

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

# РОЛЬ АГОНИСТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ УШИБА СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

ПРИЙМАК А.Б.<sup>1\*</sup>, КОРПАЧЕВА О.В.<sup>1</sup>, ЗОЛотов А.Н.<sup>1</sup>, КЛЮЧНИКОВА Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценить влияние периферического агониста опиатных рецепторов даларгина на адаптивную стратегию крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 216 нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г. Животных ранжировали по стрессоустойчивости с использованием теста принудительного плавания Порсолта и теста «открытое поле». Контрольная группа, опытная группа и группа с даларгином (100 мкг/кг внутривентриально за 2 часа до введения в наркоз, непосредственно перед травмой и через 2 часа после ушиба) включали каждая три подгруппы по 8 крыс с высокой, низкой и средней стрессоустойчивостью. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства. В крови животных контрольной и опытных групп (через сутки после моделирования ушиба сердца) определяли уровни глюкозы, молочной кислоты, триглицеридов, кортикостерона, общего белка, альбумина, содержание лейкоцитов, а в гомогенатах миокарда – содержание восстановленного глутатиона и общую антиоксидантную способность. По данным лейкоцитарной формулы рассчитывали лейкоцитарные индексы. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни).

**Результаты.** В посттравматическом периоде ушиба сердца у животных опытных групп выявлен метаболический профиль, характерный для стрессовой реакции. Максимальная выраженность метаболических сдвигов (увеличение уровня кортикостерона, глюкозы, молоч-

ной кислоты, триглицеридов), максимальное снижение содержания восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной способности в миокарде, а также уровни лейкоцитоза, ректальной температуры отмечались у животных с низким уровнем стрессоустойчивости. Введение даларгина уменьшало выраженность описанных сдвигов в исследуемой точке независимо от стрессоустойчивости животных.

**Заключение.** Результаты выполненных исследований свидетельствуют о развитии стресс-реакции и формировании резистентной стратегии адаптации, характеризующейся гиперкатаболизмом, характерной для стресса реакцией системы крови, снижении антиоксидантного статуса поврежденного миокарда, формировании оксидативного стресса кардиомиоцитов на фоне снижения антиоксидантной способности миокарда у всех травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости с максимальной выраженностью у низкоустойчивых к стрессу животных. Агонист ОР даларгин не изменял общей направленности стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако ограничивал стресс-реакцию за счет активации опиатной стресс-лимитирующей системы, что проявлялось снижением выраженности гиперкатаболизма и стрессорного повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** ушиб сердца, стратегии адаптации, стрессоустойчивость, даларгин.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Роль агониста периферических опиатных рецепторов в патогенезе ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Приймак Антон Борисович, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: prima-macter@yandex.ru

© Приймак А.Б. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# DALARGIN, A PERIPHERAL OPIATE RECEPTOR AGONIST, IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL CONTUSION IN RATS WITH DIFFERENT STRESS TOLERANCE

ANTON B. PRIYMAK<sup>1</sup> \*, OLGA V. KORPACHEVA<sup>1</sup>, ALEXANDER N. ZOLOTOV<sup>1</sup>, EVGENIA I. KLUCHNIKOVA<sup>1</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effect of dalargin, a peripheral opiate receptor agonist, on the adaptive strategy of rats with different stress tolerance after the myocardial contusion.

**Materials and Methods.** The experiment was performed on 216 male rats weighing 250-300 g which were ranked according to stress resistance using the forced-swim (Porsolt) test and the open field test. Rats were divided into 3 groups: control animals and those with a blunt cardiac injury, with or without dalargin administration (100 µg/kg intramuscularly 2 hours before anesthesia, immediately before injury, and 2 hours post injury). Each group included 3 subgroups (n = 8 rats per each) with high, medium, and low stress tolerance. Myocardial contusion was simulated using an original device. Blood levels of glucose, lactic acid, triglycerides, corticosterone, total protein, albumin, white blood cell count, reduced glutathione and total antioxidant capacity were measured in all rats 24 hours post injury.

**Results.** Myocardial contusion altered the metabolic profile to the stress-related pattern. The most

significant increase in rectal temperature, white blood cell count, corticosterone, glucose, lactic acid, and triglyceride levels as well as maximum decrease in reduced glutathione and total myocardial antioxidant capacity were documented in animals with low stress tolerance. Administration of dalargin alleviated the stress response regardless of animal stress resistance.

**Conclusion.** Blunt cardiac injury and myocardial contusion induce stress response characterised by hypercatabolism, systemic inflammatory response syndrome, and myocardial oxidative stress in all rats, with a most significant response in animals with low stress tolerance. A peripheral opiate receptor agonist dalargin did not change the response pattern but curbed the stress response.

**Keywords:** myocardial contusion, adaptation, stress tolerance, dalargin.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Anton B. Priymak, Olga V. Korpacheva, Alexander N. Zolotov, Evgenia I. Kluchnikova. Dalargin, a peripheral opiate receptor agonist, in the pathogenesis of myocardial contusion in rats with different stress tolerance. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-8-19>

### \*Corresponding author:

Dr. Anton B. Priymak, 12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: prima-macter@yandex.ru

© Anton B. Priymak, et al.

## Введение

Лечение пациентов с тупой травмой сердца остаётся сложной задачей, что в определенной степени обусловлено недостаточной изученностью механизмов адаптации в посттравматическом периоде. Помимо характера и тяжести повреждения, ответ организма зависит от индивидуальной реактивности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1], баланс которых может во многом определить течение и исход этой патологии.

К числу основных стресс-реализующих систем относят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатoadреналовую систему; к стресс-лимитирующим – системы, удерживающие реакцию организма на повреждение в адаптивных границах: опиатную, ГАМК-ергическую, серотонинергическую, NO-ергическую, а также периферические адениннуклеотидную и антиоксидантную системы. Отдельные звенья этих систем служат мишенями патогенетической терапии. В частности, для

повышения активности опиатной стресс-лимитирующей системы успешно применяются агонисты опиатных рецепторов [2].

Опиатные рецепторы (ОР) широко представлены в организме человека и всех позвоночных животных. Описано несколько типов опиатных рецепторов:  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\zeta$ -,  $\epsilon$ -. Они располагаются повсеместно, однако их представительство неодинаково в различных органах. Значительное их число расположено в центральной нервной системе (ЦНС) – центральное ядро миндалина, ядро ложа терминальной полоски, околосредовое серое вещество, латеральные ядра гипоталамуса и другие структуры, связанные с реализацией стрессовой реакции. Все указанные структуры имеют нейроны, экспрессирующие ОР. Помимо ЦНС, ОР располагаются в вегетативных ганглиях, надпочечниках, половых железах, поджелудочной железе, гладких мышцах желудка, гепатоцитах, эндотелии сосудов [3].

