

39. Матвеев Б. П. Лечение диссеминированного рака предстательной железы: опыт Онкологического научного центра РАМН // Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний: Тез. докл. симп. — М., 1998. — С. 5-8.

40. Кореляція гормональних та клінічних ефектів у хворих на рак передміхурової залози при лікуванні ніфтолідом у поєднанні з малими дозами синестролу / О. Ф. Возіанов, О. Г. Резніков, І. О. Клименко та ін. // Лікар. справа. — 1996. — № 1. — С. 107-109.

41. Endocrine changes underlying clinical effects of low dose estrogen-antiandrogen treatment of prostatic cancer / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, S. V. Varga et al. // Endocr. Regul. — 1995. — Vol. 29. — P. 25-28.

42. Clinic and pathogenetic rationale for a new method of treatment of cancer: low dose estrogen-antiandrogen therapy / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, I. A. Klimenko et al. // Доп. НАН України. — 1995. — № 3. — С. 117-119.

43. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3283

deaths in 5710 patients / O. Dalesio, H. Vantinteren, L. Denis et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 265-269.

44. Sciarra F., Toscano G., Di Alivero F. Antiandrogens: clinical application // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 37. — P. 349-362.

45. Гормональные детерминанты противоопухолевого действия андрокора у больных раком предстательной железы / А. Ф. Возіанов, А. Г. Резніков, І. А. Клименко и др. // Экспер. онкология. — 1996. — № 6. — С. 432-434.

46. Резников А. Г. Оптимальная андрогенная блокада — новое направление в эндокринной терапии больных раком предстательной железы (теоретические аспекты) // Онкология. — 1999. — № 2. — С. 85-89.

47. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer / De La Taille, M. Zerbib, S. Conquy et al. // BJU International. — 2003. — Vol. 91. — P. 18.

48. Wolf J. M., Tunn U. W. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience // Eur. Urol. — 2000. — Vol. 38. — P. 365-371.

49. Резников А. Г. Гиперандрогения у женщин: чем она опасна и как ее лечить // Schering News. — 2003. — № 6. — С. 1-6.

50. Falsetti L., Ramazzotto F., Rosina B. Efficacy of combined ethinylloestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome // J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 17. — P. 565-568.

51. Falsetti L., Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72. — P. 41-46.

52. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome / I. Sahin, Y. Aral, F. Kosar et al. // PCOS: current concepts, treatment and ovulation induction. — Antalia, 2003. — P. 42 (Abstr. P 053).

53. Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide or flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism / C. Taner, M. Inal, O. Basogul et al. // Gynecol. Obstet. Invest. — 2002. — Vol. 54. — P. 105-108.

УДК 612.616.31:577.171.6

А. Г. Резников

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В статье на основе обзора литературы и результатов собственных исследований обсуждается одна из фундаментальных проблем биологии и медицины — применение стероидных и нестероидных конкурентных антагонистов андрогенов — блокаторов рецепторов мужских половых гормонов. Рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы фармакодинамики, вопросы фармакокинетики антиандрогенов, а также их применения в биологических, медико-биологических исследованиях и в клинической практике. Показана эффективность использования антиандрогенов для лечения рака предстательной железы и гиперандрогенных состояний у женщин.

Ключевые слова: андроген, рецептор, антиандроген, рак предстательной железы, бесплодие.

UDC 612.616.31:577.171.6

A. G. Reznikov

ANDROGEN RECEPTOR BLOCKERS AND THEIR USE IN BIOLOGICAL RESEARCH AND MEDICAL PRACTICE

The article on the basis of literature survey and author's data presents one of the fundamental problems of biology and medicine — the application of steroidal and non-steroidal competitive androgen antagonists — the androgen receptor blockers. Cellular and molecular mechanisms of the antiandrogen pharmacodynamics, pharmacokinetic issues and use of the antiandrogens in biological, biomedical research and clinical practice are overviewed. There is demonstrated efficacy of the antiandrogen administration in prostate cancer patients and in women with hyperandrogeny.

Key words: androgen, receptor, antiandrogen, prostate cancer, infertility.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, д-р мед. наук, проф.

ЕНДОГЕННІ ОПОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Проблема регуляції та підтримки гомеостазу при різних патологічних станах останнім часом набуває істотного значення для широкого кола фахівців, які розробляють і вив-

чають питання саногенезу, регуляторних і, в тому числі, терапевтичних ефектів різноманітних схем корекції гомеостазу, а також досліджують аспекти нейроендокринної регу-

ляції головних фізіологічних функцій організму людини. Нашу увагу протягом тривалого часу привертає питання підтримки і зміцнення адаптаційних резервів організму в

умовах різних патологічних станів органів черевної порожнини, що мають переважно запальний генез. При цьому ми виходили з того, що додаткова до загального обов'язкового лікування корекція адаптаційних резервів та/або гомеостатичних механізмів (переважно нейроендокринних) позитивно впливає на перебіг запальних процесів органів черевної порожнини (на прикладі перитоніту, гострого, хронічного і післяопераційного панкреатитів, гострого виразкового процесу в шлунку і дванадцятипалій кишці, хронічного калькульозного холециститу, цукрового діабету та ін.).

У своїх клінічних та експериментальних спостереженнях ми виходили з важливого регуляторного значення ендогенних опіоїдних нейропептидів [1–3]. Відомо, що енкефаліни й ендорфіни виконують в організмі роль міжклітинних і міжтканинних нейрорегуляторів [4; 5]. Більшість учених цей клас нейропептидів цікавить з точки зору їх багатосторонньої біологічної активності як на рівні різних відділів головного мозку, спинного мозку, так і на всіх рівнях ієрархії нейроендокринної системи [6; 7]. Тривалий час фахівців цікавили такі функції опіоїдних нейропептидів, як забезпечення аналгетичних ефектів, підтримка нормально функціонування лімбічної, пірамідної та екстрапірамідної систем, їх патогенетична роль у формуванні неврологічних і психічних захворювань людини.

