозе 5 мг/кг [9], блокатор  $\mu$ -ОР СТАР (NH<sub>2</sub>-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-L-Pen]-Thr-NH<sub>2</sub>) в дозе 0.1 мг/кг [9], антагонист  $\kappa$ -ОР нор-бинаторфимин в дозе 2 мг/кг [12], блокатор  $\delta$ -ОР TIPP( $\psi$ ) в дозе 0.5 мг/кг [13], антагонист  $\delta_1$ -ОР BNTX (7-Benzylidenenaltrexone) в дозе 0.7 мг/кг [9], блокатор  $\delta_2$ -ОР налтрибен в дозе 0.3 мг/кг [9], неселективный ингибитор K<sub>ATФ</sub>-каналов глибенкламид в дозе 1 мг/кг [9], селективный блокатор митохондриальных K<sub>ATФ</sub>-каналов 5-гидроксидеканоат в дозе 5 мг/кг [9], селективный ингибитор сарколеммальных K<sub>ATФ</sub>-каналов – HMR 1098 в дозе 6 мг/кг [14] и блокатор кальций-чувствительных K-каналов большой проводимости (BK<sub>Ca</sub>-каналов) паксиллин в дозе 1.5 мг/кг [15].

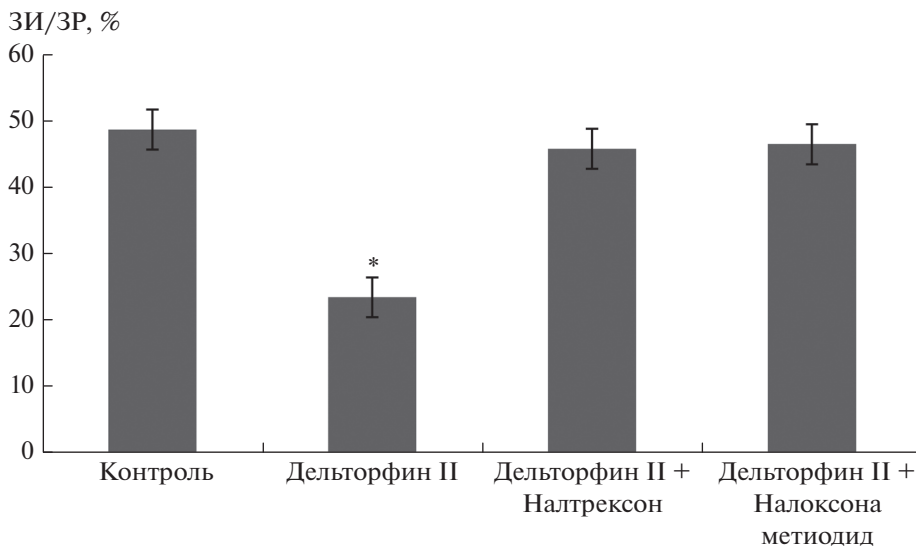
Налтрибен, BNTX, глибенкламид и паксиллин растворяли в 0.1 мл DMSO, а затем в 0.9 мл 20%-ного гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрине. Остальные препараты растворяли в 0.9%-ном растворе NaCl. Все ингибиторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии, дельторфин II использовали за 5 мин до реперфузии. Каждая экспериментальная группа включала в себя по 12 особей. В группу контроля были включены животные, которым вводили физиологический раствор или 20%-ный гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы "Statistica 6.0". Для оценки достоверности полученных результатов использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0.05$ . Результаты всех экспериментов представлены в виде среднего арифметического (M)  $\pm$  стандартной ошибки среднего (SEM).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе во время ишемии у 10 из 12 животных были выявлены аритмии различного характера. Так, у 10 особей были обнаружены и множественные желудочковые экстрасистолы, и желудочковая тахикардия. У 7 крыс зафиксирована желудочковая фибрилляция. В связи с тем, что исследуемые препараты вводились за 5 мин до реперфузии, то в опытной группе в период ишемии количество аритмий достоверно не отличалось от контроля. Во время реперфузии и в группе контроля, и в опытных группах единичные желудочковые экстрасистолы возникали лишь у отдельных особей, у остальных животных не было выявлено реперфузионных аритмий, поэтому обнаружить антиаритмический эффект препаратов не удалось.