Роль опиатной системы в патогенезе экспериментального ушиба сердца не изучена. На других моделях описываются антиаритмогенный, кардиопротективный, контринсулярный, вазоактивные эффекты агонистов ОР [4]. Влияние указанных препаратов на тонус сосудов и сердечный ритм существенно зависит от способности лиганда проникать через гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ) и исходного состояния организма [5]. Описана роль агонистов ОР в регуляции температуры тела, пищевого поведения, работы желудочно-кишечного тракта, синтеза гормонов (вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов) [6].

Описанные эффекты востребованы в фармакотерапии широкого спектра патологии. Так, синтетический аналог лей-энкефалина Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин), кроме основного противоязвенного эффекта, обладает и другими значимыми эффектами – антистрессорным, цитопротекторным, антиоксидантным [4]. Препарат отличается низкой способностью преодолевать ГЭБ, что значительно снижает его анальгетический потенциал, однако обеспечивает большую предсказуемость его воздействия на тонус сосудов и сердечный ритм.

Снижение активности стресс-лимитирующих систем может обуславливать повреждающие эффекты, которые возникают у крыс с низким уровнем стрессоустойчивости в рамках значительного напряжения гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем [7, 8]. Можно предположить, что модуляция активности опиатной стресс-лимитирующей системы может стать ценным инструментом в регуляции адаптивных процессов в посттравматическом периоде ушиба сердца.

## Цель исследования

Оценить влияние периферического агониста опиатных рецепторов даларгина на адаптивную стратегию крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 216 белых нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г. Исследования на животных проводились в соответствии с правилами проведения работ и содержания животных (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») при свободном доступе к комбинированному корму и воде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. В качестве средства для наркоза на всех инвазивных этапах эксперимента использовали препарат Золетил 100 (тилетамин, золазепам) в дозе 30 мг/кг внутривенно.

Для формирования экспериментальных групп всем животным была проведена оценка стрессоустойчивости при помощи теста принудительного плавания Порсолта (ПП) и теста «открытое поле» (ОП). Тест принудительного плавания проводился с утяжелением (10% веса животного), в прозрачном сосуде высотой 80 см, при температуре воды  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ . По времени плавания путём разделения выборки по квартилям [9] животные были разделены на 3 группы: низкоустойчивые, высокоустойчивые и среднеустойчивые. Через 72 часа после теста принудительного плавания Порсолта проводили тест «открытое поле». Оценивали следующие поведенческие реакции: горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная активность (ВДА), латентный период выхода из центра арены (ЛПЦ), время замираний по ходу движения, время груминга. Животных с высокими значениями ГДА, ВДА и низкими показателями ЛПЦ, замираний и груминга относили к высокоустойчивым (ВУ); животных с противоположными характеристиками – к низкоустойчивым (НУ); показавших средние значения – к

среднеустойчивым (СУ) [10]. Из числа НУ, СУ и ВУ животных с учётом двух тестов отобрали по 8 животных в контрольную группу, опытную группу (ушиб сердца; группа УС) и опытную группу (ушиб сердца с коррекцией даларгином; группа УС+даларгин).

Через 10 дней после ранжирования крыс по стрессоустойчивости в группах УС и УС+даларгин воспроизводили ушиб сердца при помощи оригинального устройства [10]. Даларгин вводили внутримышечно в дозе 100 мкг/кг за 2 часа до введения в наркоз, непосредственно перед травмой и через 2 часа после моделирования ушиба сердца. Животных контрольной группы наркотизировали Золетилом, вместо даларгина вводили изотонический раствор хлорида натрия в том же объёме. Через 24 часа животных выводили из эксперимента и осуществляли забор образцов крови для биохимических исследований, подсчёта общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Общее количество лейкоцитов, содержание лимфоцитов, гранулоцитов и средних клеток (преимущественно моноцитов) определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-3000Plus. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в препаратах крови, окрашенных по Романовскому–Гимза, для дифференцировки популяций нейтрофилов. По данным лейкоцитарной формулы рассчитывали индекс сдвига лейкоцитов крови по И.И. Яблчанскому (эозинофилы (Э) + базофилы (Б) + нейтрофилы (Н))/(моноциты (М) + лимфоциты(Л)); индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави (отношение числа лимфоцитов к числу сегментоядерных нейтрофилов); индекс ядерного сдвига (отношение молодых форм нейтрофилов к зрелым) [12]. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли методом ИФА при помощи тест-систем ELISA Kit фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай). Ректальную температуру измеряли перед взятием образцов крови. В плазме крови определяли уровень общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты общеклиническими методами при помощи тест-систем компании «Ольвекс» (Россия). Миокард гомогенизировали при +4°C и центрифугировали на рефрижераторной центрифуге MPW 260 R при относительном ускорении 12000 g для определения содержания восстановленного глутатиона (GSH) и 10000 g – для общей антиоксидантной способности (TAS). Моделирование ушиба сердца и пробоподготовка проводились в лабораториях

кафедры патофизиологии, биохимические исследования – в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлялась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

## Результаты

В посттравматическом периоде ушиба сердца у животных всех групп наблюдалась резистентная стратегия адаптации. При этом у низкоустойчивых крыс посттравматический период сопровождался более выраженным напряжением стресс-реализующих систем и более интенсивным оксидативным повреждением миокарда (**таблица 1**). Уровень кортикостерона (основного гормона стресса грызунов) был статистически значимо выше в группах УС и УС+даларгин по сравнению с контрольными животными. Наиболее выраженное повышение отмечалось в группах УС у низкоустойчивых крыс. Во всех группах УС+даларгин отмечалось повышение уровня кортикостерона относительно контрольных групп, однако оно было достоверно значимо ниже по сравнению с группами без фармакологической поддержки (**таблица 1**).

Статистически значимое увеличение содержания глюкозы и триглицеридов в группах УС и УС+даларгин по сравнению с контрольными группами сочеталось с заметными различиями внутри исследуемых групп в зависимости от исходной стрессоустойчивости. Через 24 часа после УС у низкоустойчивых животных наблюдался максимальный уровень гликемии и триглицеридов, достоверно значимо отличаясь от значений, наблюдавшихся в группах СУ и ВУ. В группе УС+даларгин концентрация глюкозы и триглицеридов в крови была ниже в сравнении с нелечеными животными, однако их уровень не достигал контрольных значений групп НУ и СУ (**таблица 1**).