Опіоїдні пептиди ідентифіковано спочатку в структурах головного мозку, а пізніше в органах шлунково-кишкового тракту, що підтверджує функціональний взаємозв'язок центральної нервової і травної систем [3]. Ці пептиди впливають на метаболізм і секрецію стероїдних гормонів, гормонів гіпофіза та підшлункової залози. В організмі людини опіоїдні

пептиди представлені енкефалінами (метіонін- і лейцин-енкефаліни), ендорфінами (α -, β -, γ - та ін.), а також групою неоендорфінів, динорфінів та ін. [2]. Найбільше їх міститься в спинному мозку і надниркових залозах. Під впливом енкефалінів, як мінімум, знижується рівень кортизолу в сироватці крові, крім того, вони беруть участь у регуляції обміну білків і ліпідів.

З огляду на спільність синтезу опіоїдів і багатьох інших гормонів, що мають мозкове походження, а також істотний вплив ендогенних опіоїдів на систему нейроендокринної регуляції [6; 8], неабияку увагу у своїх дослідженнях ми приділяли питанням їхньої участі в підтримці гомеостатичних реакцій і посиленні адаптаційних резервів організму при патології. Як різновид біологічного стресу, перелічені вище гострі запальні патологічні стани супроводжуються глибокими зрушеннями в адаптаційних механізмах, проявом чого є порушення нейроендокринної регуляції та функціонування в системах протеолізу, у системі ПОЛ і антиоксидантного захисту тощо.

Від стану опіоїдної системи залежить міцність функціональних зв'язків усіх систем організму, толерантність до дії подразнюючого фактора — стресу [9]. Опіоїдні пептиди запобігають підвищенню рівня глюко- і мінералокортикоїдів, тироксину в плазмі крові, підсилюють вираженість регенераційних процесів у післяінфарктному стані, у зв'язку з чим вони застосовуються в клініці для лікування гострої ішемії міокарда [10].

Лей-енкефаліни стимулюють проліферацію клітин кісткового мозку у тварин, а у стресованих особин, навпаки, пригнічують розвиток гіперплазії. Мет-енкефаліни стимулюють еритропоез. Виявлено здатність синтетичного аналога даларгіну підсилювати при-

родну цитотоксичність лімфоцитів периферичної крові людини — за дією відмічено ефект, аналогічний впливу інтерферону [11].

Більшість опіоїдних пептидів та їх синтетичні аналоги перешкоджають розвитку виразок дванадцятипалої кишки, знижують об'єм панкреатичної секреції, підвищують антитрипсиновий потенціал підшлункової залози [12–15].

Рівень опіоїдних пептидів у підшлунковій залозі негативно корелює з концентрацією інсуліну в плазмі крові на всіх стадіях розвитку цукрового діабету. Є дані про патогенетичну роль опіоїдних пептидів при формуванні цієї патології [16].

Успіхи сучасної фармакології і поява нових лікарських препаратів — аналогів нейропептидів — дозволяє розробляти принципи фармакологічної корекції порушень адаптаційних механізмів, у тому числі і в умовах зазначених вище стресгенеруючих патологій. У своїх дослідженнях опиралися на нові дані у сучасній біологічній науці — про патогенез ендогенної інтоксикації у хворих із запальними захворюваннями органів черевної порожнини, — які були отримані при поглибленому вивченні механізмів патофізіологічних розладів на клітинному і субклітинному рівнях. Дослідження показали, що реакцією у відповідь організму на ушкодження і дію бактеріальних токсинів є вивільнення біологічно активних речовин, медіаторів неспецифічного запалення — гістаміну, серотоніну, плазмових і тканинних кінінів, простагландинів, лізосомальних ферментів, анафілотоксинів [17; 18]. Очевидно, цілком припустимо говорити про гормональну інтоксикацію, що пов'язана з надлишковим нагромадженням кінцевих продуктів специфічного метаболізму — продукції гормонів. Ці речовини, що надходять до

кровотоку в концентраціях, які значно перевищують біологічну норму, відіграють істотну роль у розвитку ендотоксикозу [18; 19].

У хворих із запально-деструктивними процесами в черевній порожнині в разі перекисного uszkodження мембран лізосом відбувається вивільнення кислих гідролаз, яким притаманний потужний деструктивний потенціал [20–22]. Автокаталітична активація калікреїн-кінінової системи і трипсину, що виникає у подальшому, сприяє розвитку вазодилатації колапсу, шоку [21]. Протеази і компоненти калікреїн-кінінової системи нагромаджуються в первинному осередку запалення — черевній порожнині, підсилюючи дію інфекційних агентів, і викликають біль, гіперемію, набряк, підвищену трансудацію та парез кишечника [14; 23].

Неконтрольований протеоліз при патології органів черевної порожнини спотворює функції протеолітичних систем плазми крові та спричинює деградацію пептидів, що контролюють моторику кишечника [24; 25]. Відомо, що в регуляції моторики шлунково-кишкового тракту беруть участь близько 30 пептидів, у тому числі вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін, субстанція «Р» і особливо опіоїдні пептиди. В умовах протеолізу, індукованого вивільненням потужних лізосомальних протеїназ, еластази, катепсину G, тіолових, матричних та інших протеїназ, ці пептиди можуть руйнуватися.

