

УДК 612.172 + 612.313.8]:577.17

**ОПИОДЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ****Курзанов А.Н., Покровский В.М., Быков И.М., Каде А.Х., Павлюченко И.И.***ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: kurzanov@mail.ru*

В экспериментальных исследованиях получены данные, свидетельствующие о том, что кардиотропные, гастротропные и панкреатотропные эффекты энкефалинов реализуются за счет возбуждения опиатных рецепторов, относящихся преимущественно к дельта-подтипу. Энкефалины модулируют выраженность симпатических и парасимпатических влияний. Пептидергические эффекты в отношении функциональной активности органов в основном носят ингибирующий характер. Влияние энкефалинов приводит к угнетению хронотропного влияния блуждающего нерва на сердце. При залповом раздражении блуждающего нерва, создающем возможность функционального «расслоения» вагусного хронотропного эффекта на составляющие его компоненты – тормозный тонический и синхронизирующий – получены данные об угнетении тормозного тонического компонента блуждающего нерва, которое сочетается с потенцированием синхронизирующего компонента. Показано, что лей-энкефалин и его синтетические структурные аналоги, обладающие опиоидными свойствами, являются мощными ингибиторами секреции гидролаз и электролитов желудочными и поджелудочной железными. Энкефалинергические изменения функционального состояния желудочных и поджелудочной желез являются по механизму модуляторными, а по биологической роли – адаптивными. Ингибирующий эффект энкефалина или его аналогов проявляется более выражено на фоне высокой функциональной активности пищеварительных желез, стимулированной комплексом постпрандиальных, вагусных и пептидергических механизмов. Ингибирующие влияния опиоидов на базальную секреторную активность glanduloцитов осуществляется путем ограничения парасимпатической тонической активации пищеварительных желез либо активирующих пусковых и корректирующих воздействий холинергических структур. Одно из проявлений физиологической роли энкефалинов состоит в том, чтобы, ограничивая центральные симпатические и парасимпатические влияния, обеспечивать координацию этих отделов нервной системы на уровне автономной нервной системы.

**Ключевые слова:** *нейропептиды, опиоиды, висцеральные функции, модулирующий эффект***OPIOIDERGIC MODULATION OF VISCERAL FUNCTIONS****Kurzanov A.N., Pokrovsky V.M., Bykov I.M., Kade A.H., Pavlyuchenko I.I.***Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: kurzanov@mail.ru*

Investigated the role of enkephalins and number of their analogs in control of visceral organs. In experimental conditions we obtained data proving that cardiotropic, gastrotropic and pancreatotropic enkephalin effects are realized by means of opiate receptor excitation. These receipts may be classified as delta-subtype. Enkephalins modulate sympatic and parasympatic effects; and peptidergic effects with regard to functional activity of organs have mostly an inhibitory character. Enkephalin influence led to suppression of chronotropic effect of nervous vagus on heart. Shocked stimulation of nervus vagus provides an opportunity of the functional «differentiation» of vagal chronotropic effect on the components, it consists of tonic inhibitory and synchronizing.. It was shown that leu-enkephalin and its synthetic structural analogs with opioid properties were the potent inhibitors of hydrolyase and electrolyte secretion by gastric and pancreatic glands. Enkephalinergetic alterations of the functional condition of gastric and pancreatic glands have a modulatory mechanism and an adaptive biological role. The inhibitory effect of enkephalin and its analogs reveals itself more clear against a background of a high functional activity of secretory elements of digestive gland stimulated by adequate complex of postprandial, vagal and peptidergic mechanisms. Inhibitory effect of enkephalin and its analogs on basal secretory activity of glanduloocytes occurred by means of restriction of parasympatic tonic activation of digestive glands or activating trigger and correcting effects of cholinergic structures. One of findings physiological role of enkephalins is to provide coordination of sympatic and parasympatic parts of nervous system at the level of autonomic nervous system, restricting central sympatic and parasympatic effects.