Выявлено статистически значимое повышение концентрации молочной кислоты как маркера гипоксии в плазме крови животных из групп УС с различной стрессоустойчивостью в сравнении с соответствующими контроль-

ными группами, однако достоверно значимых различий между опытными группами НУ, СУ и ВУ выявлено не было. В группах УС+даларгин уровень молочной кислоты достоверно значимо снизился относительно группы УС, однако в группе НУ к стрессу животных не достигал контрольных значений (таблица 1). Уровни общего белка и альбуминов не показали статистически значимых различий.

Через сутки после ушиба сердца в миокарде травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости снижалось содержание восстановленного глутатиона и общая антиоксидантная способность миокарда, что свидетельствовало об усилении процессов свободнорадикального окисления в ткани органа. При этом максимальное снижение антиоксидантного статуса наблюдалось в группе НУ к стрессу животных, достоверно значимо отличаясь от показателей группы ВУ. У животных, получавших даларгин, в группах НУ и СУ показатели GSH и TAS улучшались, однако не достигли контрольных значений в отличие от группы ВУ (таблица 1).

Таким образом, даларгин снижал выраженность общих признаков воспаления, уменьшал степень оксидативного стресса, улучшая антиоксидантный статус поврежденного миокарда.

В посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз (рисунки 1, 2, 3), сопровождавшийся увеличением содержания палочкоядерных форм (рисунок 4) вне зависимости от стрессоустойчивости крыс. В группе НУ наблюда-

лось достоверно значимое увеличение общего количества лейкоцитов (рисунок 1), абсолютного содержания сегментоядерных (рисунок 3) и палочкоядерных лейкоцитов (рисунок 4) в сравнении с группой ВУ. В группах УС+даларгин вне зависимости от стрессоустойчивости отмечены статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов (рисунок 1), содержания сегментоядерных (рисунок 3) и палочкоядерных нейтрофилов (рисунок 4) по сравнению с группами УС без применения препарата.

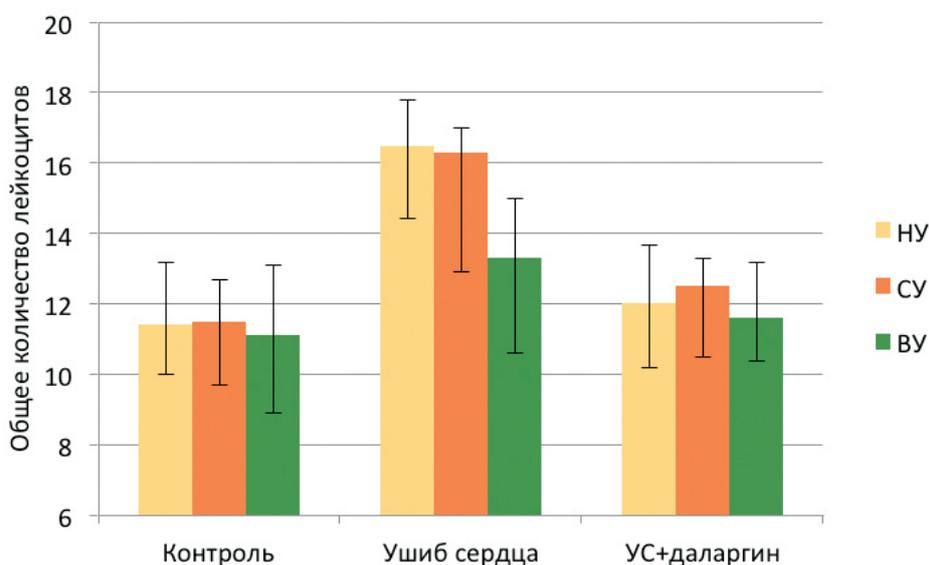
На основе лейкоцитарной формулы были рассчитаны лейкоцитарные индексы (рисунок 5). Индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави был наиболее низким в группах УС, что позволяет дополнительно подтвердить у них факт развития стресса (рисунок 5а). При этом минимальные значения этого индекса в посттравматическом периоде отмечались в группе НУ, статистически значимо отличаясь от значений, наблюдаемых в контрольной группе и в группе ВУ (рисунок 5а). Индекс ядерного сдвига достоверно значимо возрастал в группах УС в сравнении с контрольной группой (рисунок 5б), а максимальные значения индекса ядерного сдвига наблюдались в группе НУ в сравнении со значениями группы ВУ ( $p=0,030$ ). В группах УС+даларгин вне зависимости от стрессоустойчивости индекс ядерного сдвига практически не изменился, однако достоверно значимые различия между группой ВУ и НУ по-прежнему сохранялись ( $p=0,017$ ). Индекс сдвига лейкоцитов по И.И. Яблчанско-

**Рисунок 1.**

Общее количество лейкоцитов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ( $10^9/l$ )

**Figure 1.**

White blood cell count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ( $10^9/L$ )



Показатели Indicators	Контроль Control			Ушиб сердца Myocardial contusion			УС +даларгин Myocardial contusion + dalargin		
	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	ВУ High stress tolerance	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	ВУ High stress tolerance	HV Low stress tolerance	CV Medium stress tolerance	ВУ High stress tolerance
Кортикостерон, нг/мл Corticosterone, ng/mL	34,4 (32,0; 39,3)	34,2 (17,9; 0,1)	33,1 (28,5; 36,3)	190,1 (180,1; 194,1) к***	165,9 (159,4; 178,4) к***, н*	120,5 (110,5; 130,4) к***, н*, с***	134,92 (129,93; 160,38) к***, у**	88,62 (72,26; 94,96) к***, у***, н***	89,36 (77,21; 93,83) к***, у***, н***
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6,7 (6,0; 7,1)	6,6 (6,0; 7,9)	6,5 (5,6; 6,9)	13,5 (12,5; 14,1) к***	12,2 (10,6; 12,6) к***, н*	9,4 (8,2; 9,6) к***, н***, с***	10,29 (9,22; 11,31) к***, у**	8,96 (8,59; 9,47) к***, у***, н***	7,35 (6,49; 8,72) у***, н***, с***
Молочная кислота, ммоль/л Lactic acid, mmol/L	5,1 (4,3; 6,3)	5,0 (4,2; 6,0)	5,1 (4,5; 6,5)	10,3 (7,6; 10,8) к***	8,2 (7,0; 9,5) к***	8,1 (6,8; 9,2) к*	7,40 (6,40; 7,84) к***, у**	6,39 (5,08; 7,09) у**	5,26 (4,22; 6,65) у**
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,2 (0,8; 1,6)	1,4 (1,0; 1,5)	1,1 (0,7; 1,5)	4,6 (3,7; 5,2) к***	2,5 (2,1; 3,3) к***, н*	2,6 (2,1; 3,8) к***, н*	2,89 (1,96; 3,90) к***, у**	1,61 (1,30; 1,88) у***, н***	1,59 (1,09; 2,10) у***, н***
Общий белок, г/л Total protein, g/L	83,6 (76,2; 92,5)	85,9 (78,9; 92,5)	86,9 (77,8; 103,3)	83,3 (72,5; 92,5) к***	85,3 (75,8; 87,3)	84,6 (79,6; 102,0)	79,2 (69,9; 93,5) к***, у**	85,3 (78,5; 88,9) у***, н***	85,2 (78,9; 97,7) у***, н***
Альбумин, г/л Albumin, g/L	43,8 (34,8; 54,4)	42,34 (41,0; 47,4)	46,6 (40,4; 48,6)	41,48 (35,8; 45,08) к***	42,1 (38,4; 45,9)	42,0 (36,1; 43,6)	41,14 (33,35; 51,16) к***, у**	41,4 (36,1; 47,0) к***	42,8 (34,7; 46,1) к***
GSH, мкг/мл GSH, µg/mL	4,9 (3,2; 7,3)	4,8 (4,1; 6,1)	4,7 (3,5; 6,6)	1,8 (1,5; 2,1) к***	1,7 (1,4; 2,0) к***	2,5 (2,2; 3,8) к***, н*, с***	2,5 (2,1; 2,9) к***, у**	2,5 (1,6; 2,9) к***	3,7 (2,9; 4,2) н*
TAS, ммоль/л TAS, mmol/L	0,41 (0,34; 0,52)	0,42 (0,37; 0,47)	0,41 (0,34; 0,45)	0,21 (0,17; 0,23) к***	0,24 (0,18; 0,26) к***	0,30 (0,24; 0,38) к***, н***	0,289 (0,249; 0,358) к***, у**	0,334 (0,279; 0,356) к***, у**	0,388 (0,275; 0,403) к***

