

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ЛИГАНДЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Е.А. Белоусова¹, С.А. Булгаков²

¹Кафедра гастроэнтерологии ФУВ МОНИКИ, Москва

²ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Рассмотрены современные представления о влиянии опиатов и опиоидных пептидов на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), их взаимодействии с различными типами опиатных рецепторов (ОР). Обсуждаются возможности использования лекарственных препаратов – агонистов ОР (опиаты, даларгин, лоперамид, тримебутин). Наибольший интерес представляет тримебутин (Тримедат) – полный агонист всех трех основных типов ОР (μ , κ , δ), вследствие чего являющийся универсальным регулятором моторики. Механизм действия Тримедата связан со стимуляцией ОР на протяжении всего ЖКТ. Тримебутин может применяться при синдроме раздраженной кишки, у пациентов с функциональной неязвенной диспепсией, различных дискинетических расстройствах у детей.

Ключевые слова: опиатные рецепторы, лиганды опиатных рецепторов, даларгин, тримебутин, кишечная моторика, синдром раздраженной кишки

The article is dedicated to the modern idea of the effect of opiates and opioid peptides on the function of the gastrointestinal tract (GIT), their interaction with different types of opioid receptors (OR). The possibilities of use of OR agonists (opiates, dalargin, loperamide, trimebutine) are discussed. The greatest interest is attracted to trimebutine (Trimedat) – a full agonist for all three major types of OR (μ , κ , δ), from whence trimebutine is universal regulator of motility. The mechanism of action Trimedat is associated with the stimulation of OR throughout the GIT. Trimebutine can be used for the treatment of irritable bowel syndrome in patients with functional non-ulcer dyspepsia and various dyskinetic disorders in children.

Key words: opioid receptors, opiate receptors ligands, dalargin, trimebutine, intestinal motility, irritable bowel syndrome

Несмотря на то что история применения опия в качестве лекарственного средства насчитывает не одно столетие, только во второй половине прошлого века были расшифрованы основные механизмы действия опийсодержащих веществ, выявлены структуры организма, обеспечивающие это действие. В 1971 г. Goldstein A. и соавт. [1] открыли в мозгу специфические рецепторы для морфина (опиатные рецепторы – ОР). Позднее было установлено, что ОР представляет собой комплекс с молекулярной массой $1,5 \times 10^5$ дальтон. Этот комплекс состоит из белка и кислых липидов и в интактной мембране соединен с аденилциклазой [2]. К моменту открытия ОР были уже хорошо известны их основные экзогенные лиганды (морфин, героин, фентанил, кодеин и др.), а несколько лет спустя были найдены и эндогенные лиганды, которыми оказались опиоидные пептиды (ОП): эндорфины, энкефалины, динарфины [3]. Под термином “лиганда” подразумевается молекула биологически активного вещества, взаимо-

действующая с каким-либо участком рецептора.

В организме человека ОР представлены как в структурах нервной системы, так и в клетках периферических органов и тканей [4], в т. ч. в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Предполагается, что взаимодействие лигандов с ОР вызывает в соответствующих клетках-мишенях специфический ответ, опосредованный общими внутриклеточными посредниками – цАМФ и кальцием.

Изучение связывания лигандов с ОР, а также результаты биотестирования позволили выявить в организме несколько разновидностей ОР. Наиболее изучены и охарактеризованы мю- (μ), дельта- (δ) и каппа- (κ) рецепторы. В меньшей степени исследованы эpsilon- (ϵ), лямбда- (λ) и кси- (ξ) рецепторы. Некоторые из указанных структур подразделяются на субтипы, например $\delta 1$ - и $\delta 2$ -, $\kappa 1$ - и $\kappa 2$ -рецепторы. В начале 1990-х гг. μ -, δ -, κ -рецепторы были клонированы, что позволило объединить их в группу рецепторов, сопряженных с G-белком [5]. Гетерогенность ОР обе-

спечивает различные биологические эффекты. Например, в центральной нервной системе μ -рецепторы опосредуют анальгетические эффекты опиатных лигандов, а δ -рецепторы участвуют в регуляции поведенческих эмоциональных реакций и влияют на функции висцеральных органов [6]. В ЖКТ обнаружены все основные типы ОР (μ , κ , δ), располагающиеся как на мембранах гладкомышечных клеток, так и в энтеральной нервной системе (ЭНС): в ганглиях подслизистого и межмышечного сплетений толстой и тонкой кишки, в интрамуральных волокнах и предположительно в железистом аппарате [7–9].