**Keywords:** *neuropeptides, opioids, visceral functions, modulling effect*

Существующие представления о роли нейрогуморальных механизмов в управлении деятельностью висцеральных систем в последние годы быстро трансформируются в связи с открытием нового класса физиологически активных веществ – опиоидных пептидов. Влияния этих пептидов столь многообразны, что появилась необходимость уточнять сложившиеся фундаментальные положения о физиологии сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, иммунной, нервной и ряда других функциональных систем организма. Разделение центральных и периферических

эффектов эндогенных опиоидных пептидов условно и наиболее общепринятой остается оценка их как подсистемы универсальных пептидных регуляторов. Сложная мозаика эффектов опиоидов затрудняет однозначное определение их физиологической роли.

Опиоидные нейропептиды занимают особое место в регуляции висцеральных функций. Важным для понимания опиоидергических механизмов регуляции функционального состояния внутренних органов является вопрос о влиянии этих нейропептидов на энтериную систему, медиаторные процессы и нейроэндокрин-

ные взаимодействия с симпатическим, парасимпатическим и метасимпатическим отделами автономной нервной системы. Среди опиоидных пептидов особое место в регуляции деятельности висцеральных органов занимают энкефалины. Их локализация с известными нейротрансмиттерами рассматривается как «третье» звено автономной нервной системы, обеспечивающее координацию ее симпатического и парасимпатического отделов [2]. Роль энкефалинов в регуляции висцеральных функций достаточно дискуссионна. Концептуальных подходов по этому вопросу ни в мировой, ни в отечественной литературе нет, а обширная феноменология, представленная в мировой литературе, разнопланова и нередко противоречива. Вопрос о роли опиоидных пептидов в регуляции висцеральных функций рассматривается преимущественно с позиций локализации их в различных структурах центральной и периферической нервной системы. Энкефалины и их рецепторы обнаружены практически во всех структурах ЦНС, в периферических нервных образованиях, в миокарде, в органах пищеварительной системы, в клетках костного мозга, в надпочечниках, в легких, в кровеносных сосудах, в семявыносящем протоке, в мочевом пузыре. Эффекты опиоидов опосредуются их сложным взаимодействием с опиатными рецепторами различных популяций и различной локализации и осуществляются в тесном взаимодействии с нейромедиаторными структурами.

Положение о гетерогенности опиатных рецепторов лежит в основе понимания современных данных о влиянии опиоидов на висцеральные функции. Соотношение различных популяций опиатных рецепторов существенно различается в разных органах и имеет видовые различия. Интерпретация физиологической сути большинства опиоидных эффектов осложнена множеством молекулярных вариантов эндогенных пептидов и их относительной аффинностью для разных рецепторных подтипов. Опиоидные пептиды могут влиять на висцеральные функции, действуя как местно, так и через ЦНС. Поэтому в трактовке результатов исследований необходимо учитывать вероятность проникновения исследуемых опиоидных пептидов через гемато-энцефалический барьер, а также сложнейшую систему взаимодействия с множеством других биологически активных пептидных и непептидных веществ, формирующих информационно-регуляторный континуум организма. Полагают, что регуляция висцеральных функций обеспечивается преимущественно через дельта-опиатные рецепторы [8], что, од-

нако, не исключает участия в этом опиоидов-агонистов мю-опиатных рецепторов. Дельта-опиатные рецепторы преобладают в лимбических структурах и стволе мозга, обеспечивающих регуляцию висцеральных функций, а также широко представлены в желудочно-кишечном тракте, в сердечно-сосудистой системе, в легких и других внутренних органах. Лей-энкефалин, как правило, лучше взаимодействует с дельта-опиатными рецепторами, а пептидные мю-агонисты большей частью являются производными мет-энкефалина.