Как показано на рис. 1, в контрольной группе отношение зоны инфаркта к зоне риска (ЗИ/ЗР) составило 48%. После внутривенного введения дельторфина II перед реперфузией мы обнаружили достоверное уменьшение индекса ЗИ/ЗР в 2 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Указанный результат согласуется с данными, полученными нашей лабораторией ранее [9]. Однако в тех исследованиях дельторфин II вводили за 15 мин до коронароокклюзии, тем самым изучалась роль

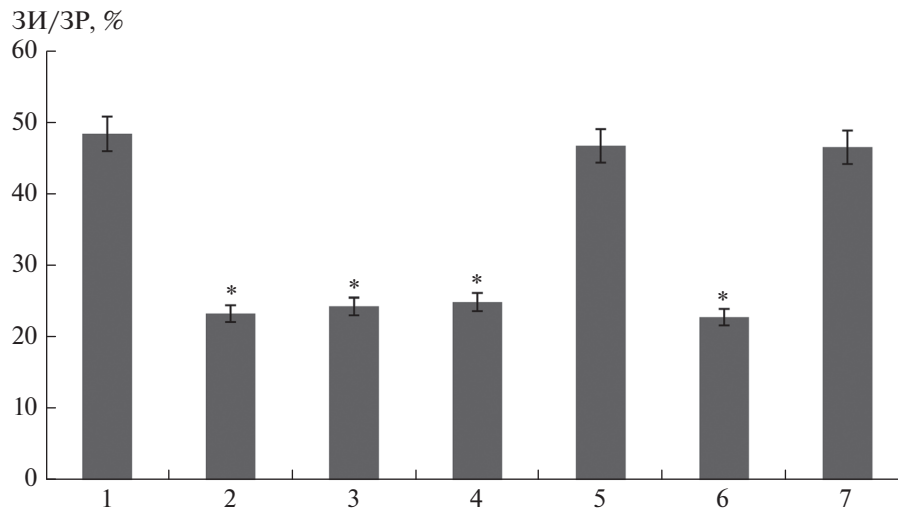


**Рис. 1.** Размер инфаркта/область риска при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии у крыс. Введение антагонистов за 10 мин, а агонистов – за 5 мин до реперфузии. ( $M \pm SEM$ ). \*  $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

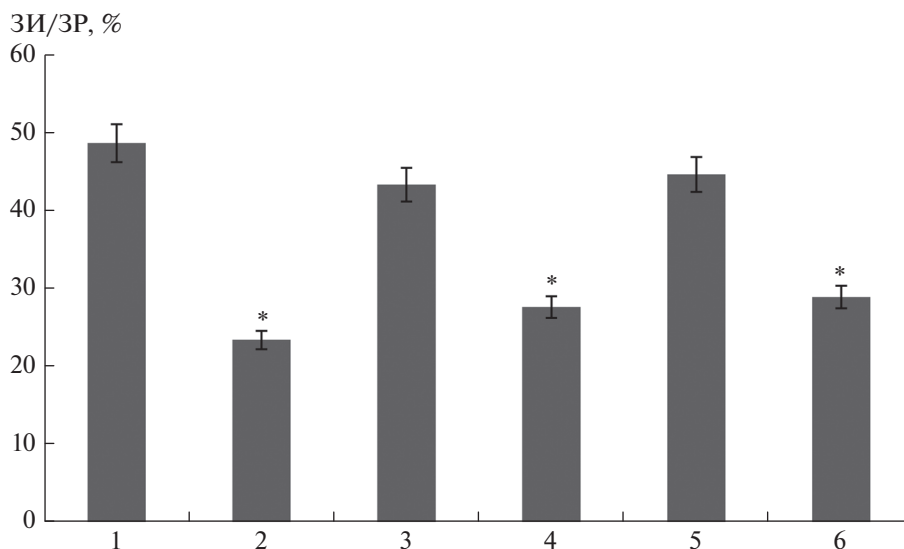
$\delta$ -ОР в повышении устойчивости сердца к действию ишемии. Введение неселективного антагониста ОР налтрексона полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 1). Это свидетельствует о том, что кардиопротекторный эффект изучаемого пептида связан с активацией ОР. Для оценки роли периферических ОР мы использовали непроникающий через гематоэнцефалический барьер блокатор ОР налоксона метиодид. При введении налоксона метиодида было также зафиксировано устранение инфаркт-лимитирующего эффекта дельторфина II (рис. 1).