Эндогенные лиганды ОР представлены главным образом ОП. Эти пептиды обладают многочисленными физиологическими эффектами, что сразу привлекло внимание ученых самых разных направлений [10]. В исследованиях 1980–1890-х гг. в добавление к уже известным представителям этого класса нейропептидов были охарактеризованы такие ОП, как эндоморфины, киоторфины, дельтор-

фины, и ряд других. Обнаружены вещества, по структуре и действию близкие к опиоидам: дерморфины, FMRF-амид и FMRF-аминоподобные пептиды, экзогенное вещество казоморфин и др. Вся совокупность опиоидов и их лигандов сейчас составляет единую эндогенную опиоидную систему [11]. Некоторые авторы используют термин “опиатергическая система”.

Первоначально основное внимание исследователей привлекали психоневрологические и поведенческие реакции, обусловленные опиоидами, велся поиск новых обезболивающих средств на основе этих соединений. Однако по мере накопления научных фактов стало очевидным, что ОП активно влияют на деятельность висцеральных органов. Так, например, они участвуют в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, влияя на частоту и ритм сердечных сокращений, уровень артериального давления. После того как ОП и их предшественники (препроэнкефалин и др.) обнаружили в тканях предсердий и желудоч-

ков, была выдвинута гипотеза о существовании собственной опиоидной системы сердца, которая может играть определенную роль в развитии функциональных изменений в нормальном и “пораженном” миокарде [12]. Кроме того, опиоиды участвуют в деятельности иммунной системы, эндокринных желез, легких и почек, регулируют температуру тела. Таким образом, ОП — одна из важнейших систем регуляции гомеостаза.

Опиоиды принимают активное участие в регуляции функций системы пищеварения. В связи с этим необходимо вспомнить, что опиум и его алкалоиды издавна применялись в медицине для лечения заболеваний ЖКТ. Однако данные о гастроинтестинальных эффектах производных опиума, в частности морфина, противоречивы. Наряду с информацией о способности морфина стимулировать выделение соляной кислоты [13] имеется достаточно много сообщений о его противоположном — ингибирующем — влиянии на секреторную функцию желудка [14].

В ходе научных исследований было установлено, что висцеральные (в т. ч. гастроэнтерологические) эффекты лигандов ОП, как правило, опосредуются сигма-рецепторами и в меньшей степени — μ -ОП. Известно, что основная часть ОП продуцируется мозговыми структурами, однако в выработке этих пептидов участвует и эндокринный аппарат ЖКТ. Так, ОП были обнаружены в эндокринных клетках желудка, морфологически сходных с G-клетками, вырабатывающими гастрин, кортикотропин и соматотропин. Значительное количество энкефалиноподобного иммунореактивного материала содержится в волокнах блуждающего нерва. Энкефалиноподобная иммунореактивность обнаружена в нервных волокнах пищевода у некоторых животных, причем эти волокна локализованы как в наружном мышечном слое, так и в мышечном слое эзофагеальной слизистой оболочки. В кишечнике и поджелудочной железе определяется значительное количество эндогенных ОП различных типов. Все эти факты свидетельствуют, что ЖКТ

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ? ТРИМЕДАТ®!

Универсальный регулятор моторики и висцеральной чувствительности желудочно-кишечного тракта. Устраняет боль и восстанавливает моторику желудка, кишечника и желчных путей.

- Тримедат® - агонист периферических μ , κ и δ рецепторов энтеральной нервной системы ЖКТ.
- При спазмах действие спазмолитическое, при гипокинетических состояниях — прокинетическое. Формирует ММК (мигрирующий моторный комплекс).
- Двойной обезболивающий эффект: местноанестезирующий и через NMDA-рецепторы задних рогов спинного мозга.

Формирует координированную перистальтику верхних и нижних отделов ЖКТ	Эффективен для лечения функциональной неязвенной диспепсии, дуоденальной гипертензии, запоров, сочетанной гастроэнтерологической патологии
Снижает болевую гиперчувствительность	Препарат выбора при синдроме раздраженного кишечника, биллиарных дисфункциях, аноректальных расстройствах
Не проникает через ГЭБ, действует только на желудочно-кишечный тракт	Безопасен для длительного курсового лечения в амбулаторных условиях



- Эффективное лечение болей, тяжести, запоров, вздутия живота
- Быстрое действие
- Отличная переносимость