Примечание. к\*, к\*\*, к\*\*\* – достоверность различий по отношению к контрольной группе (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); у\*, у\*\* – достоверность различий по отношению к группе 1 сут. после ушиба (p<0,05 и 0,01 соответственно); н\*, н\*\*, н\*\*\* – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); с\*, с\*\*, с\*\*\* – достоверность различий по отношению к группе со средним уровнем устойчивости к стрессу (p<0,05 и 0,01 соответственно).

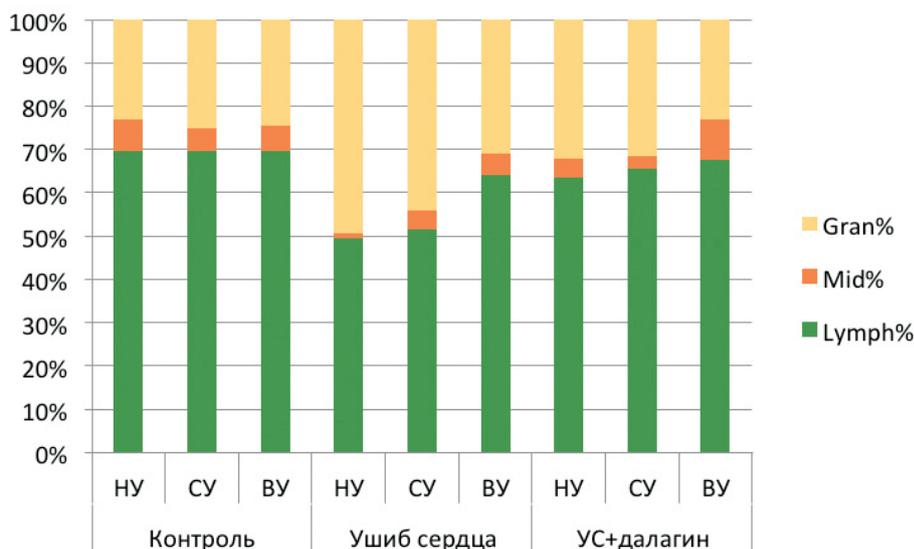
Note. k\*, k\*\*, k\*\*\* signatures indicate the differences as compared with the control group (p < 0.05; < 0.01 and < 0.001, respectively); u\* and u\*\* signatures indicate the differences as compared with the animals with myocardial contusion but without dalargin administration (p < 0.05 and < 0.01, respectively); n\*, n\*\*, and n\*\*\* signatures indicate the differences as compared with the low stress tolerance group (p < 0.05; < 0.01, and < 0.001, respectively); s\* and s\*\* signatures indicate the differences as compared with the moderate stress tolerance group (p < 0.05 and < 0.01, respectively).

**Таблица 1.**  
Биохимические показатели крови и гомогенатов миокарда крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

**Table 1.**  
Biochemical parameters of blood and myocardial homogenates of rats with low, medium and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion [Me (LQ; HQ)]

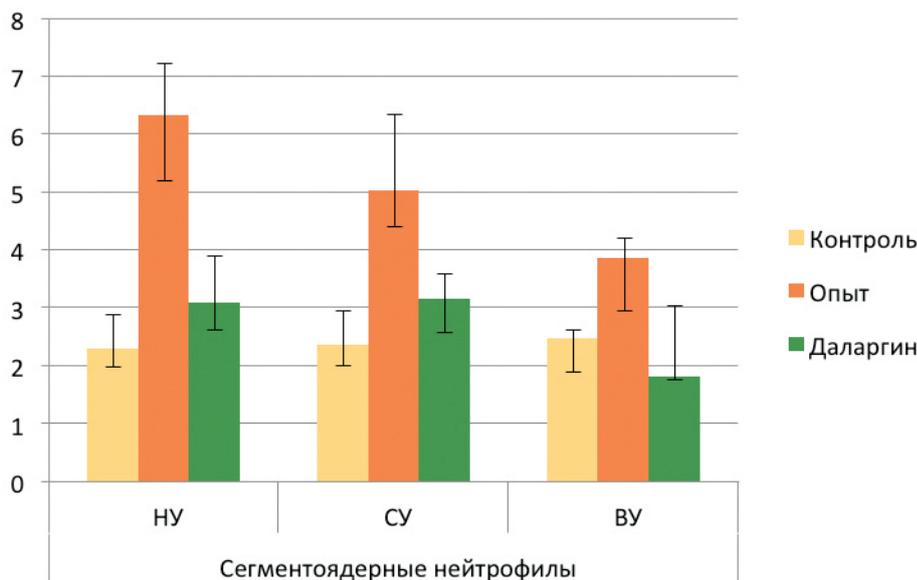
**Рисунок 2.** Соотношение лимфоцитов (Lymph%), гранулоцитов (Gran%) и средних клеток (Mid%) в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (%)

**Figure 2.** Proportion of lymphocytes (Lymph%), granulocytes (Gran%) and the mid-cell fractions (Mid%) in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration (%)