Дальнейшие исследования были направлены на выявление конкретного типа ОР, за счет активации которого проявляется кардиопротекторный эффект дельторфина II. Внутривенное введение антагониста  $\mu$ -ОР СТАР не влияло на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Использовании антагониста  $\kappa$ -ОР нор-биналторфимина также не устраняло эффект дельторфина II (рис. 2). В свою очередь, введение блокатора  $\delta$ -ОР TIPP[ $\psi$ ] устраняло кардиопротекторный эффект дельторфина II (рис. 2). Как известно  $\delta$ -ОР имеют 2 субтипа рецепторов:  $\delta_1$ - и  $\delta_2$ -ОР, поэтому мы решили выяснить, связан ли эффект изучаемого пептида с каким-то одним субтипом рецепторов или же участвуют оба субтипа. С этой целью мы использовали селективные ингибиторы  $\delta_1$ - и  $\delta_2$ -ОР. Инъекция блокатора  $\delta_1$ -ОР BNTX не влияла на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, однако использование блокатора  $\delta_2$ -ОР налтрибена полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 2). Таким образом, было установлено, что кардиопротекторный эффект дельторфина II связан с активацией  $\delta_2$ -ОР.

В последующих экспериментах было решено выяснить, участвуют ли  $K_{ATP}$ -каналы в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта дельторфина II. Введение неселективного ингибитора  $K_{ATP}$ -каналов глибенкламида полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 3). Полученный результат



**Рис. 2.** Размер инфаркта/область риска при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии у крыс. 1) Контроль; 2) Дельторфин II; 3) Дельторфин II + СТАР; 4) Дельторфин II + нор-биналторфинин; 5) Дельторфин II + Т1РР( $\psi$ ); 6) Дельторфин II + BNTX; 7) Дельторфин II + налтрибен. Введение антагонистов за 10 мин, а агонистов за 5 мин до реперфузии. ( $M \pm SEM$ ). \* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.



**Рис. 3.** Размер инфаркта/область риска при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии у крыс. 1) Контроль; 2) Дельторфин II; 3) Дельторфин II + глибенкламид; 4) Дельторфин II + 5-гидроксидеканоат; 5) Дельторфин II + HMR 1098; 6) Дельторфин II + паксиллин. Введение антагонистов за 10 мин, а агонистов за 5 мин до реперфузии. ( $M \pm SEM$ ). \* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 1.** Показатели ЧСС (уд/мин) и АД (мм рт. ст.) в группе контроля во время ишемии и реперфузии. Коронароокклюзия 45 мин, реперфузия 120 мин ( $M \pm SEM$ )

Группа	Контроль, ЧСС $n = 12$	Контроль, АД $n = 12$
Перед коронароокклюзией	$367 \pm 7$	$132 \pm 4$
За 1 мин до реперфузии	$362 \pm 4$	$128 \pm 3$
Через 30 мин после реперфузии	$357 \pm 5$	$126 \pm 4$
Через 2 ч после реперфузии	$348 \pm 9$	$122 \pm 6$

Примечание.  $n$  – количество животных в группе.

свидетельствует о том, что кардиопротекторный эффект дельторфина II связан с  $K_{ATP}$ -каналами, однако было неясно, с каким типом этих каналов связан данный эффект, поэтому дальнейшие эксперименты были направлены на изучение роли сарколеммального и митохондриального  $K_{ATP}$ -канала в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II. Так, введение ингибитора митохондриального  $K_{ATP}$ -канала 5-гидроксидеканоата не устраняло инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 3). В свою очередь, блокада сарколеммального  $K_{ATP}$ -канала с помощью NMR 1098 полностью устраняла эффект пептида (рис. 3). Следовательно, в механизме повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям участвует сарколеммальный  $K_{ATP}$ -канал.