Гостре, хронічне або субхронічне запалення органів очеревини супроводжується зміною активності Т- і В-систем імунітету [26; 27]. Важливим показником функціональної активності імунокомпетентних клітин є продукція розчинних факторів, що відіграють значну роль у регуляції міжклітинних взаємовідно-

шень як у самій імунній системі, так і з іншими системами організму. Особливу увагу привертає група медіаторів, схожих за структурою та/або біологічними властивостями (лімфотоксин, фактор некрозу пухлини й інтерлейкін-1). Фактор некрозу пухлини (ФНП), взаємодіючи з іншими розчинними факторами, зокрема з γ -інтерфероном та інтерлейкіном-1, сприяє розвитку температурної реакції, елімінації з організму уражуючого агента шляхом стимуляції системи мононуклеарних фагоцитів та його прямої нейтралізації, збільшує експресію генів гістосумісності, що призводить до посилення імунологічного контролю за появою генетично чужих клітин, індукує синтез факторів згортання крові, сприяє обмеженню розповсюдження агента в організмі й локалізації запальної реакції [28–30].

У хворих із різними деструктивними процесами органів черевної порожнини, ускладненими супровідними захворюваннями (як правило, у більшості хворих із запаленням органів черевної порожнини формується хронічний панкреатит), розвивається вторинний імунодефіцит, вираженість якого має важливе прогностичне значення у визначенні як тактики лікаря, так і наслідку патологічного процесу [29].

Цікавими є дослідження, проведені останніми роками співробітниками кафедри загальної хірургії ОДМУ, щодо встановлення зв'язку між вираженістю проявів інтоксикації при патологічних синдромах і порушеннями секреції гормонів, що забезпечують адаптацію організму до хірургічного стресу [12; 15; 25; 31–33]. При надмірній силі подразника — стресу, яким є перитоніт, а також у міру прогресування захворювання, рівень концентрації ендогенних опіоїдних пептидів знижується, що

призводить до порушення внутрішніх взаємовідношень між стресреалізуючими і стреслімітуючими системами, погіршуючи перебіг перитоніту та інтоксикаційного синдрому [25; 32; 34; 35].

Роль опіоїдних пептидів у адаптації організму підтверджується тим, що на фоні системного введення різних нейропептидів (циклічний аналог енкефаліну, казоморфін, даларгін та ін.) виявлено перерозподіл частки клітин, яким притаманна активуюча, гальмівна й ареакивна форми реакцій у відповідь на підведення до них ацетилхоліну та норадреналіну. Останні, як відомо, активно сприяють як утворенню, так і перебігу адаптивних змін [36].

Клінічні та експериментальні дослідження, присвячені дії пептидів, доводять, що нейропептиди можна розглядати як координатори між нервовою, ендокринною та імунною системами. Порушення їхньої координації є причиною розвитку багатьох патологічних станів. На роль опіатів й ендогенних морфіноподібних пептидів у механізмах взаємодії нервового й ендокринного видів регуляцій в організмі вказував Е. А. Юматов (1987). На думку автора, центральні пептидергічні системи є біологічно необхідними механізмами стійкості до емоційного стресу, які обмежують і запобігають можливому розвитку тривалого «застійного» негативного емоційного стану, що сприяє індукції стресу. З огляду на це, такі пептидергічні системи можна зарахувати до категорії ендогенних механізмів, які забезпечують адаптивний характер реакції організму при дії на нього стресових факторів [37].

При активації неспецифічних механізмів адаптації внаслідок гострої дії стрес-факторів нейромедіаторні пептиди відіграють важливу роль у формуванні стресіндукованих

уражень слизової оболонки шлунка. Цікаво, що їхні ефекти не мають прямої залежності від їх належності до ієрархічної структури гормональної системи. Так, тиреоліберину й вазоактивному інтестинальному пептиду притаманні виражена ульцерогенна дія, тимчасом як нейротензин, β -ендорфін й бомбезин надають стрес-протективної дії [38].

Наявність нейропептидів практично в усіх органах та їх участь у регуляції нейрофізіологічних функцій, ендокринних процесів та імунологічних реакцій дає підстави для позначення цієї групи біологічно активних речовин як «повсюдних регуляторів» [39].

Дані про патогенетичну роль нейропептидів, в першу чергу опіюїдних, при тяжких екстремальних станах, таких як травматичний, ендотоксичний, геморагічний шок та ішемія мозку, — неоднозначні. Однак, з огляду на каскадний принцип дії регуляторних пептидів, ефекти яких продовжуються як на етапах синтезу, так і в процесі гідролізу нейропептидів, логічно припустити, що порушення обміну та функції нейропептидів, розбалансування їхньої взаємодії з іншими гуморальними посередниками може бути важливою ланкою в патогенезі формування різних патологічних станів [2; 3; 40].

Таким чином, у доступній науковій літературі є значний матеріал про роль ендогенних опіюїдних нейропептидів у розвитку патологічних станів органів черевної порожнини, однак питання це вивчено недостатньо. З огляду на спільність походження попередників медіаторів запалення та нейропептидів, логічно припустити, що гострі запальні процеси в черевній порожнині сприяють зміні біологічної активності нейропептидів і позначаються на прояві симптомів патологічного стану.

Таким чином, метою експериментальної частини роботи є дослідження активності («тонусу») ендогенної опіюїдної системи у щурів в експериментальних умовах таких стресгенеруючих патологій, як перитоніт і панкреатит.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені в умовах хронічного експерименту на білих щурах-самцях лінії Вістар, харчування яких здійснювали за стандартною дієтою. Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі та води, їх розміщували в стандартних умовах з 12-годинною зміною світла і темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили з урахуванням вимог, передбачених Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин різних видів, а також етичних норм і правил, затверджених комісією з етики проведення експериментальних досліджень Одеського державного медичного університету.