Литература:
1. Швацман В.Т., Давыдова О.М. Возможности применения тримебута в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Том 18, № 5, 2008
2. Delouis M, Winyard D. Trimebutine mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // Journal of Intestinal Medical Res 1997
3. Zhong YG, Zhu J, Guo JH, et al. Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]. 2007; 46 (11): 899-902

ОАО «Валента Фармацевтика»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, 18, стр.2
тел.: +7 (495) 933-60-80, факс: +7 (495) 933-60-81
www.valentapharm.com
www.trimedat.ru



Таблица Лекарственные препараты – агонисты ОР

Препарат	Тип рецептора	Влияние на функции ЖКТ
Морфин и др.	Центральные и периферические μ -ОР	Альгезия, вызывает гипотонию гладких мышц ЖКТ, послеоперационный илеус
Даларгин – аналог лейцин-энкефалина	Преимущественно δ -опиатный агонист периферического действия	Угнетение секторной активности в желудке и поджелудочной железы, влияние на моторику мало изучено
Лоперамид	Селективный κ -опиатный агонист периферического действия	Ингибирует моторику тонкой и толстой кишки, незначительно снижает секрецию – антидиарейное средство
Тримебутин	Полный неселективный μ -, κ -, δ -опиатный агонист периферического действия	Модулирует моторику ЖКТ в зависимости от ее исходного состояния

выступает в роли продуцента ОП.

К структурам ЖКТ, содержащим ОР, относятся:

- эндокринные G-подобные клетки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- аналогичные клетки поджелудочной железы (предположительно);
- нейроны и волокна межмышечного сплетения Ауэрбаха;
- энкефалинергические волокна в составе блуждающего нерва;
- эффекторные клетки (гладкомышечные и клетки железистого аппарата).

Проведено огромное количество работ по изучению влияния ОП на деятельность органов пищеварения. К сожалению, результаты их нередко противоречивы, что может быть обусловлено гетерогенностью ОР и их лигандов, различной аффинностью использованных лигандов к тем или иным популяциям рецепторов, широким спектром применявшихся доз. Например, до сих пор нет четкого ответа на вопрос о направленности секреторной реакции желез желудка на введение ОП. Так, польский физиолог Konturek S.I. [15] неоднократно сообщал о стимулирующем действии опиоидов на желудочную секрецию собак (использовались морфин, метионин-энкефалин, стабильный аналог FK 33824). Многие другие зарубежные исследователи наблюдали противоположный эффект опиоидов. В отечественных работах превалируют данные об ингибирующих свойствах ОП в отношении желудочной секреции, полученные в опытах на собаках [16, 17]. На снижение базального уровня гастрина под влиянием лейцин-энкефалина указывали Смагин В.Г. и соавт. [18].

В 1980-е гг. в экспериментах на цистеаминовой модели дуоденальной язвы было показано, что эндогенные ОП, особенно некоторые их синтети-

ческие аналоги, обладают выраженным противоязвенным действием, снижают уровень сывороточного гастрина. Предполагалось, что противоязвенное действие опиоидов опосредовалось взаимодействием с δ -рецепторами [11].

В отношении влияния лигандов ОР на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы можно говорить, что при центральном введении морфин и эндогенные опиоиды угнетают базальную секрецию, а при внутреннем введении ингибируют экзокринную секрецию, стимулированную как гормональными, так и пищевыми раздражителями [10, 11].

В дальнейшем на основании полученных данных в нашей стране был разработан первый в мире лекарственный препарат на основе эндогенного лейцин-энкефалина, предназначенный для лечения язвенной болезни. Он был создан путем направленного синтеза в лаборатории ВКНЦ АМН СССР и получил название "даларгин" [18]. Данный препарат является гексапептидным аналогом фрагмента ОП динорфина с аминокислотой последовательностью Тур-DAla-Gly-Phe-Leu-Arg, даларгин преимущественно связывается с δ -ОР и в меньшей степени – с μ -рецепторами. Поскольку этот препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, он рассматривается как ОП периферического действия.

В силу отсутствия центральных эффектов даларгин не вызывает привыкания и зависимости. Доказано, что фармакологическое действие даларгина реализуется исключительно через ОР, что было подтверждено способностью специфического антагониста ОР всех типов налоксона предупреждать или устранять эффекты гексапептида. Экспериментальные данные о способ-

ности даларгина блокировать развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, стимулировать процессы регенерации и заживления нашли подтверждение в клинических испытаниях этого пептидного препарата у больных с обострением дуоденальной язвы. Однако в настоящее время даларгин сравнительно редко используется для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, т. к. по эффективности уступает ингибиторам протонной помпы.

