

ЛИГАНДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАКУРСЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Курзанов А.Н.

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия,
e-mail: kurzanov@mail.ru

В обзоре впервые систематизированы данные отечественных и зарубежных исследований фармпрепаратов-лигандов опиоидных рецепторов, применяемых в клинической гастроэнтерологии. По каждому из препаратов приведены сведения о механизмах действия с позиций взаимодействия с опиоидными рецепторами и индуцированных лиганд-рецепторным взаимодействием эффектов в пищеварительной системе. Приведена информация о показаниях к применению этих фармпрепаратов при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и данные об эффективности их использования в клинической гастроэнтерологии.

Ключевые слова: опиоиды, гастроэнтерология.

LIGANDS OF OPIOID RECEPTORS IN THE FRAMEWORK OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY

Kurzanov A.N.

Kuban State Medical University Krasnodar, Russia, e-mail: kurzanov@mail.ru

The review offers the first systematization of data of the Russian and foreign researches on pharmaceuticals - ligands of opioid receptors used in clinical gastroenterology. For each preparation, information is provided on its mechanism of action in terms of interaction with opioid receptors and effects on the digestive system, induced by the ligand-receptor interaction. The review gives information on indications of use for these pharmaceuticals for different diseases of gastrointestinal tract, as well as on the effectiveness of their use in clinical gastroenterology.

Key words: *opioids, gastroenterology.*

Совокупность опиоидных рецепторов (ОР) в различных органах и тканях, их лиганды и система путей их взаимодействия объединены в эндогенную опиоидную систему, которая в норме находится в состоянии относительного "покоя" и активируется лишь при действии "возмущающих" факторов, т.е. в ситуациях, когда нарушаются гомеостатические процессы.

ОР представляют собой специфические участки связывания, локализованные преимущественно на цитоплазматической мембране и способные образовывать с опиатами и опиоидами специфические комплексы, обеспечивающие исходную чувствительность реагирующих клеток-мишеней к соответствующим лигандам [22].

К числу лигандов ОР относятся, прежде всего, опиоиды и опиаты, являющиеся агонистами, т.е. веществами, активирующими ОР. К лигандам ОР относятся и 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.

Изменение свойств ОР, в том числе их интернализацию (лиганд-селективный эндоцитоз ОР), обуславливает развитие толерантности и многих побочных эффектов опиатов, включая нарушение пропульсивности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменение свойств ОР могут вызвать различные факторы и в том числе хирургическая агрессия. Доказано, что хирургические вмешательства в брюшной полости индуцируют мощный выброс эндогенных опиоидов, вызывающий значительное увеличение интернализации ОР в нейронах энтеральной нервной системы, что сопровождается существенным замедлением ЖКТ-транзита (56).

Очевидно, что к числу лигандов ОР, представляющих большой интерес для клинической гастроэнтерологии, прежде всего, относятся морфин и его производные. Многогранное действие опиатов, опосредованное как центральными ОР, так и периферическими ОР, вызывает эффекты как организменного уровня, так и оказывает существенное влияние на функции органов ЖКТ. Однако, руководствуясь постулатом "нельзя объять необъятное", мы в настоящем сообщении не рассматриваем огромный массив информации, которая посвящена 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 опиоидов, как эндогенного происхождения, так и синтетических лигандов опиоидных пептидов (ОП), представляющих интерес для клинической гастроэнтерологии.

В семейство ОП входят группы энкефалинов, эндорфинов, динорфина, а также дельторфины, геморфины, киоторфины, синдифалин, а также группа параопиоидных нейропептидов.