Нами исследована роль энкефалинов и ряда их аналогов в контроле деятельности сердечно-сосудистой системы и органов гастро-дуодено-панкреатического комплекса. В экспериментальных и клинических исследованиях получены данные, которые позволили констатировать:

1. Кардиотропные, гастротропные и панкреатотропные эффекты энкефалинов реализуются за счет возбуждения опиатных рецепторов, относящихся преимущественно к дельта-подтипу, энкефалины модулируют выраженность симпатических и парасимпатических влияний и пептидергические эффекты в отношении функциональной активности органов в основном носят ингибирующий характер.

2. Влияние энкефалинов приводит к угнетению хронотропного влияния блуждающего нерва на сердце. При залповом раздражении блуждающего нерва, создающем возможности функционального «расслоения» вагусного хронотропного эффекта на составляющие его компоненты – тормозный тонический и синхронизирующий – получены данные об угнетении тормозного тонического компонента блуждающего нерва, которое сочетается с потенцированием синхронизирующего компонента [6]. Сходные изменения функциональной структуры вагусного хронотропного эффекта наблюдаются при активации эндогенной опиоидной системы. Так, мет-энкефалин потенцировал синхронизирующий эффект блуждающего нерва не только в исходных условиях, но и тогда, когда его величина была снижена после введения М-холинолитиков.

3. Установлено, что ваготропный эффект мет-энкефалина, а также его аналогов в плане синхронизации вагусного и сердечного ритмов зависит от наличия в структуре пептидов N-терминального тирозина. Его отсутствие устраняет способность энкефалинов изменять диапазон управления ритмом сердца при раздражении блуждающего нерва.

4. В обеспечении угнетающего влияния энкефалинов на величину тормозного тонического эффекта блуждающего нерва

имеет значение сочетанная активация мю- и дельта-опиатных рецепторов. Ваготропное действие энкефалинов может быть связано с угнетающим влиянием на активность симпатической нервной системы, что приводит к сопряженному изменению характера парасимпатических влияний.

5. Лей-энкефалин и его синтетические структурные аналоги, обладающие опиоидными свойствами, являются мощными ингибиторами секреции гидролаз и электролитов желудочными и поджелудочной железой [3]. Энкефалинергические изменения функционального состояния желудочных и поджелудочной желез являются по механизму модуляторными, а по биологической роли – адаптивными. Лей-энкефалин и его аналоги Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg и Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Glu угнетают электрическую активность гладкомышечных клеток и дозозависимо тормозят моторную активность желудочно-кишечного тракта. Энкефалинергические эффекты не зависят от состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и обусловлены взаимодействием с опиатными рецепторами.

6. Количественные характеристики ингибирующего влияния энкефалина и ряда его структурных аналогов на секрецию желудочных и поджелудочной желез неодинаковы при различных способах стимуляции их функциональной активности. Ингибирующий эффект энкефалина или его аналогов проявляется более выраженно на фоне высокой функциональной активности секреторных элементов пищеварительных желез, стимулированной адекватным комплексом постпрандиальных, вагусных и пептидергических механизмов.

7. Опиоидиндуцированное торможение желудочной секреции зависит от степени сохраненности вагусной иннервации желудка – в наибольшей мере угнетается секреция при его интактной иннервации, а при частичной денервации ингибиторные эффекты опиоидов менее выражены. Лиганды опиатных рецепторов вызывают длительные морфофункциональные перестройки секреторного аппарата желудка, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, влияют на синтез и экстрезию эпителиоцитами и мукоцитами гликопротеинов, трансформируют их макромолекулярную структуру, обеспечивая усиление резистентности защитного барьера слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

8. Ингибирующие влияния энкефалина и его аналогов на базальную секреторную активность glanduloцитов осуществляются путем ограничения парасимпатической тонической активации пищеварительных

желез либо активирующих пусковых и корригирующих воздействий холинергических структур. Функциональное взаимодействие энкефалинергических и холинергических механизмов регуляции желудочной и панкреатической секреции реализуется на уровне энтеральной нервной системы. Энкефалины участвуют в контроле функционального состояния glanduloцитов пищеварительных желез, модулируя тоническое влияние холинергических нейронов энтеральной нервной системы.