В то же время сегодня даларгин активно и достаточно успешно применяется при лечении хронического и острого панкреатитов, панкреонекроза, для заживления панкреатических свищей. Терапевтическое действие препарата при панкреатитах обусловлено стимуляцией лимфатического дренажа поджелудочной железы, улучшением процессов микроциркуляции в зоне поражения, снижением уровня панкреатических ферментов в крови и лимфе, ограничением очагов панкреонекроза [11]. Анализ литературных данных свидетельствует, что по эффективности даларгин при рассматриваемой патологии сопоставим с другим известным лекарственным средством – октреотидом (аналог соматостатина) [19].

Что касается моторной функции ЖКТ, то опиаты могут оказывать на кишечную моторику разнонаправленные действия, как стимулирующее, так и релаксирующее [8]. С одной стороны, ОП действуют опосредованно, ингибируя холинергические стимулирующие нейроны и высвобождение ацетилхолина, подавляя таким образом моторную активность. С другой – они ингибируют высвобождение вазоактивного интестинального пептида (ВИП) из нейронов мышечной оболочки кишечника и стимулируют моторную активность кишки [7, 8]. Кроме того, ОП оказывают прямое действие через ОР гладких мышц и ганглиев

ЭНС, направленность которого зависит от типа рецепторов и степени аффинности опиоидной субстанции к тому или иному ОР. Так, κ -рецепторы опосредуют блокаду возбуждающих нейронов ЭНС и угнетение моторики ЖКТ, в т. ч. толстой кишки, тогда как с воздействием на μ - и δ -ОР связана блокада тормозных нейронов, что ведет к усилению моторики [9]. ОП способны также снижать секрецию воды и электролитов в кишечнике, что определяет их антидиарейное действие.

Следует учитывать, что реальные возможности использования опиатов при патологии ЖКТ достаточно ограничены (см. таблицу). Так, морфий и его дериваты применяются только как анальгетики, вызывая быстрое привыкание. У даларгина, о котором говорилось выше, основной областью применения на настоящий момент является панкреатология, а его влияние на моторику и болевую перцепцию изучено недостаточно. Эффективным антидиарейным средством является лоперамид – κ -опиатный агонист,

блокирующий пропульсивную кишечную активность.

Наибольший интерес среди препаратов, взаимодействующих с ОР, в настоящее время вызывает тримебутин (Тримедат) – полный агонист всех трех основных типов ОР (μ , κ , δ), вследствие чего являющийся универсальным регулятором моторики. Механизм действия Тримедата связан со стимуляцией ОР на протяжении всего ЖКТ, на другие рецепторы он не действует. Препарат влияет на моторику ЖКТ несколькими путями. Во-первых, будучи полным агонистом ОР, он оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы на миоцитах и в ганглиях ЭНС, имитируя действие энкефалинов. При этом связывание с κ -ОР приводит к снижению мышечной активности, а связывание с μ - и δ -ОР вызывает ее стимуляцию. Во-вторых, тримебутин влияет на высвобождение кишечных пептидов: повышает уровень мотилина – стимулятора моторики и снижает уровень ВИП – релаксанта гладких мышц ЖКТ [20]. Тримебутин ускоряет

эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III мигрирующего моторного комплекса в кишечнике и модулирует сократительную способность толстой кишки. Было также установлено, что тримебутин ослабляет рефлексы, вызванные расширением просвета кишки у животных и поэтому он может модулировать висцеральную чувствительность.

Вследствие гармонизации функций отдельных ОР тримебутин оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния.

Одной из важнейших функций опиатной системы организма является ее антиноцицептивное действие. Влияние экзогенных и эндогенных опиатов на болевую перцепцию достаточно хорошо изучено. Оно осуществляется через анальгезирующую систему организма, включающую энкефалинергические интернейроны в среднем и продолговатом мозге, лимбической системе, задних рогах

**XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии
XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России
«Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания.
Проблемные вопросы и пути решения»**

1–2 марта 2011 года
Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии и XI съезд гастроэнтерологов России – «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения» состоится с 1 по 2 марта 2011 года в городе Москве, в здании Правительства Москвы по адресу: ул. Новый Арбат, 36/9.

Организаторы: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Научное общество гастроэнтерологов России, ЦНИИ гастроэнтерологии, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог».