Природные и синтетические опиоиды действуют через ОР, которые имеются как в центральной, так и в периферической нервной системе. Их описано несколько типов. Так, бета-эндорфин и морфин – активизируют мю-рецепторы, но могут активировать также дельта-рецепторы. Основные активаторы последних – это мет- и лей-энкефалины. Существует 2 подтипа мю-рецепторов – мю1 и мю2. Рецепторы подтипа мю1 опосредуют анальгетический эффект опиоидов. Блокада мю-рецепторов устраняет дыхательные расстройства и другие симптомы отравления опиоидами. Блокаторы ОР – налоксон и налтрексон – это синтетические аналоги оксиморфина, действующие преимущественно на мю-рецепторы. Они являются также слабыми блокаторами дельта-рецепторов. Каппа-рецепторы активизируются другими эндогенными ОП (например, динорфином). Существуют вещества (в частности, пентазоцин), которые одновременно стимулируют каппа-рецепторы и обладают слабым блокирующим действием на мю-рецепторы. Некоторые опиоиды являются частичными агонистами ОР. К ним относятся,

например, бупренорфин (частичный агонист мю-рецепторов и блокатор каппа-рецепторов) и буторфанол (частичный агонист мю-рецепторов и стимулятор каппа-рецепторов).

Логические предпосылки применения ОП в клинической гастроэнтерологии основаны на понимании их роли в модуляции функций ЖКТ, а также представлениях о патофизиологии ряда заболеваний органов пищеварения. К их числу относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), панкреатит, диарея, послеоперационный илеус, нарушения толстокишечного транзита и ряд других патологических состояний.

Представляется целесообразным представить материалы о влиянии ОП на функции органов ЖКТ и возможную роль опиоидергической системы в развитии заболеваний пищеварительной системы.

Установлено, что лей-энкефалин (ЛЭК) уменьшал расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) при глотании у здоровых добровольцев [43]. Противоположный эффект ОП, т.е. усиление расслабления НПС с большей вероятностью желудочно-пищеводного рефлюкса описан у человека и обезьяны [44]. Увеличение давления в НПС человека, вызванное введением налоксона, доказывает, что эндогенные ОП участвуют в его физиологическом расслаблении [47]. В пищеводе человека мет-энкефалин (МЭК) налоксон-обратимо тормозит синтез ДНК в нормальных и неопластических тканях при гомеостатическом обновлении эпителиальных клеток, обеспечивая тоническое ингибиторное влияние на рост развивающихся, регенерирующих тканей [57]. Пептид участвует в клеточной репликации, дифференциации, миграции и выживании, а также в тканевой организации. Ведущими эффектами ОП в тонкой кишке является стимуляция непропульсивных сегментирующих сокращений кишечника и замедление пассажа кишечного содержимого, связанные с торможением сократительных волн [34]. Лиганды ОР оказывают существенное влияние на секрецию жидкости и электролитов в кишечнике. Считается, что часть антидиаррейного действия опиатов и опиоидов – следствие торможения кишечной секреции [50].

Эндогенные ОП оказывают неоднозначное действие на функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ). Введение МЭК людям с внешним дренажом протока ПЖ на фоне субмаксимальной стимуляции секретинном и церулеином быстро и значительно увеличило секрецию бикарбонатов [40].

В толстой кишке обнаружено налоксон-зависимое двойное возбуждающе-ингибиторное (и наоборот) влияние различных ОП у животных и человека. Активация ОР стимулировала смешивающую сегментацию и подавляла движущиеся круговые сокращения мышц в прямой кишке здоровых добровольцев, налоксонзависимо увеличивала давление во внутреннем аналь-

ном сфинктере и уменьшала 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.

μ -ОР участвуют в контроле воспалительных процессов в ЖКТ. Вероятный механизм антивоспалительного 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 [49]. МЭЖ ингибирует рост опухоли при раке толстой кишки человека, тормозя клеточную пролиферацию. Действие пептида дозозависимое, обратимое, нецитотоксичное и опосредовано ОР. Эффект нивелировался антагонистом ОР налтрексоном [57].

В последние десятилетия предпринят ряд попыток создания на основе синтетических аналогов эндогенных опиоидов лекарственных средств. Создание лекарственного средства на основе эндогенных опиоидов обусловлено двумя основными требованиями: синтез стабильного аналога и его сродство к тому типу рецепторов, который обуславливает его биологическое действие.

