

транспортировки больных в стационар с помощью пульсоксиметра «Кардекс».

Результаты построения графиков динамики  $pO_2$  показали, что формы графика зависели от степени выраженности и преобладающего характера гипоксии у больных и позволили выделить группы больных с циркуляторной, гипоксической, гемической и различные варианты смешанной гипоксии. Максимальные уровни HbF выявлены при циркуляторных гипоксиях. Снижение значений HbF, выявлено у больных на фоне геморрагического шока и гемической гипоксии. Уровни Лф и Фр не обнаружили существенной взаимосвязи с характером гипоксии. Таким образом, в зависимости от генеза гипоксического состояния, устанавливаемому по графику динамики  $pO_2$ , можно прогнозировать состояние больного и экстренно контролировать эффективность лечебных мероприятий.

### ЛИГАНДЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

**Курзанов А.Н.**

*Кубанский государственный медицинский  
университет  
Краснодар, Россия*

К числу лигандов опиатных рецепторов (ОР) относятся, прежде всего, опиоиды и опиаты, являющиеся агонистами, активирующими ОР, а также их антагонисты, т.е. вещества, обладающие свойством связываться с рецепторами и при этом блокировать их способность к активации. Взаимодействие лиганда с ОР активирует клетки-мишени, инициирует запуск характерного ответа и реализацию соответствующего эффекта. Совокупность опиатных рецепторов в различных органах и тканях, их эндогенные лиганды и система путей их взаимодействия объединены в эндогенную опиоидную систему, которая в норме находится в состоянии относительного "покоя" и активируется лишь при действии "возмущаю-

щих" факторов, т.е. в ситуациях, когда нарушаются гомеостатические процессы.

Активация ОР агонистами – основа влияния на механизмы, контролирующие клеточные физиологические реакции, включая торможение аденилатциклазы и образование АМФ, увеличения калиевого тока, модулирование инозитолтрифосфата и активации митоген-активирующей протеинкиназы. Изменение свойств ОР, в том числе их интернализацию (лиганд-селективный эндоцитоз ОР), обуславливает развитие толерантности и многих побочных эффектов опиатов, включая нарушения пропульсивности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменение свойств ОР могут вызвать различные факторы и, в том числе, хирургическая агрессия.

К числу лигандов ОР, представляющих большой интерес для клинической гастроэнтерологии, прежде всего, относятся морфин и его производные. Однако, в настоящем сообщении мы не рассматриваем огромный массив информации, посвященный гастроинтестинальным аспектам взаимодействия ОР с алкалоидами группы морфина и с синтетическими опиатами, имея своей задачей, прежде всего, анализ результатов исследований, посвященных изучению биологических и фармакологических эффектов синтетических аналогов эндогенных опиоидов.

Предпосылки применения опиоидных пептидов в клинической гастроэнтерологии основаны на понимании их роли в модуляции функций желудочно-кишечного тракта, а также новых представлениях о патофизиологии ряда заболеваний органов пищеварения. Фармпрепараты пептидной природы немногочисленны, но исследования большого числа синтетических аналогов как агонистов, так и антагонистов ОР в целях создания новых лекарственных средств ведутся очень интенсивно. Создание лекарственного средства на основе эндогенных опиоидов обусловлено двумя основными требованиями: синтез стабильного аналога и его сходство к тому типу рецепторов, который

обуславливает его биологическое действие. В этой связи поиск терапевтически эффективных соединений из числа стабильных аналогов опиоидов построен на оценке их взаимодействия со специфическими рецепторами.

В лаборатории синтеза пептидов Российской кардиологического научно-производственного комплекса был синтезирован гексапептид с аминокислотной последовательностью Туг-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg. Этот структурный аналог лей-энкефалина зарегистрирован и используется в качестве противоязвенного фармацевтического средства под названием "Даларгин" [Смагин В.Г. и соавт., 1987]. Даларгин преимущественно взаимодействует с дельта-ОР, которые обеспечивают вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов [Мартынова Е.Р., Медведев О.С., 1986]. Эффективность пептида при лечении язвенной болезни сопоставима с таковой при применении циметидина, ранитидина, гастроцепина. Противоязвенный эффект даларгина, по-видимому, связан с активацией и стимуляцией репаративных процессов и усилением синтеза ДНК в клетках гастродуоденальной слизистой [Виноградов В.А., Полонский В.М., 1986; Ярыгин К.Н. и соавт., 1987]. Специфические свойства даларгина, в частности, благоприятное действие на систему кровообращения малого и большого круга, явились основанием для применений препарата в схеме многокомпонентной анестезии при операциях на органах брюшной полости [Васильков В.Г. и соавт., 1991]. При этом указывается на ряд его преимуществ: выраженное антистрессорное действие препарата, его антиоксидантная активность, органопротекторные свойства в отношении ткани сердца, печени, поджелудочной железы [Короткина Р.Н. и соавт., 1991; Попов В.А. и соавт., 1991]. Даларгин нашел многогранное применение в хирургической гастроэнтерологии [Станулис А.И., 1992]. Обосновано применение даларгина для лечения заболеваний поджелудочной железы [Курзанов А.Н.,

1985; Георгадзе А.К. и соавт., 1985] и печени у людей [Лудан В.В., 1992].