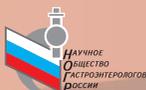
Научная программа: В рамках съезда пройдут пленарные заседания, симпозиумы и круглые столы, посвященные проблемам сочетания гастроэнтерологической патологии с поражением других органов и систем, в т.ч.:

- Патология органов пищеварения как фактор риска развития хронических заболеваний иной локализации (других органов и систем)
- Диагностика и лечение болезней органов пищеварения при полиморбидности
- Системные проявления заболеваний органов пищеварения и печени
- Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний органов пищеварения, печени и сердечно-сосудистой системы
- Особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных веществ при заболеваниях органов пищеварения и печени
- Критерии эффективности медикаментозной и биологической терапии при лечении заболеваний органов пищеварения
- Роль доказательной медицины и комплаентности лечения в оценке эффективности проводимого лечения

В рамках съезда организована выставочная экспозиция, образовательная программа, конкурсы научных работ.

Контактная информация оргкомитета:
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
Департамента здравоохранения города Москвы (по вопросам научной программы)
Тел./факс: +7 (495) 304-00-70

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
(организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции, посещение съезда)
Тел./факс: +7 (495) 797-62-92, +7 (499) 250-25-06; +7 (499) 251-41-50






Реклама

спинного мозга. Этот универсальный механизм реализуется при боли любого генеза и локализации (абдоминальной, нейромышечной, травматической, онкологической и др.). Конечный обезболивающий результат зависит от локализации эффекторных клеток-мишеней и болевых рецепторов в разных органах. Тот же механизм является точкой приложения лекарственных препаратов – агонистов ОР при боли, обусловленной синдромом раздраженной кишки (СРК).

Тримебутин продемонстрировал выраженное действие на функции толстой кишки при СРК [21–23]. В обзоре M. Delvaux и D. Wingate анализируется влияние тримебутина при СРК по результатам 12 клинических исследований, в т. ч. рандомизированных [20]. Указано, что препарат не только действует как спазмолитик, но и купирует характерный болевой синдром, обусловленный висцеральной гиперальгезией [21]. По-видимому, тримебутин влияет на болевую перцепцию путем описанных выше периферических механизмов, включая повышение порога болевой чувствительности и модификацию оценки боли [20].

Ряд клинических исследований был посвящен влиянию тримебутина на индукцию двигательной функции различных отделов ЖКТ. В двойных слепых контролируемых исследованиях тримебутин вызывал к ускорению опорожнения желудка у пациентов с функциональной неязвенной диспепсией [20, 24, 25]. Показано также, что этот препарат нормализует работу сфинктера Одди после холецистэк-

томии [26]. Следует отметить, что тримебутин может с успехом использоваться в педиатрической практике при различных дискинетических расстройствах.

Варсенале гастроэнтерологов сейчас практически нет средств, стимулирующих двигательную активность толстой кишки. С этой точки зрения наиболее интересны две работы, позволяющие говорить о способности тримебутина значительно усилить моторику толстой кишки. В одном из исследований препарат был эффективен при лечении пациентов с хроническим идиопатическим запором. При этом тримебутин повышал электрофизиологическую активность кишечника и достоверно ускорял толстокишечный транзит по сравнению с группой плацебо и исходными показателями (60 часов против 95 и 105 соответственно) [27]. Во втором исследовании тримебутин в дозе 400 мг/сут внутривенно эффективно устранял послеоперационный парез кишечника и сокращал время восстановления моторики кишечника у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости [20]. Все приведенные данные свидетельствуют о хорошем терапевтическом действии тримебутина на различные функции ЖКТ [28].

В настоящее время интерес к опиатной системе значительно возрос в связи с синтезом новых субстанций, избирательно влияющих на опиатные рецепторы. В последние годы разработано два новых препарата (алвимопан и метилналтрексон), которые являются селективными μ -опиатными антагонистами периферического дей-

ствия [29–31]. В России они пока не зарегистрированы. Несколько серий клинических испытаний продемонстрировали их хорошую эффективность при атонических запорах после операций (постоперационный илеус) [32, 33]. Причинами развития этой патологии являются как сама операция на ЖКТ, так и применение наркотиков для обезболивания. Стимуляция μ -рецепторов ЖКТ препаратами группы морфина в этом случае вызывает усиление паралитической непроходимости у хирургических больных [33].

Результаты недавних экспериментальных исследований пока рано оценивать. Так, хорошо известный μ -опиатный антагонист налоксон в определенных условиях индуцировал моторную активность кишечника крыс, а новый μ -опиатный агонист Damgo вызывал значимое ингибирование моторики. В том же исследовании высокоселективный κ -агонист U50488H существенно подавил кишечную моторику, хотя другой такой же селективный препарат не привел к ожидаемой стимуляции, не оказав на моторику кишки вообще никакого действия [34].