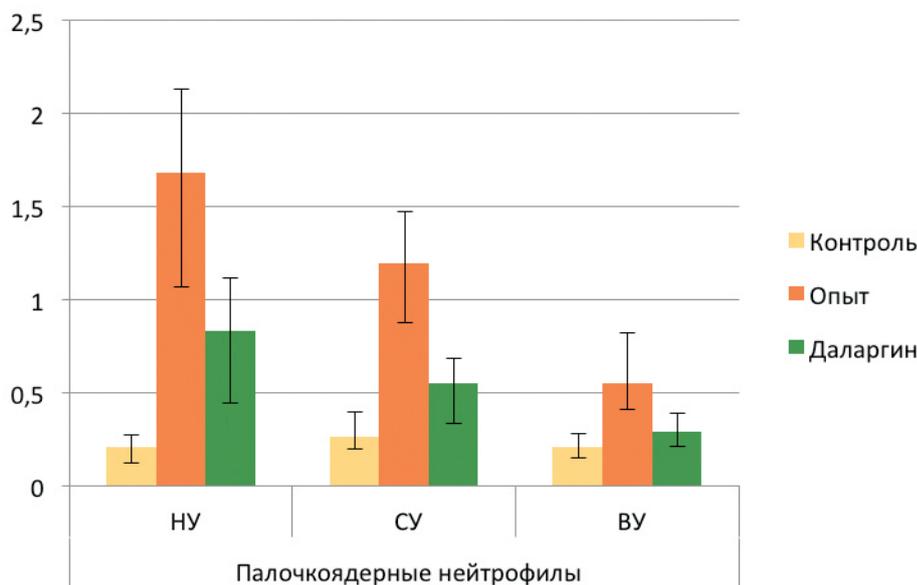
**Рисунок 3.** Содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ( $10^9/l$ )

**Figure 3.** Segmented neutrophil count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ( $10^9/L$ )



**Рисунок 4.** Содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ( $10^9/l$ )

**Figure 4.** Banded neutrophil count in rats with distinct stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin administration ( $10^9/L$ )



му максимально возрастал в группе НУ, достоверно превышая значения, наблюдавшиеся в группе ВУ, и контрольные цифры (рисунок 5в). В опытных группах СУ и ВУ с фармакологической коррекцией индекс сдвига лейкоцитов не отличался от контроля, а в группе НУ достоверно снижался, однако контрольных значений не достигал.

В группах УС отмечалось статистически значимое повышение ректальной температуры по сравнению с контрольными группами. В группах УС+даларгин достоверно значимые различия по сравнению с группой УС обнаружены только среди животных группы НУ (рисунок 6).

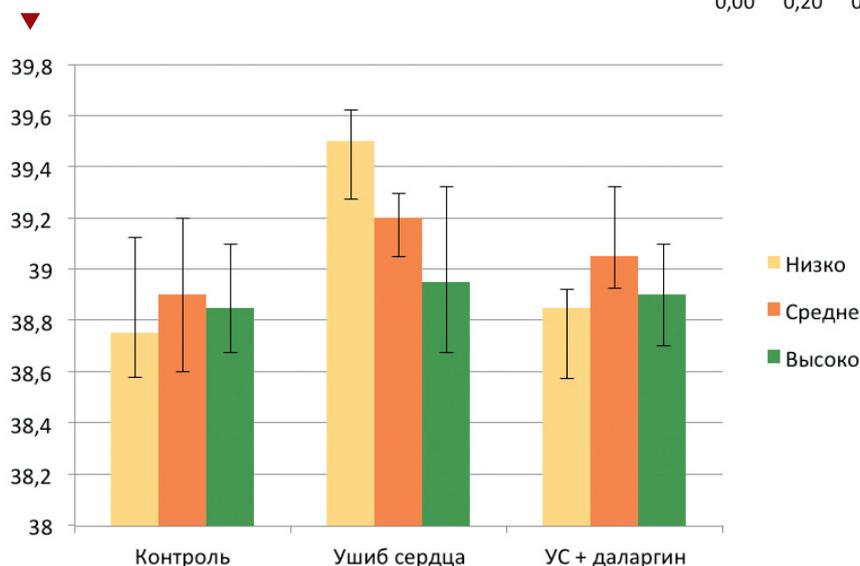
### Обсуждение

Динамика уровней кортикостерона может объясняться прямым и опосредованным действием даларгина на надпочечники, в которых достаточно широко представлены  $\mu$ -рецепторы. Однако роль ОР в них двойственна. В некоторых *in vitro* исследованиях сообщалось об ингибировании, а в других отмечалось стимулирующее влияние на секрецию катехоламинов и глюкокортикоидов [3]. На целостном организме введение налоксона (агониста опиатных рецепторов) повышало уровень кортизола, но не адренкортикотропного гормона, что поддер-

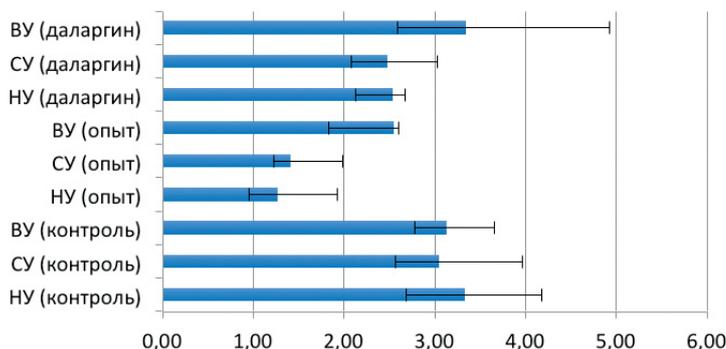
**Рисунок 6.**

Ректальная температура крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (°C)

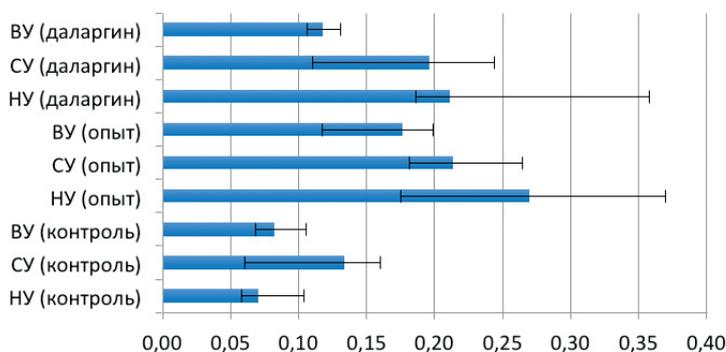
**Figure 6.**  
Rectal temperature in rats with low, medium, and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin (°C)