В лаборатории синтеза пептидов Кардиологического научно-производственного комплекса был синтезирован гексапептид с аминокислотной последовательностью Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, представляющий собой стабилизированный (резистентный к действию аминопептидаз вследствие включения D-аланина) аналог энкефалина, по ряду свойств существенно отличающийся от многих других эндогенных опиоидов и их структурных аналогов: он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает физической зависимости, преимущественно взаимодействует с дельта-ОР, которые обеспечивают вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов [19,48]. Этот аналог ЛЭЖ зарегистрирован и используется в качестве фармпрепарата “Даларгин” [26].

В наблюдениях на волонтерах даларгин (синтетический аналог лей-энкефалина) ингибировал ЖС, стимулированную гистамином или пентагастрином. Торможение кислотопродукции железами желудка сопоставимо с изменением выделения в составе секрета пепсина и гастринина [17]. Под влиянием даларгина происходит достоверное уменьшение частоты и продолжительности сокращений желудка [9]. Даларгин оказывает стимулирующее действие на процессы синтеза ДНК и митотическую активность в различных эпителиальных тканях [1,31]. Специфи-

ческое действие препарата на клеточное деление опосредовано через ОР и является примером того, что эндогенные ОП – важный компонент системы поддержания структурного гомеостаза [30,20].

Даларгин нашел многогранное применение в клинической гастроэнтерологии [28]. В работах С.И.Емельянова [10], Златкиной А.Р. и соавт. [11], Семеняченко В.Д. с соавт [24], Геллер Л.И. с соавт. [8], Иваникова И.О. [12], Кичева Г.С. с соавт. [14] приведены данные о применении даларгина для лечения панкреонекрозов, острого и хронического панкреатита, язвенного колита.

У пациентов с наружными панкреатическими свищами зафиксировано существенное даларгининдуцированное торможение панкреатической секреции (ПС), уменьшение дебита общего белка и ферментов, а также стимуляция регенераторных процессов в области свищевых каналов, что привело к их полному закрытию[18].

Большой серией исследований продемонстрировано противоязвенное действие даларгина [21,27,6,2,4].

Эффективность пептида при лечении язвенной болезни сопоставима с таковой при применении циметидина, ранитидина, гастропепина. Противоязвенный эффект даларгина по видимому связан с усилением синтеза ДНК в клетках гастродуоденальной слизистой [29], стимуляцией репаративных процессов в слизистой оболочке ДПК [7,5]. Даларгин повышал резистентность слизистой желудка и ДПК путем активации продукции компонентов секрета эпителиоцитов, формирующих ее защитный барьер [17].

Благоприятное действие на систему кровообращения малого и большого круга, отсутствие отрицательного воздействия на систему дыхания, а также выраженное антистрессорное действие препарата, его антиоксидантная активность, органопротекторные свойства в отношении ткани сердца, печени, ПЖ [15,23, 25] явились основанием для применений препарата в схеме многокомпонентной анестезии при операциях на органах брюшной полости [3], на легких [16].

В последние годы на основе селективного антагониста μ -ОР разработан препарат Алвимопан (Энтерег), предназначенный для лечения послеоперационного илеуса и замедленного толстокишечного транзита у больных после наркоза с использованием опиатов. Применение препарата обеспечивает сохранение баланса нейромодуляторных и иммуномодуляторных механизмов при изменении гомеостаза ЖКТ эндогенными и экзогенными опиатами и, в частности, морфином и кодеином.

Алвимопан практически не всасывается из просвета ЖКТ и в этой связи отличается высокой терапевтической безопасностью. Ограниченная биодоступность препарата при пероральном приеме ($\approx 6\%$) приводит к преобладанию его локализации в просвете ЖКТ и реализации алвимопан-индуцированных эффектов, прежде всего, в структурах ЖКТ. Период полураспада после перорального приема около 80 минут. В настоящее время он рассматривается как потенциальный препарат для устранения рвоты, вызванной анестезией, применение которого по данному показанию может быть экономически эффективным, поскольку пациентов можно кормить, а также раньше выписывать из больницы.

При пероральном приеме препарат оказывает выраженное прокинетическое действие и снимает опосредованную μ -ОР задержку ЖКТ-транзита. Алвимопан ускоряет кишечный транзит у здоровых людей [33]. Ускорение опорожнения восходящей ободочной кишки обычно сопровождается более жидким стулом или увеличением его веса [55] и приводит к эффективному лечению хронического или преобладающего запора при синдроме раздраженного кишечника [39].