Гострий перитоніт (ГП) відтворювали за методикою, описаною в роботі [41], для чого щурів фіксували на операційному столі та в умовах ефірного рауш-наркозу виконували лапаротомію, перев'язували червоподібний відросток шовковою ниткою біля основи. Після цього черевну порожнину ушивали. Гострий перитоніт, що формувався в умовах даної методики, цілком відповідав умовам розвитку, морфологічним і клінічним проявам, що відмічаються в клінічних умовах. На 1-шу добу з моменту оперативного втручання в 95 % тварин ми отримували макроскопічну картину гострого гнійного перитоніту. Експерименти з відтворення ГП виконували в таких серіях спостережень: I серія — інтактні щури (контрольна група); II

серія — щури з відтвореним ГП; III серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили даларгін (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); IV серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили даларгін (50 мкг/кг) і натрофін (50 мкг/кг); V серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили сандостатин (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно). У кожній групі було від 25 до 40 щурів. Виведення тварин з досліду для наступних біохімічних досліджень здійснювали шляхом декапітації після передозування етаміналу натрію (85 мг/кг) на 1-шу, 5-ту та 9-ту добу перебігу патологічного процесу (по 10 щурів).

Експериментальний хронічний панкреатит (ЕХП) відтворювали шляхом щоденного введення кальцію хлориду (50 мг/кг, внутрішньочеревинно) протягом 8 тиж [42]. Після зазначеного інтервалу в 95 % тварин ми отримували морфологічну картину ЕХП. Експерименти з відтворення ЕХП виконували в таких серіях спостережень: I серія — інтактні щури (контрольна група); II серія — щури із відтвореним ЕХП; III серія — щури із ЕХП із уведенням сандостатину (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); IV серія — щури із ЕХП із уведенням нативних ліпосом (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); V серія — щури із ЕХП із уведенням ліпосомального сандостатину (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно). У кожній групі було не менше 10 щурів. Виведення тварин з досліду для наступних біохімічних дослі-

Вплив нейропептидів на секрецію опіоїдних гормонів у крові щурів із гострим перитонітом, $M \pm m$, пг/мл

Групи тварин, n=10	Досліджувані показники в різні терміни перебігу ГП					
	1-ша доба		5-та доба		9-та доба	
	L- і М-енкефаліни	β-ендорфіни	L- і М-енкефаліни	β-ендорфіни	L- і М-енкефаліни	β-ендорфіни
Інтактні щури	106,8±18,7	154,5±35,6	106,8±18,7	154,5±35,6	106,8±18,7	154,5±35,6
Щури із ГП	61,9±28,8	77,8±22,5	78,0±40,1	91,1±53,6	92,9±38,3	110,5±36,7
Щури із ГП + + даларгін	72,8±10,2	104,9±37,9	125,4±11,6	120,3±18,9	119,6±11,9	127,9±14,7
Щури із ГП + даларгін + + натрофін	61,6±21,1	89,2±19,6	106,6±13,7	102,3±17,9	101,7±9,7	108,7±14,3
Щури із ГП + + кемантан	73,9±12,9	73,3±7,9*	79,0±15,2	78,7±18,0	86,8±25,8	87,1±24,1
Щури із ГП + + сандостатин	62,1±11,1	89,2±29,8	110,1±10,4	114,3±21,5	113,6±9,7	121,5±14,8

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у інтактних щурів.

джень також здійснювали за допомогою декапітації після передозування етаміналу натрію (85 мг/кг).

У сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп в умовах відтворення ГП та ЕХП радіоімунним методом визначали концентрацію опіоїдних гормонів (L-, М-енкефаліни та β-ендорфін) за допомогою стандартних наборів фірм "Amersham" (Англія) та "Immuno Nuclear Corporation" (США) на лічильному пристрої "Beta-Gamma-6".

Отримані дані обробляли статистично, за критерій вірогідності використовували $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку ми досліджували динаміку зміни концентрації L- і М-енкефалінів, а також β-ендорфіну протягом гострого гнійного експериментального перитоніту під впливом синтетичних аналогів опіоїдних нейропептидів — даларгіну, натрофіну, гептапептиду кемантану та сандостатину, застосовуваних як окремо, так і разом. Концентрації зазначених пептидів досліджували у сироватці крові щурів, у яких відтворювали гострий гнійний експериментальний перитоніт

через 24 год, 5 і 9 діб з моменту його моделювання. Отримані результати зіставлялися з двома групами: контрольною групою інтактних щурів, у яких патологічний стан не відтворювався, а також групою щурів із відтвореним перитонітом, яким не проводилося лікування.

Через 24 год з часу відтворення патологічного стану в черевній порожнині концентрація L- і М-енкефалінів у щурів істотно не змінилася (таблиця). Досліджуваний показник становив (61,9±28,8) пг/мл, що було на 42 % менше аналогічного показника в контрольній групі тварин. Під впливом застосування даларгіну, а також сумісного введення даларгіну та натрофіну величина досліджуваного показника практично не змінилася ($P > 0,05$ порівняно з таким самим показником у групі щурів з перитонітом без проведеного лікування). Після введення кемантану й сандостатину показники у двох досліджуваних групах практично не мали відмінностей.

Розвиток гострого гнійного експериментального перитоніту в перші 24 год супроводжувався незначним (на 49 %) зниженням концентрації β-ендорфіну. Після введення тваринам

даларгіну цей показник становив (104,9±37,9) пг/мл, що було на 34,8 % більше аналогічного показника в групі тварин з перитонітом без проведеного лікування. У групі щурів, яким здійснювали сумісне введення даларгіну й натрофіну, даний показник був більший за аналогічний у групі щурів із перитонітом без лікування на 14 %. Внутрішньочеревинне введення кемантану сприяло незначному (на 5,7 %) зниженню концентрації β-ендорфіну порівняно з аналогічним показником у групі щурів із перитонітом без лікування. Цей показник був у 2,1 разу меншим, ніж у контрольній групі тварин ($P < 0,05$). У випадку введення сандостатину досліджувані показники не мали істотних відмінностей у досліджуваній і в обох контрольних групах.