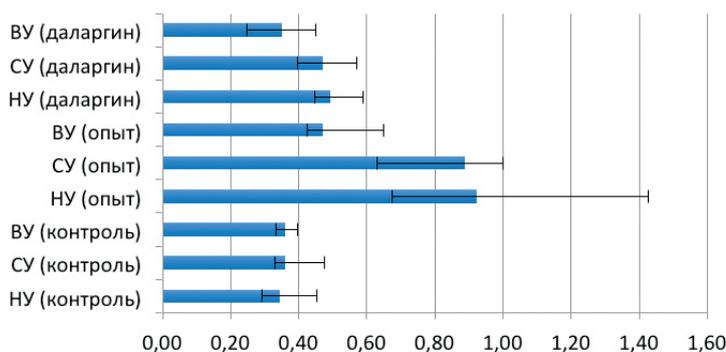
**Индекс Гаркави**



**Индекс ядерного сдвига**



**Индекс сдвига лейкоцитов по И.И. Яблчанскому**



**Рисунок 5.**  
Значения лейкоцитарных индексов у крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца

**Figure 5.**  
Leukocyte indices in rats with low, medium, and high stress tolerance 24 hours after myocardial contusion, with or without dalargin

живает идею о прямом модулирующем воздействии опиоидов на надпочечники [13]. Кортикостерон тесно связан с обменом веществ – наряду с катехоламинами он обеспечивает ткани субстратами при стрессе. Повышение уровней глюкозы и триглицеридов в посттравматическом периоде ушиба сердца регистрировалось во всех опытных группах вне зависимости от стрессоустойчивости, что характерно для резистентной стратегии адаптации [7], однако было максимальным у животных с низкой стрессоустойчивостью. Достоверно более низкие уровни глюкозы у животных из групп УС+даларгин по сравнению с крысами групп УС могут объясняться пониженным содержанием адреналина и инсулина [3]. По данным [3],  $\beta$ -эндорфин ингибирует высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а инфузия агонистов ОР снижает секрецию инсулина поджелудочной железой у здоровых добровольцев, стимулируя высвобождение глюкагона.

Обсуждается роль центральных и периферических механизмов в регуляции опиатергической системой уровней глюкозы и инсулина. В исследовании на генно-модифицированных мышцах [14] доказана экспрессия  $\mu$ -опиоидных рецепторов на клетках поджелудочной железы и их участие в регуляции выработки инсулина: при активации этих рецепторов происходит снижение его уровня в крови и следующая за этим гипергликемия. С другой стороны, влияние даларгина на уровень глюкозы может быть опосредовано через регуляцию поглощения глюкозы клетками.  $\mu$ - и  $\delta$ -ОР могут усиливать экспрессию глюкозных транспортёров 1 типа [15]. Результаты выполненного исследования с учетом приведенных литературных данных позволяют судить о положительном влиянии даларгина на обмен глюкозы через периферические механизмы. Препарат не препятствует развитию адаптивной гипергликемии. Прямой контринсулярный эффект и способность облегчать поступление глюкозы в клетки может вносить определенный вклад в реализацию цитопротекторного эффекта агонистов опиатных рецепторов.

Влияние агонистов ОР на обмен липидов при стрессе изучено не так подробно. Роль триглицеридов в патогенезе повреждений сердца объясняется участием жирных кислот в энергообеспечении кардиомиоцитов. Повышение уровня триглицеридов в посттравматическом периоде опосредовано метаболическими эффектами

кортикостерона. Этот гормон при разных обстоятельствах может приводить как к мобилизации глицерина и триглицеридов из депо, так и к их накоплению в адипоцитах. Реализация того или иного механизма зависит от выраженности стресс-реакции организма и конкретного уровня адреналина и инсулина в крови. При остром стрессе происходит усиление липолиза, мобилизация триглицеридов из депо за счет экспрессии мРНК генов липазы триглицеридов и гормон-чувствительной липазы в адипоцитах под влиянием глюкокортикостероидов. Такой сценарий характерен для острого стресса с повышенным уровнем адреналина и невысоким уровнем инсулина [16]. Полученные нами результаты не противоречат приведенным литературным данным о метаболических сдвигах, характерных для резистентной стратегии адаптации. Даларгин оказывал модулирующее действие на стратегию адаптации, принципиально не меняя её характера, что нашло отражение в снижении уровней глюкозы и триглицеридов в крови.

Снижение насосной функции сердца в посттравматическом периоде ушиба сердца [17] в результате прямого механического повреждения миокарда в сочетании с централизацией кровообращения способствуют развитию циркуляторной гипоксии, свидетельством которой служит увеличение содержания молочной кислоты в плазме крови. В группах животных, получавших даларгин, содержание этого метаболита было статистически значимо ниже, чем в группах без фармакологической коррекции. Такой эффект может быть опосредован влиянием агониста ОР на тонус сосудов и работу сердца. Активация ОР обеспечивает модулирующее влияние катехоламинов на сердце [18]. На тканевом уровне кардиопротекторное действие агонистов опиатных рецепторов реализуется через взаимодействие с внутрисердечными адренергическими клетками. Они способны синтезировать катехоламины в ответ на гипоксию независимо от симпатических влияний. Под действием агонистов ОР эти клетки становятся источником адреналина – мощного эндогенного агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов. Имеются данные о важной роли  $\beta_2$ -адренорецепторов в обеспечении кардиопротекции в условиях ишемии, предположительно, благодаря антиапоптотическому эффекту [18]. С другой стороны, опиоидные пептиды способны регулировать парасимпатические влияния блужда-

ющего нерва на сердце. Описываются как блокирующие, так и поддерживающие отрицательный хронотропный эффект вагуса эффекты ОР, что во многом определяется селективностью агониста ОР, его дозой и экспериментальной моделью. Таким образом, эндогенные опиоиды осуществляют сложный контроль над синусовым ритмом, обеспечивая симпат-вагусный баланс, что может определять их антиаритмический эффект и лучшую адаптацию сердца к патогенному воздействию [3].

Кардиопротекторное действие даларгина может быть реализовано посредством влияния на антиоксидантный статус миокарда. В исследовании [20] агонист ОР ремифентанил защищал от окислительного стресса и гипоксического повреждения посредством активации аутофагии на различных клеточных моделях, например, на фибробластах человека и кардиомиоцитах крыс. Препарат повышал образование аутофагосом, тем самым способствуя сохранению жизнеспособности клеток, уменьшению некроза и апоптоза кардиомиоцитов крыс [20]. Эти эффекты реализуются с участием  $\delta$ -опиоидного рецептора, который опосредует активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В и других сигнально-регулируемых киназ [21]. Доказана важная роль микроРНК-125а и связанного с повреждением регулятора аутофагии DRAM2 в реализации кардиопротекторного эффекта опиатов [22]. Таким образом, даларгин способствует сохранению жизнеспособности клеток, ограничивая участие апоптоза в тканевых реакциях после ушиба сердца. Поскольку апоптоз активируется при значительной митохондриальной дисфункции, перегрузке кардиомиоцита кальцием, усилении образования активных форм кислорода [23], можно предположить, что даларгин снижает выраженность патологических изменений на клеточном уровне. Полученные нами результаты доказали усиление антиоксидантной защиты в клетке за счет увеличения концентрации восстановленного глутатиона в кардиомиоцитах после коррекции даларгинем в посттравматическом периоде у животных вне зависимости от стрессоустойчивости, что в конечном итоге улучшило общую антиоксидантную способность миокарда. Кардиопротекторный эффект даларгина может быть опосредован увеличением активности NO-синтазы, что приводит к умеренной вазодилатации и снижению постнагрузки на поврежденный миокард [24].