Алвимопан отменял торможение ороцекального транзита, вызванное внутривенным введением морфина, и влияние орального введения лоперамида на толстокишечной транзит [35]. Алвимопан может применяться при запорах, вызванных опиоидами. Синдром раздраженной кишки и идиопатический запор также могут быть показанием к применению алвимопана.

Эффективность алвимопана была исследована в стадии II на 75 пациентах: алвимопан дозо-зависимо увеличил число движений кишечника и вес стула, снижал его твердость и необходимость усиленно тужиться [53]. Алвимопан также ускорял время первого движения кишечника у пациентов с хронической болью, получающих опиаты [42,45]. Это снятие опиат-индуцированной дисфункции кишечника достигалось без торможения обезболивающего действия опиатов [46,38].

Алвимопан ускоряет выздоровление от послеоперационной непроходимости кишечника [54] без противодействия опиоидному обезболиванию. Алвимопан, по сравнению с плацебо, ускорял восстановление ЖКТ и уменьшал время госпитализации у пациентов после лапаротомии.

В целом, недавние данные подтверждают, что алвимопан может быть полезен в терапии желудочно-кишечных осложнений после лечения опиатами постоперативной или хронической боли.

Агонист κ-ОР азимадолин влиял на висцеральную чувствительность и моторику ЖКТ у людей. В низких дозах он повышал потребление питательных жидких смесей, снижал тонус толстой кишки при голодании без действия на постпрандиальную моторику и транзит толстой кишки, снижал чувствительность желудка и толстой кишки при растяжении их газом. В высоких дозах азимадолин, напротив, вызывал повышение перцепции газа и боли при растяжении толстой кишки. Эффекты азимадолина, наблюдаемые у человека, соответствуют представлениям о двойных модуляторных механизмах ОП [36].

μ-Опиоидные антагонисты налоксон и аналоги типа метилнатрексона исследовались в работах по изучению синдрома раздраженного кишечника [41] или опиатной дисфункции кишечника; они оказались более перспективными при опиатной дисфункции кишечника. Обнаружение опиатных рецепторов на энтеральных нейронах, выработки энкефалинов в энтероэндокринных клетках и клинической эффективности ингибиторов энкефалиназ в лечении диареи [51,52] подтверждают, что эндогенные энкефалины могут также влиять на моторику и сенсорные функции кишечника.

Препарат ацеторфан (Рацекадотрил), созданный на основе соединения, ингибирующего функцию энкефалиназ, строго говоря, не относится к лигандам ОР. В то же время его механизм действия безусловно опосредован ОР, т.к. модуляция функции энкефалиназ, регулирующих в организме уровень энкефалинов, в конечном итоге обеспечивает увеличение эндогенного пула лигандов ОР, вследствие чего реализуется противодиарейное действие ацеторфана. Ацеторфан, препятствуя инактивации эндогенных энкефалинов, уменьшал секрецию воды и электролитов в просвет кишечника [51]. В рандомизированном испытании E. Salazar-Lindo et al. [52] показали, что прием ацеторфана уменьшает объем и частоту стула, продолжительность диареи, не вызывая побочных эффектов. Терапевтический эффект был наиболее выраженным при инфекциях, вызванных ротавирусами и *Escherichia coli*, для которых характерна повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишечника. При приеме ацеторфана диарея прекращается в течение 24–48 часов. Ацеторфан эффективнее октреотида при лечении диареи у больных ВИЧ-инфекцией.

В последние годы все большее применение в клинической гастроэнтерологии находит агонист периферических опиоидных μ-, каппа- и сигма-рецепторов энтеральной нервной системы тримебутин [13,37].