Через п'ять діб з моменту відтворення гострого гнійного експериментального перитоніту концентрація енкефалінів становила (78,0±40,1) пг/мл, що було на 27 % менше аналогічного показника в контрольній групі щурів. У групі щурів із застосуванням даларгіну цей показник дорівнював (125,4±11,6) пг/мл, що було на 17 % більше показника в контролі і на 60 % перевищувало

аналогічний показник у групі щурів з перитонітом без лікування. Сумісне застосування щурам із перитонітом даларгіну та натрофіну сприяло збільшенню на 37 % досліджуваного показника порівняно з аналогічним у щурів з перитонітом без лікування ($P > 0,05$). У разі застосування кемантану величина секреції енкефалінів не відрізнялася від такого самого показника у щурів з перитонітом без лікування. В умовах уведення щурам з перитонітом на 5-ту добу сандостатину відмічалася збільшення досліджуваного показника на 41 % порівняно з таким самим у групі щурів із перитонітом без лікування ($P > 0,05$).

П'ята доба гострого гнійного експериментального перитоніту супроводжувалася зниженням на 41 % концентрації β -ендорфіну порівняно з аналогічним показником у контролі. У групі щурів із ГП, яким вводили даларгін, досліджуваний показник був на 32 % вищим, ніж у групі щурів із перитонітом без лікування. У даному випадку рівень секреції β -ендорфіну не мав істотних відмінностей порівняно з аналогічним показником у контролі ($P > 0,05$). Після введення щурам з перитонітом даларгіну разом з натрофіном базальний рівень секреції β -ендорфіну підвищився на 12 % порівняно з групою щурів із перитонітом, яким не здійснювали лікування ($P > 0,05$). У випадку введення кемантану досліджувані показники в обох групах не мали істотних відмінностей. У групі щурів, яким вводили сандостатин, концентрація β -ендорфіну на 25 % перевищила аналогічний показник у щурів, яким в умовах гострого гнійного експериментального перитоніту не призначали лікування (див. таблицю).

Аналогічні результати отримано і в щурів при дослідженні на 9-ту добу перебігу

ГП (див. таблицю). Таким чином, наші дані підтверджують раніше висловлене припущення про ефективність використання даларгіну та його поєднання з натрофіном в умовах гострого гнійного експериментального перитоніту щодо нормалізації секреції опіоїдних гормонів.

Отримані результати становлять істотний інтерес з кількох позицій. Звертає на себе увагу участь опіоїдних пептидів у опосередкуванні стресорних порушень в умовах гострого експериментального перитоніту, що характеризується поєднанням хірургічного втручання, впливом потужного бактеріального фактора, вираженим інтоксикаційним синдромом й емоційно-больовим стресом. Виявлена нами динаміка зміни концентрації енкефалінів і β -ендорфіну може служити експериментальним обґрунтуванням діагностичної цінності визначення концентрації зазначених опіоїдних пептидів у крові як маркера вираженості патологічного процесу. Є підстави вважати, що енкефаліни при опосередкуванні гуморальних стресіндукованих порушень діють як клітинні мембранні протектори, сприяючи переходу на адекватний рівень функціонування як регуляторних систем, так і метаболічних процесів.

З огляду на нетривалість функціонування опіоїдних пептидів у кровоносному руслі та їх швидку інактивацію під впливом пептидаз, нами обґрунтовано необхідність синтезу їх ліпосомальних форм [43].

Досліджено ефективність одного з представників синтетичних опіоїдних пептидів — ліпосомального сандостатину — в регуляції секреції опіоїдних гормонів у крові в щурів за умов експериментального відтворення хронічного панкреатиту (ХП) [44].

У щурів із ХП концентрація енкефалінів була на 44 % меншою за аналогічний показник в інтактних щурів ($P < 0,05$; рисунок, *а*). В умовах уведення щурам із ХП сандостатину відмічалася істотне (на 60 %) підвищення концентрації енкефалінів порівняно з аналогічним показником у крові щурів із ХП без лікування ($P < 0,05$). Концентрація досліджуваних гормонів у крові щурів із ХП, яким вводили ліпосоми, практично не відрізнялася від такої самої у щурів із ХП без лікування ($P > 0,05$). У разі введення ліпосомальної форми сандостатину рівень секреції L- і M-енкефалінів був удвічі більшим, ніж у щурів із ХП без фармакологічної корекції ($P < 0,01$), і на 30 % більшим, ніж аналогічний показник у щурів, яким здійснювали введення вільного сандостатину ($P < 0,05$).

Перебіг ХП у щурів супроводжувався зниженням рівня секреції β -ендорфіну (на 60 %; $P < 0,001$; рисунок, *б*). В умовах застосування «вільного» сандостатину цей показник виявився на 74 % більшим, ніж у щурів із ХП без лікування ($P < 0,01$). У разі введення щурам ліпосомальної форми сандостатину досліджуваний показник був удвічі більшим, ніж у щурів із ХП ($P < 0,001$), і на 24 % більше аналогічного показника в групі щурів, яким вводили неліпосомальний сандостатин ($P < 0,05$; рисунок, *б*).

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що перебіг ХП у щурів супроводжується зниженням рівнів секреції опіоїдних гормонів. За даних умов сандостатин виявив нормалізуючий ефект, внаслідок якого в крові тварин нормалізувалася концентрація енкефалінів й β -ендорфіну.

Слід зазначити, що застосування в умовах ХП ліпосомальної форми сандостатину

виявилось ефективнішим, ніж «вільного» нейропептиду. Так, ліпосомальна форма сандостатину ефективніше (на 30 %; $P < 0,05$) сприяла збільшенню концентрації енкефалінів і β -ендорфіну (на 24 %; $P < 0,05$) порівняно з аналогічними ефектами «вільної» форми нейропептиду.