В ряде клинических и экспериментальных исследований описаны иммуносупрессивные и иммуномодулирующие эффекты агонистов ОР. Их действие реализуется через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и через прямое влияние на лейкоциты различных фракций. В частности, опиоиды угнетают синтез антител, цитокинов, индуцируют апоптоз лимфоцитов через усиление экспрессии проапоптотического рецептора CD95 [25]. В отношении даларгина исследования не столь многочисленны, однако имеются сведения о его влиянии на способность нейтрофилов к адгезии и агрегации [26]. Упоминается о двух вероятных путях реализации этого процесса: через опиоидные рецепторы, экспрессия которых на активированных нейтрофилах значительно выше, чем на интактных, либо через регуляцию активности гликогенсинтазной киназы 3- $\alpha/\beta$ . Она принимает участие в регуляции пролиферации, апоптоза и активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов [26]. Наши данные подтверждают кардиопротекторное действие агониста ОР при ушибе сердца, особенно у животных с низкой стрессоустойчивостью, что может значительно уменьшить выраженность вторичного повреждения сердца и риск развития осложнений в посттравматическом периоде ушиба сердца.

## Заключение

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о развитии стресс-реакции и формировании резистентной стратегии адаптации, характеризующейся гиперкатаболизмом, характерной для стресса реакцией системы крови, снижении антиоксидантного статуса поврежденного миокарда, формировании оксидативного стресса кардиомиоцитов на фоне снижения антиоксидантной способности миокарда у всех травмированных животных вне зависимости от стрессоустойчивости с максимальной выраженностью у низкоустойчивых к стрессу животных.

Агонист ОР даларгин не изменял общую направленность стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако ограничивал стресс-реакцию за счет активации опиатной стресс-лимитирующей системы, что проявлялось снижением выраженности гиперкатаболизма и стрессорного повреждения миокарда.

## Литература :

1. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Нерешенные вопросы патогенеза ушиба сердца. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;2(44):66-72. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-66-72>
2. Kim M, Moore JE. Chest trauma: current recommendations for rib fractures, pneumothorax, and other injuries. *Current anesthesiology reports*. 2020;10(1):61-68. <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00374-w>
3. Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From pharmacology to physiology: endocrine functions of  $\mu$ -opioid receptor networks. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):306-319. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.004>
4. Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Саламов Р.З. Калоева С.К., Цориев Г.В. Активация компонентов антиноцицептивной системы как способ снижения назначения опиоидов в периоперационном периоде. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(1):150-161.
5. Headrick JP, Pepe S, Peart JN. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6090-6100. <https://doi.org/10.2174/138161212803582360>
6. Gopalakrishnan L, Chatterjee O, Ravishankar N, Suresh S, Raju R, Mahadevan A, Prasad TSK. Opioid receptors signaling network. *J Cell Commun Signal*. 202. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00653-z>
7. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):110-116. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-110-116>
8. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Таран Н.И., Золотов А.Н. Реакция системы крови в остром посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;1:91. <https://doi.org/10.17513/spno.31519>
9. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу. *Биомедицина*. 2018;1:84-91.
10. Юдицкий А.Д., Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Щепина Т.П., Исакова Л.С. Паттерны поведения и мотивации у крыс с различной прогностической устойчивостью к стрессу. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2014;4:72-82.
11. Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.В. *Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель)*. Патент РФ на изобретение №374227. 24.11.2003. Бюл. 11.
12. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Курчанинова М.Г., Румянцев Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:231.
13. Coiro V, Volpi R, Stella A, Venturi N, Chiodera P. Stimulatory effect of naloxone on plasma cortisol in human: possible direct stimulatory action at the adrenal cortex. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.08.008>
14. Wen T, Peng B, Pintar JE. The MOR-1 opioid receptor regulates glucose homeostasis by modulating insulin secretion. *Mol Endocrinol*. 2009;23(5):671-678. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0345>
15. Olianias MC, Dedoni S, Onali P.  $\delta$ -Opioid receptors stimulate GLUT1-mediated glucose uptake through Src- and IGF-1 receptor-dependent activation of PI3-kinase signalling in CHO cells. *Br J Pharmacol*. 2011;163(3):624-637. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01234.x>
16. Stimson RH, Anderson AJ, Ramage LE, Macfarlane DP, de Beaux AC, Mole DJ, Andrew R, Walker BR. Acute physiological effects of glucocorticoids on fuel metabolism in humans are permissive but not direct. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):883-891. <https://doi.org/10.1111/dom.12899>
17. Долгих В.Т., Шикунова Л.Г., Корпачева О.В. Гипоксия как ведущий патогенетический фактор постреанимационной кардиодепрессии. *Общая реаниматология*. 2006;2(3):23-27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-23-27>
18. Huang MH, Wang HQ, Roeske WR, Birnbaum Y, Wu Y, Yang NP, Lin Y, Ye Y, McAdoo DJ, Hughes MG, Lick SD, Boor PJ, Lui CY, Uretsky BF. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H376-384. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01195.2006>
19. Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Овезов А.М. Анестетическое прекодиционирование в кардиохирургии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(3):172-180. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180>
20. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Bloniarz D, Horeczy B, Zurek S, Kurowicki A, Woloszczuk-Gebicka B, Widenka K, Wnuk M. Remifentanyl preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes in vitro. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):13924-13938. <https://doi.org/10.18632/aging.103604>
21. Dou MY, Wu H, Zhu HJ, Jin SY, Zhang Y, He SF. Remifentanyl preconditioning protects rat cardiomyocytes against hypoxia-reoxygenation injury via  $\delta$ -opioid receptor mediated activation of PI3K/Akt and ERK pathways. *Eurean J Pharmacol*. 2016;789:395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.002>
22. Wu Q, Shang Y, Bai Y, Wu Y, Wang H, Shen T. Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-125a/DRAM2 axis. *Cell Cycle*. 2021;20(4):383-391. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1875668>
23. Hernansanz-Agustín P, Enriquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10(3):415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>
24. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Командресова Т.М., Шабалина И.А. К механизмам антиконстрикторного эффекта даларгина. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Естественные науки*. 2012;1:45-50.
25. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2904. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
26. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворонский А.Г., Лихвинцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(3):228-235. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>