Таким образом, применение ОП и их синтетических аналогов опиатов в гастроэнтерологии очень перспективно прежде всего потому, что эти вещества реализуют естественные пути регуляции в организме. Однако требуются дополнительные контролируемые исследования для уже существующих препаратов этого ряда и разработка новых средств данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein A, Jowney L, Pal BK. Sterospecific and non-specific interactions of the morphine cogenor levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Nat Acad Sci US* 1971;68:1742–45.
2. Simons WF, Koski G, Streaty RA, et al. Solubilization of active opiate receptors. *Proc Nat Acad Sci US* 1980;77:4623–27.
3. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577–79.
4. Hughes J. Peripheral opiate receptor mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1981;1:21–24.
5. Minami M, Satou M. Molecular biology of the opiate receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Res* 1995;23:121–45.
6. Snyder SH. Brain peptides as neurotransmitters. *Science* 1980;209:976–83.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М., 2006.
8. Corbett A, McKnight S, Henderson G. Opioid Receptors. *Pub.* 1999. Scientific Reviews. *Torcis bioscience*. www.torcis.com
9. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides* 2009;155(1–3): 11–15.
10. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. М., 1983. С. 270.
11. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 49 с.
12. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Д. и др. Феномен повышенной устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опи-

- атных рецепторов // Вестник аритмологии. 2002. № 26. С. 77–90.
13. Yamagushi I. A comparative study on the mechanism of action of morphine on gastric acid secretion in dogs. *Jap J Pharmacol* 1974;24:779–86.
 14. Jaffe JH, Martin WR. Narcotic analgesics and antagonists. In: Goodman L.S., Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 5 th ed. N.Y. 1975:317–19.
 15. Konturek SJ, Tasler J, Cieszkowski M, et al. Comparison of metionine-enkephalin and morphin in the stimulation of gastric acid secretion in the dog. *Gastroenterology* 1980;78:294–300.
 16. Климов П.К., Анохина В.В., Барашкова Г.М. и др. Влияние некоторых пептидов гипоталамуса на желудочную секрецию у собак // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1979. №3. С.430-436.
 17. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Шабалов В.Н. и др. Ингибирующий эффект лей-энкефалина на желудочную секрецию у собак // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. № 6. С. 652–54.
 18. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества // Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. М., 1986. С. 3–7.
 19. Булгаков С.А. Синтетические опиоидные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Дисс. докт. мед. наук. М., 1988.
 20. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2007. № 4. С. 93–98.
 21. Чамсутдинов Н.У. Морфофункциональные изменения толстой кишки у больных бронхиальной астмой и их коррекция даларгинном. Дисс. канд. мед. наук. Махачкала. 2000.
 22. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res* 1997; 25(5):225–46.
 23. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Современные возможности применения тримебутина в лечении хронической абдоминальной боли // РЖГГК. 2008. № 5. С. 12–16.
 24. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(43):193–97.
 25. Тропская Н.С., Попова Т.С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 4. С. 1–4.
 26. Aktas A, Caner B, et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non- ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999;13(4):231–34.
 27. Zhong YO, Zhu J, Guo JN, et al. Рандомизированное клиническое исследование методом “случай-контроль” при лечении тримебутина малевтом функциональной диспепсии, сопровождающейся синдромом раздраженного кишечника с диареей. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 4. С. 5–8.
 28. Barthet M. Effect of trimebutine on of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(7): 647–52.
 29. Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(4):330–36.
 30. Белоусова Е.А. Идипатический медленно транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения // Фаматека. 2010. № 15. С. 18–23.
 31. Taguchi AK, Sharma N, Saleem RM, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345(13):953–40.
 32. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neuroscience Letters* 2004;361(1–3):192–95.
 33. DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, et al. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther* 2008;117(1):162–87.
 34. Kraft MD. Methylnaltrexone, a new peripherally acting mu-opioid receptor antagonist being evaluated for the treatment of postoperative ileus. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(9): 1365–77.
 35. Neyens R, Jackson KC. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(2):27–33.
 36. Liu B-H, Mo P, Zhang S-B. Effects of mu and kappa opioid receptor agonists and antagonists on contraction of isolated colon strips of rats with cathartic colon. *World J Gastroenterol* 2004;10(11):1672–74.

Информация об авторах:

Белоусова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ МОНИКИ;

Булгаков Сергей Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

E-mail: av22956@akado.ru