Отже, комплекс нейрогуморальних порушень у щурів при ХП стосується як центрального, так і периферичного рівнів регуляції. Крім того, зниження тону ендogenous опіоїдної системи розглядаємо як прояв реакції виснаження організму у відповідь на тривалу дію стресового фактора, що спостерігається в умовах експериментального відтворення ХП у щурів.

Підсумовуючи ефективність дії сандостатину щодо впливу на порушення гормональної секреції в умовах ХП, слід зазначити два принципових факти:

1) реєструється істотна активність «вільного» сандостатину стосовно порушень гормональної секреції центральної ланки регуляції та вмісту опіоїдних гормонів; у зв'язку з цим слід зазначити, що ефективність сандостатину близька до такої у «чистих» ліпосом;

2) у разі використання ліпосомальної форми нейропептиду реєструється більш виражений ефект, спрямований на нормалізацію секреторної активності організму.

Звертає на себе увагу факт участі опіоїдних пептидів у опосередкуванні стресорних порушень в умовах ХП, що характеризується поєднанням емоційно-больового стресу і вираженого інтоксикаційного синдрому. Виявлена нами динаміка зміни концентрації енкефалінів і β -ендорфіну може служити експериментальним обґрунтуванням діагностичної цінності визначення кон-

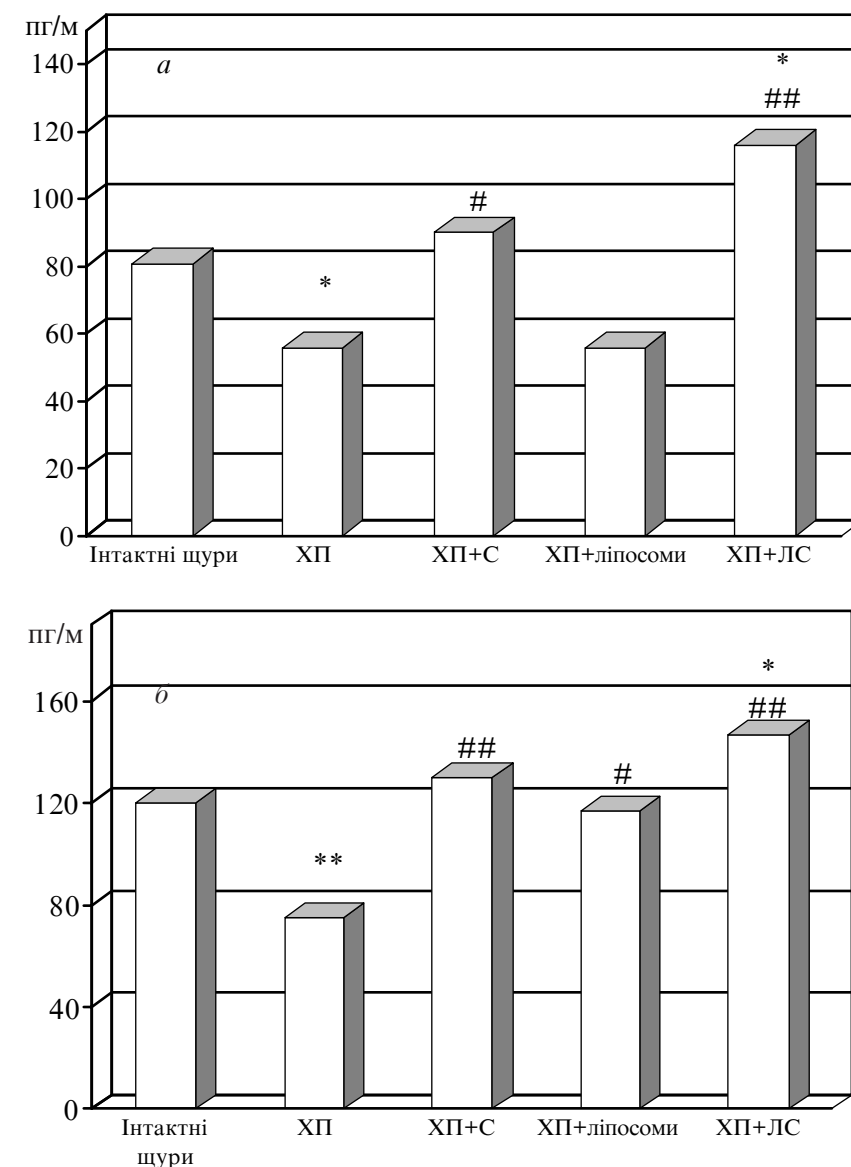


Рисунок. Зміни концентрації L- і М-енкефалінів (а) і β -ендорфіну (б) у щурів із ХП під впливом комплексної експериментальної корекції

Примітка: С — сандостатин; ЛС — ліпосомальний сандостатин; * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у інтактних щурів; # — $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у щурів із ЕХП (критерій АНОВА).

центрації опіоїдних пептидів у крові як маркера вираженості ХП. На нашу думку, енкефаліни при опосередкуванні гуморальних стресіндукованих зрушень також виконують роль клітинних мембранних протекторів, сприяють переходу на адекватний рівень функціонування як регуляторних систем, так і метаболічних процесів.

Ще К. Р. Снелл на початку 80-х років минулого сторіччя довів ефективно пригнічення

під впливом енкефалінів імпульсації окремих нейронів [45]. Гальмівну дію опіатних пептидів можна також простежити при вивченні кругообігу і відносно виділення інших нейромедіаторів. Як показують дослідження *in vitro*, опіатні пептиди інгібують спричинене електричною стимуляцією виділення ацетилхоліну та норадреналіну [46; 47].