## References:

1. Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN. Unresolved issues of pathogenesis of myocardial contusion. *Vestnik SurGU.Medicina*. 2020;2(44):66-72. (In Russ). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-66-72>
2. Kim M, Moore JE. Chest trauma: current recommendations for rib fractures, pneumothorax, and other injuries. *Current anesthesiology reports*. 2020;10(1):61-68. <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00374-w>
3. Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From pharmacology to physiology: endocrine functions of  $\mu$ -opioid receptor networks. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):306-319. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.004>
4. Slepshkin VD, Kolesnikov AN, Salamov RZ, Kaloeva SK, Coriev GV. Activation of antinociceptive system components as a method for reducing the purpose of opioids during the perioperative period. *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2021;6(1):150-161. (In Russ).
5. Headrick JP, Pepe S, Peart JN. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6090-6100. <https://doi.org/10.2174/138161212803582360>
6. Gopalakrishnan L, Chatterjee O, Ravishankar N, Suresh S, Raju R, Mahadevan A, Prasad TSK. Opioid receptors signaling network. *J Cell Commun Signal*. 202. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00653-z>
7. Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN, Novikov DG. Strategies for adaptation in rats with various stress resistance after myocardial contusion. *Vestnik SurGU.Medicina*. 2021;4(50):110-116. (In Russ). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-110-116>
8. Priymak AB, Korpacheva OV, Taran NI, Zolotov AN. Blood system response in the acute post-traumatic period of cardiac contusion in rats with different stress tolerance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;1:91. (In Russ). <https://doi.org/10.17513/spno.31519>
9. Lipatova AS, Poljakov PP, Kade AH, Trofimenko AI, Kravchenko SV. The influence of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability. *Journal Biomed*. 2018;1:84-91. (In Russ).
10. Yuditsky AD, Permyakov AA, Eliseeva EV, Shchepina TP, Isakova LS.

- Patterns of behavior and motivation for rats with various prognostic resistance to stress. *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2014;4:72-82. (In Russ).
11. Dolgikh VT, Korpacheva OV, Ershov AV. *The method of simulation of cardiac contusion in small laboratory animals: the utility model*. Patent RUS №374227. 24.11.2003. Bull №11. (In Russ).
  12. Krishtop VV, Pakhrova OA, Kurchaninova MG, Rumyantseva TA. Changes of blood leukocyte indices under acute experimental cerebral hypoxia in rats with different levels of stress resistance. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:231 (In Russ).
  13. Coiro V, Volpi R, Stella A, Venturi N, Chiodera P. Stimulatory effect of naloxone on plasma cortisol in human: possible direct stimulatory action at the adrenal cortex. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.08.008>
  14. Wen T, Peng B, Pintar JE. The MOR-1 opioid receptor regulates glucose homeostasis by modulating insulin secretion. *Mol Endocrinol*. 2009;23(5):671-678. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0345>
  15. Olianias MC, Dedoni S, Onali P.  $\delta$ -Opioid receptors stimulate GLUT1-mediated glucose uptake through Src- and IGF-1 receptor-dependent activation of PI3-kinase signalling in CHO cells. *Br J Pharmacol*. 2011;163(3):624-637. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01234.x>
  16. Stimson RH, Anderson AJ, Ramage LE, Macfarlane DP, de Beaux AC, Mole DJ, Andrew R, Walker BR. Acute physiological effects of glucocorticoids on fuel metabolism in humans are permissive but not direct. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):883-891. <https://doi.org/10.1111/dom.12899>
  17. Dolgikh VT, Shikunova LG, Korpacheva OV. Hypoxia as a leading pathogenetic factor in post resuscitation cardiodepression. *General Reanimatology*. 2006;2(3):23-27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-23-27>
  18. Huang MH, Wang HQ, Roeske WR, Birnbaum Y, Wu Y, Yang NP, Lin Y, Ye Y, McAadoo DJ, Hughes MG, Lick SD, Boor PJ, Lui CY, Uretsky BF. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H376-384. [ajpheart.01195.2006](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01195.2006)
  19. Gerasimenko ON, Grebenchikov OA, Ovezov AM, Prokoshev PV, Likhvantsev VV. Anesthetic preconditioning in cardiac surgery. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):172-180. (In Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180>
  20. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Bloniarz D, Horeczy B, Zurek S, Kurowicki A, Woloszczuk-Gebicka B, Widenka K, Wnuk M. Remifentanyl preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes in vitro. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):13924-13938. <https://doi.org/10.18632/aging.103604>
  21. Dou MY, Wu H, Zhu HJ, Jin SY, Zhang Y, He SF. Remifentanyl preconditioning protects rat cardiomyocytes against hypoxia-reoxygenation injury via  $\delta$ -opioid receptor mediated activation of PI3K/Akt and ERK pathways. *Eurean J Pharmacol*. 2016;789:395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.002>
  22. Wu Q, Shang Y, Bai Y, Wu Y, Wang H, Shen T. Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-125a/DRAM2 axis. *Cell Cycle*. 2021;20(4):383-391. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1875668>
  23. Hemansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10(3):415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>
  24. Bebyakova NA, Levitsky SN, Komandresova TM, Shabalina IA. On the mechanisms of dalargin anti-constrictor effect. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series Natural Sciences*. 2012;1:45-50. (In Russ).
  25. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2904. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
  26. Grebenchikov OA, Shabanov AK, Kosov AA, Skripkin YuV, Yavorovskiy AG, Likhvantsev VV. Synthetic leu-enkefalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):228-235. (In Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>

## Сведения об авторах

**Приймак Антон Борисович**, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** проведение эксперимента, статистическая обработка, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-0063-3433

**Корпачева Ольга Валентиновна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** статистическая обработка, написание, редакция статьи.

**ORCID:** 0000-0001-6110-3933

**Золотов Александр Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** проведение эксперимента, биохимических исследований, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-6775-323X

**Ключникова Евгения Игоревна**, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** проведение эксперимента.

**ORCID:** 0000-0003-4606-3173

Статья поступила: 13.04.2022 г.

Принята в печать: 31.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Anton B. Priymak**, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

**Contribution:** conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-0063-3433

**Prof. Olga V. Korpacheva**, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-6110-3933

**Dr. Alexander N. Zolotov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the experiments; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-6775-323X

**Dr. Evgenia I. Kluchnikova**, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the experiments.

**ORCID:** 0000-0003-4606-3173

Received: 13.04.2022

Accepted: 31.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.