Препарат действует на энкефалинергическую систему желудочно-кишечного тракта, формируя координированную перистальтику верхних и нижних его отделов. Взаимодействуя

как с рецепторами возбуждения, так и с рецепторами торможения моторики, оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры и спазмолитическое – при гиперкинетических. Тримебутин снижает тонус пищеводного сфинктера, усиливает эвакуаторную функцию желудка, перистальтику кишечника. Эффективен при лечении функциональной неязвенной диспепсии, дуоденальной гипертензии, запорах, билиарных дисфункциях, синдроме раздраженного кишечника. Препарат нормализует активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушениями моторики. Тримебутин показан при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, абдоминальных болях и коликах, послеоперационной паралитической кишечной непроходимости, при подготовке к эндоскопическим исследованиям желудочно-кишечного тракта.

Вышесказанное позволяет заключить, что лиганды ОР опиоидной природы, вошедшие в категорию фармпрепаратов, относительно немногочисленны. В тоже время исследования большого числа синтетических аналогов, как агонистов, так и антагонистов ОР, в целях создания новых лекарственных препаратов ведутся очень широко во многих странах. И это дает основания полагать, что арсенал фармпрепаратов – лигандов ОР – будет увеличиваться, а их применение в клинической гастроэнтерологии будет эффективным и безопасным.

Литература

1. Александрович А.Г., Жданова Т.Ф., Тимошин С.С., Учакина Р.В. Влияние лигандов опиоидных рецепторов на синтез ДНК и содержание гистамина в слизистой желудка и крови белых крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1989. - № 8. - С.209-211.
Булгаков С.А. Синтетические опиоподобные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - М., 1988.
2. Васильков В.Г., Кульфаев Г.М., Карпов А.Ф. Общая анестезия с использованием даларгина при острых заболеваниях органов брюшной полости // Мат. Всесоюз. симп. "Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии." - М., 1991. - С. 8-9.
3. Виноградов В.А. Антисекреторное действие опиоидов: значение для клинической гастроэнтерологии // Тез. докл. Всесоюз. конф. "Секреция пищеварительных желез в норме и патологии", посвящ. 100-летию со дня рожд. И.П.Разенкова. - Андижан, 1988.- С.46.
4. Виноградов В.А., Полонский В.М. Даларгин – наиболее активный синтетический аналог эндогенных опиоидов для лечения язвенной болезни (итоги пятилетнего поиска) // Бюлл. Всес. кардиол. науч. центра. - 1986. - № 2. - С.62-63.
5. Виноградов В.А., Полонский В.М. Даларгин – первый аналог энкефалинов, применяемый в гастроэнтерологии // Терапевтический архив. - 1988. - № 8.- С. 147-153.
6. Виноградов В.А., Полонский В.М., Смагин В.Г. Влияние даларгина на репаративные процессы в слизистой оболочке гастро-дуоденальной зоны// Бюлл. ВКНЦ. - 1982. - № 5. - С.40-42.
7. Геллер Л.И., Казакевич В.В., Пашко М.М. Даларгин в терапии обострений хронического панкреатита // Терапевт. арх. - 1992. - № 8. - С.80-82.
8. Гуска Н.И. Влияние даларгина на ЭЭГ некоторых отделов мозга и моторную функцию у поросят // Тез. докл. симпозиум. "Физиология пептидов". - Л., 1988. - С. 47-48.