На думку багатьох дослідників, головна загальна біологічна суть зміни секреції гор-

монів і біологічно активних речовин полягає у запобіганні надлишкової адаптивної реакції на стрес, властивій будь-якій функціональній системі [48–50]. При аналізі отриманих результатів, що свідчать про зміну концентрації нейропептидів у динаміці експериментального хронічного панкреатиту, малодослідженим залишався аспект гормональної регуляції стресу. З огляду на це, особливо важливою та актуальною є оцінка активності гормональних систем. Дослідження цих особливостей гормональної регуляції дозволить простежити значення стресових гормонів і оцінити функціональну активність стреспротективної системи в умовах ХП. При оцінці порівняльної ефективності різних методів лікування ХП слід брати до уваги не лише лікування хворого, але й можливість прогнозування розвитку ускладнень, які властиві даному патологічному стану.

Висновки

1. Система ендогенних опіоїдних нейропептидів має важливе регуляторне значення щодо регуляції гомеостазу за допомогою нормалізації функцій внутрішніх органів (переважно черевної порожнини) в нормі, а також у патологічних умовах, що було підтверджено нами в експерименті на моделях гострої та хронічної патології органів черевної порожнини.

2. Ендогенні опіоїдні нейропептиди опосередковують вищезазначені патологічні стани черевної порожнини, що виявляється зниженням їх загальної концентрації у плазмі крові. Такий стан трактуємо як прояв реакції виснаження організму у відповідь на тривалу дію стресового фактора.

3. На нашу думку, спрямоване підвищення тону ендогенної опіоїдної системи є перспективним напрямком в ек-

периментальній патофізіології з метою розробки нових адекватних схем нормалізації гомеостазу і підвищення активності адаптаційних резервів організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin by leptin in lean and obese rats* / J. Korner, S. C. Chua Jr., J. A. Williams et al. // *Neuroendocrinology*. — 1999. — Vol. 70. — P. 377-383.

2. *Van Ree J. M., Gerrits M. A. F. M., Vanderschuren L. J. M. J. Opioids, Reward and Addiction: An Encounter of Biology, Psychology, and Medicine* // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 243-296.

3. *Vaccarino A. L., Kastin A. J. Endogenous opiates: 1999* // *Peptides*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1975-2034.

4. *Trauma decreases leucine enkephalin hydrolysis in human plasma* / R. Babst, L. Bongiorno, M. Marini et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 288. — P. 766-773.

5. *β -Endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children* / A. G. Cazzullo, M. C. Musetti, L. Musetti et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 361-366.

6. *Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems* // *Ann. Med.* — 1999. — Vol. 31. — P. 34-39.

7. *Physiologic and neuroendocrine responses to intravenous naloxone in subjects with Alzheimer's disease and age-matched controls* / P. N. Tariot, A. Upadhyaya, T. Sunderland et al. // *Biol. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 46. — P. 412-419.

8. *Perkins R. B., Hall J. E., Martin K. A. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: Spectrum, stability, and response to neuro-transmitter modulation* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1905-1911.

9. *Neuroendocrine and behavioral effects of CRH blockade and stress in male rats* / A. M. Aloisi, M. Bianchi, C. Lupo et al. // *Physiol. Behav.* — 1999. — Vol. 66. — P. 523-528.

10. *Лысаченко Г. В., Слепушкин В. Д., Золоев Г. К. Влияние даларгина на гемодинамику при остром инфаркте миокарда, осложненном клинической смертью* // *Анестезиол. и реаниматология*. — 1992. — № 4. — С. 57-59.

11. *Дубинин К. В., Захарова Л. А. Факторы, опосредующие иммуномодулирующий эффект мет-энкефалина: влияние дозы, стадии клеточной акти-*

вации и времени внесения опиоида // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. — 1995. — № 4. — С. 402.

12. *Демидов С. М. Патогенетическое обоснование применения корректоров нейропептидов в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников морского транспорта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одесса, 1994. — 18 с.

13. *Логинова А. С., Садоков В. М. Опыт применения сандостатина у больных хроническим панкреатитом* // *Тер. архив*. — 1995. — № 7. — С. 60-62.

14. *Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита* / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд и др. // *Анналы хирург. гепатологии*. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 58-61.

15. *Торбинский А. А. Гормональные механизмы розвитку експериментальної виразкової хвороби у щурів та їх корекція ліподалом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 2002. — 18 с.

16. *Modification of morphine-induced place preference by diabetes* / J. Kamei, M. Ohsawa, T. Suzuki, H. Nagase // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 337. — P. 137-145.

17. *Варфоломеев С. Д., Менх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы.* — М.: Наука, 1985. — 261 с.

18. *Васильев И. Т. Механизмы развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости* // *Хирургия*. — 1995. — № 1. — С. 54-58.

19. *Бобков А. И., Брехов Е. И., Сухоруков В. А. Стрессовые нарушения гормональной регуляции и метаболизма при острых воспалительных заболеваниях брюшной полости, осложненных перитонитом* // *Хирургия*. — 1992. — № 4. — С. 94-98.

20. *Патогенез острой непроходимости кишечника* / В. И. Русаков, Э. С. Гулянец, Н. А. Лукаш и др. // *Хирургия*. — 1992. — № 10. — С. 5-10.

21. *Яровая Г. А., Васильева И. Т., Нешкова Е. А. Новые аспекты патогенеза перитонита* // *Там же*. — 1996. — № 1. — С. 77-79.

22. *Miyato H. Changes of the acid hydrolases content in the peritoneal cavity* // *J. Am. Surg. Ass.* — 1991. — Vol. 51. — Suppl. 5. — P. 43-44.

23. *Zbytenski Z., Kanglerz A. Inhibitory protease w medycynie* // *Post. Hig. Med. Dosw.* — 1977. — N 31. — P. 293-407.

24. *Веремеенко К. Н. Кишечная система.* — К.: Здоров'я, 1977. — 185 с.