На сегодняшний день роль  $ВК_{Ca}$ -канала в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта агонистов ОР не изучена. Исследования, связанные с изучением роли этого канала в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда, проводились на изолированном сердце [16], данные по экспериментам *in vivo* по указанной проблеме отсутствуют. Мы решили выяснить, участвует ли  $К_{Ca}$ -канал в реализации кардиопротекторного эффекта дельторфина II. При внутривенном введении блокатора  $ВК_{Ca}$ -канала паксиллина эффект дельторфина II сохранялся (рис. 3). Следовательно, можно сделать вывод о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II не связан с  $ВК_{Ca}$ -каналом.

За время, прошедшее с момента коронароокклюзии и до окончания реперфузии, достоверных изменений ЧСС и АД (см. таблицу 1) в контрольной группе животных выявлено не было. После введения дельторфина II также не было выявлено изменений со стороны показателей ЧСС и АД (данные не отображены в таблице).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на то, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией  $\delta_2$ -ОР. Также было установлено, что в механизме кардиопротекторного эффекта исследуемого агониста ОР участвует сарколеммальный  $K_{ATP}$ -канал, а митохондриальный  $K_{ATP}$ -канал и  $ВК_{Ca}$ -канал не участвуют в реализации данного эффекта.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования выполнены при поддержке гранта РФФ. Исследование с NMR1098 выполнено при поддержке РФФИ. Исследования с глибенкламидом выполнено в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность за техническую помощь Данильченко Н.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Марков В.А., Эрлих А.Д. Как выполняются Национальные клинические рекомендации по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в среднеурбанизированном городе Сибири по данным регистра РЕКОРД-2. Сиб. мед. жур. (Томск). 28(3): 19–23. 2013. [Syrkina A.G., Belokopytova N.V., Markov V.A., Erlich A.D. How are the National clinical recommendations for the treatment of acute coronary syndrome with ST elevation in the urbanized city of Siberia implemented according to the register RECORD-2. Sib. Med. J. (Tomsk). 28(3): 19–23. 2013. (In Russ)].
2. 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. 369(10): 901–909. 2013.
3. Simes R.J., O'Connell R.L., Aylward P.E. Varshavsky S., Diaz R., Wilcox R.G., Armstrong P.W., Granger C.B., French J.K., Van de Werf F., Marschner I.C., Califf R., White H.D. HERO-2 Investigators. Unexplained international differences in clinical outcomes after acute myocardial infarction and fibrinolytic therapy: Lessons from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. Am. Heart J. 159(6): 988–997. 2010.
4. 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. 7(1): 16–26. 2017.
5. Zhou Y., Chen S., Zhu X., Gui J., Abusaada K. Prior beta blockers use is independently associated with increased in patient mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 243: 81–85. 2017.
6. Маслов Л.Н., Барбараш О.Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. Эксперим. и клинич. фармакол. 81(3): 75–82. 2018. [Maslov L.N., Barbarash O.L. Pharmacological approaches to limiting the infarct zone size in patients with acute myocardial infarction. Exper. Clin. Pharmacol. 81(3): 75–82. 2018. (In Russ)].
7. Ong S.B., Hall A.R., Dongworth R.K., Kalkhoran S., Pyakurel A., Scorrano L., Hausenloy D.J. Akt protects the heart against ischaemia-reperfusion injury by modulating mitochondrial morphology. Thromb. Haemost. 113(3): 513–521. 2015.
8. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.-M., Brown S.A., Lishmanov Y.B., Downey J.M. Prospects of creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. Med. Res. Rev. 36(5): 871–923. 2016.
9. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M., Brown S.A. Activation of peripheral  $\delta_2$  opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase,  $K_{ATP}$  channels and the autonomic nervous system. Life Sci. 84(19–20): 657–663. 2009.
10. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta ( $\delta$ )-opioid receptor in the intact rat heart. Mol. Cell. Cardiol. 29(8): 2187–2195. 1997.
11. Neckar J., Szarszoi O., Herget J., Ostadal B., Kolar F. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia. Physiol. Res. 52(2): 171–175. 2003.
12. Guo H.T., Zhang R.H., Zhang Y., Zhang L.J., Li J., Shi Q.X., Wang Y.M., Fan R., Bi H., Yin W., Pei J.M. Endogenous  $\kappa$ -opioid peptide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning. J. Cardiovasc. Pharmacol. 58(2): 207–215. 2011.
13. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Yu.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. Life Sci. 93(9–11): 373–379. 2013.
14. Gross G.J., Hsu A., Gross E.R., Falck J.R., Nithipatikom K. Factors mediating remote preconditioning of trauma in the rat heart: Central role of the cytochrome P450 epoxygenase pathway in mediating infarct size reduction. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 18(1): 38–45. 2013.
15. Smith B.L., McLeay L.M., Embling P.P. Effect of the mycotoxins penitrem, paxilline and lolitrem B on the electromyographic activity of skeletal and gastrointestinal smooth muscle of sheep. Res. Vet. Sci. 62(2): 111–116. 1997.
16. Behmenburg F., Pickert E., Mathes A., Heinen A., Hollmann M.W., Huhn, Berger M.M. The cardioprotective effect of dexmedetomidine in rats is dose-dependent and mediated by BKCa channels. J. Cardiovasc. Pharmacol. 69(4): 228–235. 2017.