9. Емельянов С.И. Нейропептиды и селективная сорбция протеаз в комплексном лечении острого панкреатита: Дис... д-ра мед. наук. - М., 1991.
10. Златкина А.Р., Никитина Н.В., Белоусова Е.А. Новые аспекты применения даларгина при хроническом панкреатите // Сб тр.конф. "Спорные, противоречивые и нерешенные вопросы в гастроэнтерологии". - Смоленск, 1993. - С.111-113.
11. Иваников И.О. Синтетический пептид даларгин в лечении хронического панкреатита //Сб.науч.тр.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - М.,1991. - С.63-64.
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - Т.18,№5.
13. Кичев Г.С., Беляев Ю.В., Озерова И.В., Шерстобитов А.М. Даларгин в комплексном лечении панкреонекрозов // Вестник интенсивн. терапии. - 2000. - № 5-6. - С. 208.
14. Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Григорьевский В.П., и др. Исследование органопротекторного действия опиоидного пептида даларгина на поджелудочную железу и печень в эксперименте и клинике // Сб. науч. тр. "Биохимические проблемы хирургии. - М., 1991. - С.114-135.
15. Кузин М.И., Шлозников Б.М., Лихванцев В.М. и др. Новый способ общей анестезии при операциях на легких с применением даларгина вместо наркотических анальгетиков // Вестник АМН СССР. - 1990. - № 3. - С. 7-11.
16. Курзанов А.Н. Роль энкефалинов в пептидергической и холинергической регуляции гастродуоденопанкреатического комплекса: Дис... докт. мед. наук. - Краснодар, 2001.
17. Курзанов А.Н., Хаимов Ю.Ю., Алейник В.А. Угнетение экзокреторной функции поджелудочной железы аналогом энкефалинов гексапептидом даларгинном // Тез. докл. 1 Всесоюзн. конф. «Нейропептиды и их роль в физиологии и патологии». – Томск, 1985. - С.88-89.
18. Мартынова Е.Р., Медведев О.С. Участие мю- и дельта-опиатных рецепторов в реализации вегетативных эффектов опиоидных пептидов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1986. - № 1. - С. 60-62.
19. Панькова Т.Д., Тимошин С.С. Доказательства реализации стимулирующего эффекта даларгина на процесс клеточного деления через опиатные рецепторы // Бюлл. эксп. биол. и мед.-1990. - № 4. - С. 96-98.
20. Полонский В.М. Синтетические аналоги энкефалинов при экспериментальной патологии пищеварительной системы: Дис... д-ра мед.наук. - М., 1990.
21. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Высшая школа, 1980. - 342 с.
22. Попов В.А., Султаналиев Т.А., Раме З.З. и др. Биохимические критерии защиты висцеральных органов от ишемии в условиях нормотермии при использовании в качестве протектора даларгина // Сб. науч. тр. "Биохимические проблемы хирургии". - М., 1991. - С. 136-144.
23. Семеняченко В.Д., Яковенко О.Я., Добрунов К.М. Даларгин в терапии хронического панкреатита // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - Томск, 1993. - С.163.
24. Слепушкин В.Д. Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии // Анестезиол. и реаниматол. - 1997. - № 6. - С. 59-62.
25. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. и др. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни // Тер. арх. - 1987. - № 2. - С.44-48.
26. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. - Москва, 1983. - 270 с.
27. Станулис А.И. Регуляторные пептиды в хирургической гастроэнтерологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - М., 1992. - 32 с.
28. Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А. Влияние даларгина на репаративную способность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клини мед. - 1991. - Т.69, № 3. - С.75-77.