25. Дробков А. Л. Патогенетическое обоснование применения аналогов нейропептидов в комплексном лечении перитонита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1996. — 21 с.
26. *Диагностика и лечение сепсиса* / Н. Н. Малиновский, Е. А. Решетников, Г. Ф. Шипилов и др. // Хирургия. — 1992. — № 7-8. — С. 3-8.
27. Чаленко В. В., Дваладзе Н. А., Валиш Т. А. К патогенезу экспериментального перитонита // Вестн. хирургии. — 1990. — № 2. — С. 44-47.
28. Кадагидзе З. Г. Цитокины и их использование в онкологии // Intern. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 7. — С. 47-56.
29. Фактор некроза опухоли при острых воспалительных заболеваниях внутренних гениталий / О. К. Погодин, Л. В. Ванько, Н. С. Сулейманова и др. // Акуш. и гинекология. — 1993. — № 2. — С. 42-45.
30. Cetkovic-Cvrlje M., Eizirik D. L. TNF-alpha and IFN-gamma potentiate the deleterious effects of IL-1 beta on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide // Cytokine. — 1994. — Vol. 6, N 4. — P. 399-406.
31. Кадочников В. С. Корректоры нейропептидов в лечении острого послеоперационного панкреатита (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1997. — 16 с.
32. Синовец Н. Л. Вплив аналогів нейропептидів на стан адаптаційних механізмів при перитоніті: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1999. — 21 с.
33. Циповяз С. В. Эффективность аналогов липосомальных форм нейропептидов при лечении экспериментального панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2002. — 21 с.
34. Сыновец А. А. Интоксикационный синдром при разлитом перитоните (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1986. — 240 с.
35. Сыновец О. А. Применение липосом в лечении перитонита (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 17 с.
36. Гомазков О. А., Григорьянц О. О. Регуляция биосинтеза энкефалинов: биохимические и биологические аспекты // Успехи современной биологии. — 1989. — Т. 108. — С. 109-123.
37. Юматов Е. А. Нейрохимические механизмы ограничения развития отрицательных эмоциональных состояний // Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине: Тез. докл. X Всес. конф. по биохимии нервной системы. — Горький, 1987. — С. 222.
38. Hernandez D. E. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: focus on thyrotropin-releasing hormone // Life Sci. — 1986. — Vol. 39, N 4. — P. 279-296.
39. Громов Л. А. Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 248 с.
40. Писарев А. А., Киричек Л. М. APUD-система и перспективы использования нейропептидов в клинике // Врач. дело. — 1990. — № 10. — С. 69-73.
41. Кутовой А. Б., Лозиенко Л. В. Экспериментальная модель разлитого гнойного перитонита // Клин. хирургия. — 1995. — № 4. — С. 42-43.
42. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat / K. Mithofer, C. Fernandez-del Castillo, T. W. Frick et al. // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109, N 1. — P. 239-246.
43. Сносіб отримання ліпосомальної форми аналогів нейропептидів / В. М. Запорожан, В. М. Демидов, М. П. Кульбіда та ін. — Патент України № 30214.
44. К вопросу о механизмах реализации корригирующего действия липосомальных форм аналогов нейропептидов в экспериментальных условиях различных форм патологии органов брюшной полости при модуляции активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы / В. М. Демидов, С. М. Демидов, С. В. Циповяз и др. // Архив клин. и эксперим. медицины. — 2000. — Т. 9, № 1. — С. 119-122.
45. Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. Endogenous Opiates: 1985 // Peptides. — 1986. — Vol. 17, N 5. — P. 907-933.
46. Ferry B., Roozendaal B., McGaugh J. L. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: A critical involvement of the amygdala // Biol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 46. — P. 1140-1152.
47. Fiserova M., Consolo S., Krsiak M. Chronic morphine induces long-lasting changes in acetylcholine release in rat nucleus accumbens core and shell: An in vivo microdialysis study // Psychopharmacol. — 1999. — Vol. 142. — P. 85-94.
48. Блум С. З., Полак Дж. Гормоны желудочно-кишечного тракта и заболевания человека // Физиол. и патофизиол. желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1989. — С. 11-16.
49. Лишманов Ю. Б., Маслова Л. В. Опиоидные пептиды и нейрогуморальные реакции при стрессе и адаптации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1987. — № 6. — С. 51-53.
50. Меерсон Ф. З. Физиология адаптивных процессов. — М.: Медицина, 1986. — 521 с.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов

ЕНДОГЕННІ ОПІОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Наведено дані літератури, а також результати власних досліджень, що свідчать про важливе значення модуляції системи ендогенних опіоїдних пептидів у регуляції гомеостазу шляхом нормалізації функцій внутрішніх органів (переважно черевної порожнини) у нормі, а також у патологічних умовах.

Зроблено висновок, що спрямоване підвищення тону ендогенної опіоїдної системи є перспективним напрямком в експериментальній патофізіології з метою розробки нових адекватних схем нормалізації гомеостазу і підвищення активності адаптаційних резервів організму.

Ключові слова: гомеостаз, адаптація, стрес, опіоїдні пептиди, перитоніт, панкреатит.

UDC 616.37-002.1:092.9+557.146.1

V. M. Demidov

ENDOGENOUS OPIOID PEPTIDES IN HOMEOSTASIS REGULATION UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Literature and own data that show the importance of the endogenous opioid system activity modulation in homeostasis regulation (mainly of the abdominal cavity organs) under normal and pathological conditions are given.

The conclusion was made that directed endogenous opioid system tone increasing has the perspective interest in the experimental pathophysiology with the aim of the homeostasis normalization adequate schemes performing out and increasing of the adaptational forces of organism mobilization.

Key words: homeostasis, adaptation, opioid peptides, peritonitis, pancreatitis.