## Interaction of $\delta_2$ -Opioid Receptors and $K_{ATP}$ -Channels in Regulation of Heart Tolerance to the Reaction of Reperfusion

A. V. Mukhomedzyanov<sup>a</sup>, L. N. Maslov<sup>a, \*</sup>, A. A. Scryabina<sup>a</sup>,  
Y. V. Bushov<sup>b</sup>, V. S. Klim<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>b</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

\*e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

**Abstract**—The role of  $\delta_2$ -opioid receptors (OR) and ATP-dependent  $K^+$ -channels ( $K_{ATP}$ -channels) in regulating the tolerance of the heart to reperfusion was investigated. In rats, coronary occlusion was simulated (45 min) and reperfusion (2 h). To study the role of  $\delta_2$ -OR, a peptide agonist OR deltorphin II was used. The blockade of all types of OR by naltrexone, as well as the inhibition of peripheral ORs of naloxone methiodide, eliminated the infarct-limiting effect of deltorphin II. The use of selective antagonists  $\mu$ - and  $\kappa$ -OR CTAP and nor-binaltorphimine did not affect the manifestation of the effect of deltorphin II. The non-selective  $\delta$ -OR blocker TIPP[ $\psi$ ] eliminated the opioid effect. The introduction of the selective inhibitor  $\delta_1$ -OR BNTX did not affect the cardioprotective effect of the drug, in turn, the antagonist  $\delta_2$ -OR naltriben canceled the effect of the peptide. Thus, it was established that deltorphin II is able to exert the infarct-limiting effect due to the activation of  $\delta_2$ -OR. It is established that  $K_{ATP}$ -channels are involved in the cardioprotective effect of deltorphin II. It was found that  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$ -channel of big conductance ( $BK_{Ca}$ -channel) do not participate in the mechanism of the deltorphin-induced increase in cardiac tolerance to reperfusion.

**Keywords:** heart, ischemia, reperfusion, opioids,  $K_{ATP}$ -channels,  $BK_{Ca}$ -channel

### ЦИТИРОВАТЬ:

Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Скрыбина А.А., Бушов Ю.В., Клим В.С. Взаимодействие  $\delta_2$ -опиоидных рецепторов и  $K_{ATP}$ -каналов в регуляции толерантности сердца к действию реперфузии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 105(3): 303—310.

DOI: 10.1134/S086981391903004X

### TO CITE THIS ARTICLE:

Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Scryabina A.A., Bushov Y.V., Klim V.S. Interaction of  $\delta_2$ -Opioid Receptors and  $K_{ATP}$ -Channels in Regulation of Heart Tolerance to the Reaction of Reperfusion. Russian Journal of Physiology. 105(3): 303—310.

DOI: 10.1134/S086981391903004X