29. Тимошин С.С., Швец С.И. Мурзина Н.Б., Березина Г.П. Влияние даларгина на процессы размножения клеток в эпителии желудка при стрессе // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1990. - № 10. - С. 399-400.
30. Тимошин С.С., Панькова Т.Д., Титов М.И. Влияние лигандов опиоидных рецепторов на процессы клеточного деления эпителия роговицы белых крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1987. - № 8. - С. 229-230.
31. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racedotril in the treatment of acute watery diarrhea in children // *N Engl J Med.* - 2000. - Vol.343. - P. 463-467.
32. Barr WH, Nguyen P, Slattery M. et al. ADL 8-2698 reverses opioid induced delay in colonic transit. // *Clin Pharmacol Therapeut.* - 2000. - Vol.67. - P. 91.
33. Burks T.F., Galligan J.J. Central regulation of intestinal transit: possible role of endogenous opiates // In: *Motility of the digestive tract* (ed. M. Wienbeck). - 1982. - P. 73-91.
34. Callaghan JT, Cerimele B, Nowak TV. et al. Effect of the opioid antagonist LY246736 on gastrointestinal transit in human subjects // *Gastroenterology.* - 1998. - Vol.114. - P. G3015.
35. Delgado-Aros S., Chial H.J. Camilleri M. et al. Effects of κ -opioid agonist, asimadoline, on satiation and GI motor and sensory functions in humans // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2003. - Vol. 284. - P.558-566.
36. Delvor M. Wingate D. Trimebutine mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // *Journal of Intrestion Medicaj Res* 1997.
37. Fricke JR, Lindquist D, Carpenter RL. ADL 8-2698 does not antagonize opioid analgesia. // *Clin Pharmacol Therapeut.* - 2000. - Vol.67. - P. 93.
38. Garnett W, Kelleher DL, Hickmott F et al. Alvimopan (ALV) shortens whole bowel transit time in adults with chronic constipation (CC). // *Gastroenterology.* - 2004. - Vol.126. - P. A643.
39. Gullo L., Priori P., Baldoni F., Mattioli G. Stimulation of exocrine pancreatic secretion by met-enkephalin // *Gut [FVT].* - 1986. - Vol.27, № 12. - P.1479-1483.
40. Hawkes ND, Rhodes J, Evans BK. et al. Naloxone treatment for irritable bowel syndrome a randomised controlled trial with an oral formulation // *Aliment Pharm Ther.* - 2002. - Vol.16. - P. 1649-54.
41. Hodgson PS, Liu SS, Carpenter RL. ADL 8-2698 prevents morphine inhibition of GI transit // *Clin Pharmacol Therapeut.* - 2000. - Vol.67. - P. 93.
42. Howard J.M., Belcheim M.R., Sullivan S.N. Enkephalin inhibits relaxation in the lower esophageal sphincter // *Br. Med. J.*-1982. - Vol.285. - P.1605-1606.
43. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion // *Pharm. Rev.* - 1988. - Vol. 40, N2. - P. 121-162.
44. Little PJ, Koblish M, DeHaven-Hudkins DL. et al. ADL 8-2698, a GI restricted opioid antagonist, blocks the antisecretory and colorectal transit effects of morphine and loperamide // *Soc Neurosci Abstr.* - 2001. - Vol.27. - P. 907.
45. Liu SS, Hodgson PS, Carpenter RL, Fricke JR Jr. ADL 8-2698, a trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl) piperidine, prevents gastrointestinal effects of intravenous morphine without affecting analgesia // *Clin Pharmacol Therapeut.* - 2001. - Vol.69. - P. 66-71.
46. Mittal R.K., Frank E.B., Lange R.C., McCallum R.W. Effect of morphine and naloxone on esophageal motility and gastric emptying in man // *Dig. Dis. Sci.* - 1986. - Vol. 31. - P.936-942.
47. Pencheva N. et al. Activity profiles of dalargin and analogues in μ -, δ - and κ -opioid receptor selective bioassays // *Br. J. Pharmacol.* - 1999, Oct. - Vol.128. - № 3. - P. 569-576.
48. Philippe D., Dubuquoy L., Groux H. et al. Anti-inflammatory properties of the μ opioid receptor supports its use in the treatment of colon inflammation // *J Clin Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P.1329-1338.
49. Powell D.W. Muscle of mucosa: The site of action of antidiarrhoeal opiates? // *Gastroenterology.* - 1981. - Vol. 80. - P. 406-408.

50. Prado D, Global Adult Racedotril Study Group. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults // *Scand J Gastroenterol.* - 2002. - Vol.37. - P. 656-661.
51. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racedotril in the treatment of acute watery diarrhea in children // *N Engl J Med.* - 2000. - Vol.343. - P. 463-467.
52. Schmidt WK. Alvimopan (ADL 8-2698) is a novel peripheral opioid antagonist // *Am J Surg.* - 2001. - Vol.182. - P. 27-38S.
53. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors // *N Engl J Med.* - 2001. - Vol.345. - P. 935-40.
54. Vassallo M, Camilleri M, Phillips SF. et al. Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* - 1992. - Vol.102. - P. 102-108.
55. Yamanouchi K., Yanaga K., Okudaira S., Eguchi S. et al. [D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin (DADLE) protects liver against ischemia-reperfusion injury in the rat // *J. Surg. Res.* - 2003. - Vol. 114. - P.72-77.
56. Zagon I.S., Wu Y., McLaughlin P.J. Opioid growth factor is present in human and mouse gastrointestinal tract and inhibits DNA synthesis manner // *Am. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 272 (Regulatory Integrative Comp. Physiol, 41). - P. R1094-R1104.

Рецензенты:

Горькова А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, г. Саратов.
Работа получена 08.12.2011.