Допускается, что энкефалины участвуют в модуляции нервномедиаторного возбуждения висцеральных органов, высвобождаясь из интернейронов [5]. Вероятнее всего, участие энкефалинов в регуляции желудочной и панкреатической секреции состоит в модулировании функционального состояния и нейрональных и гормонпродуцирующих клеточных популяций гастропанкреато-дуоденального комплекса желудочно-кишечного тракта. Это не исключает, однако, возможной роли энкефалинов в центральных механизмах регуляции функционального состояния висцеральных органов. Главные аргументы в пользу модуляторной, а не медиаторной функции опиоидных пептидов – это данные о том, что действие этих пептидов развивается медленнее и сохраняется дольше, чем соответствующие эффекты ацетилхолина или других известных передатчиков нервных сигналов. Основным критерием нейромодуляторной роли биологически активного вещества является не его нейросекреторное происхождение, а физиологическая роль. В отличие от нейромедиатора нейромодулятор выполняет не передаточную функцию, а локальную регуляторную, т.е. не вызывает самостоятельного физиологического эффекта в постсинаптической клетке, а модифицирует реакцию на нейромедиатор.

Однако любая попытка концептуализировать эмпирические знания о множественности эффектов энкефалинов заведомо обречена на неудачу, если она делается в рамках представлений об исключительности синаптического пути трансляции сигналов. Альтернативный подход к анализу организации локальной системы межклеточных взаимодействий предусматривает, что адресованность сигналов обеспечивается не столько специфичностью синаптических связей, сколько специфичностью сигнальных молекул. Такие регуляторные эффекты могут обеспечиваться посредством другого способа передачи информации – так называемой объемной трансмиссии, обеспечиваемой за счет выделения молекул-передатчиков информации во вне-

клеточное пространство и перемещения по межклеточному пространству за счет диффузии либо путем конвекционного переноса водных растворов на значительные расстояния.

Выделение пептидов во внеклеточную среду – универсальный механизм, сформировавшийся еще у одноклеточных организмов, для которых характерны реакции хемотаксиса, и сохранившийся в усовершенствованном виде на протяжении последующей эволюции в качестве положительного и необходимого функционального приобретения. В клеточных ансамблях высших животных эндогенная пептидная система – эффективная система регуляции и модуляции функций, обеспечивающая приспособление организма к меняющимся условиям существования [4].

Полагают, что реальные межнейронные взаимодействия не имеют мономедиаторной синаптической организации, и главным фактором их упорядоченности, т.е. объединения нейронов в систему, выступает множественность нейротрансмиттеров [7]. Взаимодействие между медиаторами, нейтропептидами, циклическими нуклеотидами и ионами Са осуществляется, по-видимому, на пре- и постсинаптическом уровне. Эта общность действия позволяет рассматривать нейропептиды и, в частности, энкефалины в качестве нейромодуляторов, принимающих более широкое участие в межнейрональных связях, чем классические нейромедиаторы [1].

Система эндогенных опиоидов функционирует в физиологическом поле межклеточных взаимодействий, естественно формирующих направленность и динамику примембранных процессов, определяющих способность эффекторов форсировать либо ослаблять функциональный потенциал в соответствии с постоянно меняющимися запросами органов и тканей. Эволюционно сформировавшаяся способность к опосредованию чрезвычайно широкого спектра взаимодействий с клетками Brain-Gut системы определяет высокую биологическую эффективность эндогенной опиоидной системы в процессах физиологической адаптации. Конкретный уровень содержания каждого из регуляторных пептидов, информационно взаимодействующих их констелляций, их ингибирующих и (или) уничтожающих пептидаз – вероятно сложная система, поражающий совершенством механизм, определяющий «поведение висцеральных систем» (по В.Н. Черниговскому).