На основе селективного антагониста  $\mu$ -ОР разработан препарат Алвимопан (Энтерег), предназначенный для лечения послеоперационного илеуса и замедленного толстокишечного транзита у больных после наркоза с использованием опиатов. Синдром раздраженной кишки и идиопатический запор также могут быть показанием к применению алвимопана. При пероральном приеме препарат оказывает выраженное прокинетическое действие и снимает опосредованную  $\mu$ -ОР задержку ЖКТ-транзита. Алвимопан ускоряет кишечный транзит у здоровых людей [Callaghan J.T. et al., 1998; Barr W.H. et al., 2000], а также уменьшает общее время толстокишечного транзита у больных хроническим запором [Garnett W. et al., 2004].

Антагонисты  $\mu$ -ОР показали дозозависимую эффективность в лечении опиатной дисфункции кишечника. Эффективность алвимопана была исследована в стадии II на 75 пациентах: алвимопан дозозависимо увеличил число движений кишечника и вес стула, снижал его твердость [Schmidt W.K., 2001]. Алвимопан также ускорял время первого движения кишечника у пациентов с хронической болью, получающих опиаты [Hasson A.L. et al., 2001]. Это снятие опиатиндуцированной дисфункции кишечника достигалось без торможения обезболивающего действия опиатов [Liu S.S. et al., 2001], а эффективная доза для пациентов, подвергаемых хроническому лечению опиатами, была ниже [Liberto J.G. et al., 2001]. Алвимопан ускоряет выздоровление от послеоперационной непроходимости кишечника без противодействия опиоидному обезболиванию [Taguchi A. et al., 2001]. Wolff и соавт. [2004] обследовали 510 пациентов, которым была назначена резекция кишечника или радикальная экстирпация матки. Алвимопан, по сравнению с плацебо, ускорял восстановление ЖКТ и время госпитализации.

Агонист  $\mu$ -ОР лоперамид широко используется при лечении диареи и недержании или

неотложных позывах, связанных с синдромом раздраженного кишечника [Stacher G. et al., 1992]. Лоперамид вызывает торможение транзита в толстой кишке. При хроническом введении его антитранзитный эффект снижался. В отличие от морфина введение лоперамида вызывало устойчивую толерантность к ингибиторному эффекту на транзит в ЖКТ [Tan-No K. et al., 2003]. Лоперамид налоксонзависимо увеличивал давление во внутреннем анальном сфинктере и уменьшал расслабление этого сфинктера при ректальном растяжении, а также расслабление, вызванное стимуляцией крестцового нерва. Улучшение состояния больных хроническим идиопатическим запором при введении налоксона позволило предположить, что чрезмерная активность эндогенных ОП может быть причиной этого патологического состояния.

Опиоидиндуцированный запор - общая клиническая проблема, для которой нет в настоящее время никакой определенной терапии [Kurz A, Sessler DI., 2003; Pappagallo M., 2001]. Опиоидиндуцированная дисфункция кишечника объединяет ряд симптомов, отражающих изменения функций в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта, например, анорексию, тошноту, вздутие, абдоминальное растяжение, уменьшение частоты стула. Антагонисты ОР налоксон и метилналтрексон изучались в работах по синдрому раздраженного кишечника, а также по опиатной кишечной дисфункции. Литературные данные по относительно небольшому числу исследований [Yuan C.S. et al., 2000] подтверждают, что антагонисты ОР более эффективны при опиатной кишечной дисфункции.

Агонист κ-ОР азидадолин влиял на висцеральную чувствительность и моторику ЖКТ у людей. В низких дозах он повышал потребление питательных жидких смесей, способствуя увеличению приемлемого объема принимаемой жидкой пищи, снижал тонус толстой кишки при голодании без действия на постпрандиальную моторику и транзит толстой кишки, снижал чувствительность желудка и толстой киш-

ки при растяжении их газом. В высоких дозах азидадолин, напротив, вызывал повышение перцепции газа и боли при растяжении толстой кишки [Delgado-Aros S. et al., 2003].

μ-ОР участвуют в контроле воспалительных процессов в ЖКТ. Вероятный механизм противовоспалительного влияния μ-ОР в толстой кишке обусловлен регуляцией выработки цитокинов и Т-клеточной пролиферации, т.е. важнейших факторов развития воспалительных реакций. Полагают, что μ-ОР агонисты могут быть новыми терапевтическими средствами терапии воспалительных заболеваний толстой кишки [Philippe D. et al., 2003]. Мет-энкефалин ингибирует рост опухоли при раке толстой кишки человека, тормозя клеточную пролиферацию. Действие пептида дозозависимое, обратимое, нецитотоксичное и опосредовано ОР.

### **ФОРМИРОВАНИЕ СИНУСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЭМБРИОГЕНЕЗА**

**Молдавская А.А., Калаев А.А.**

*Астраханская государственная  
медицинская академия,  
Городская клиническая больница № 3  
имени С.М. Кирова  
Астрахань, Россия*

Важной особенностью морфогенеза ТМО головного мозга является то, что в местах расщепления ТМО образуются продольные, выстланные эндотелием каналы – венозные синусы ТМО, являющиеся коллекторами венозной крови мозга и обеспечивающие гемодинамику формирующегося головного мозга человека. Их расположение соответствует свободному краю закладок внутренних отростков твердой оболочки, и отмечаются в месте прилегания обоих листков к внутренней поверхности развивающегося черепа.

Стенки венозных синусов выстланы эндотелием, в их стенках нет слоев, которые характерных для сосудов венозного типа. Внутренняя поверхность венозных синусов местами