Эндогенные опиоиды сосуществуют с нейромедиаторами в дорзальном ядре блуждающего нерва, синаптическая транс-

миссия которого реализуется более чем 30 веществами, включая ацетилхолин, биогенные амины, оксид азота, аминокислоты и пептиды, большинство которых идентифицируются в энтеральной нервной системе [10], а также в пресинаптических окончаниях автономной нервной системы: симпатической, парасимпатической, метасимпатической и рассматриваются как нейромодуляторы различных видов синаптической передачи [9]. Эффекты опиоидных пептидов могут быть опосредованы через модуляцию вегетативных влияний. Это может быть энкефалинергическое изменение эффектов симпатической и (или) парасимпатической регуляции висцеральных функций, а также энкефалинергическое изменение функционального состояния нейронов метасимпатической нервной системы.

Эндогенные опиоиды (энкефалины) оказывают не только холинолитическое действие, но и адренолитическое, проявляя свойства бета-адреноблокаторов. Энкефалины способны не только угнетать синтез катехоламинов, но и блокировать их периферические эффекты. По нашему мнению, одно из проявлений физиологической роли энкефалинов состоит в том, чтобы, ограничивая центральные симпатические и парасимпатические влияния, обеспечивать координацию этих отделов нервной системы на уровне автономной нервной системы. С этой точки зрения становится понятным, что активация опиатных рецепторов, которые, как известно, имеются и на холинергических, и на адренергических нейронах может одновременно ограничивать влияние как симпатической, так и парасимпатической систем, повышая уровень автономной регуляции висцеральных функций.

Опиоиды являются реальным и значимым компонентом рецепторуправляемого сопряжения процессов возбуждения и торможения и таким образом участвуют в регуляции висцеральных функций в соответствии с принципом сбалансированности антагонистических отношений. Опиоидергическая модуляция функционального состояния структур, и прежде всего нервных, задействованных в регуляции внутренних органов, обеспечивается на уровне как эфферентных, так и афферентных влияний. Участие опиоидных пептидов в защитных реакциях системного уровня обеспечивается за счет активации эффектов цитопротекции и ограничения функциональной активности эффекторов, а также путем лимитирования симпатических и парасимпатических механизмов тревоги. Действие опиоидных пептидов имеет, прежде всего, модулирующий характер и является важ-

ным компонентом пула регуляторных механизмов, обеспечивающих адекватность приспособительных реакций органов и тканей к меняющимся условиям внешней среды.

В наших исследованиях получены данные, позволяющие считать, что сердце, а также главные пищеварительные железы обладают уникальной функциональной пластичностью – способностью быстро, под действием эндогенных и экзогенных воздействий, менять свою активность от гипо- к гиперфункции и наоборот. По-видимому, в основе тонких адаптационных изменений функционирования внутренних органов лежит множественность нейрохимического обеспечения их деятельности, сочетающая четкую разграниченность и тесную взаимосвязь различных медиаторных и модуляторных систем. Благодаря этому они способны гибко изменять степень и форму своего участия в реализации сложных адаптивных реакций. Высочайшая пластичность системы регуляторных пептидов обеспечивает ей «надзорную роль» в механизмах межклеточных взаимодействий.

В последние годы интерес к различным аспектам опиоидергических влияний на висцеральные функции вновь заметно возрос и прежде всего это связано с формированием достаточно новых представлений о функциональных заболеваниях висцеральных органов, в этиопатогенезе большинства которых одним из важнейших моментов является нарушение их нейрогуморальной и в том числе пептидергической регуляции.

О необходимости дальнейшего углубленного изучения опиоидергических механизмов регуляции висцеральных функций свидетельствуют непрекращающиеся усилия исследователей, направленные на создание синтетических структурных аналогов природных опиоидных пептидов, которые рассматриваются как действующее начало лекарственных препаратов нового типа.

#### Список литературы

1. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез // Журн. Эволюц. биохим. и физиол. – 1979. – Т.15. – С. 278–282.
2. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. – М.: Материк Альфа, 2000. – 143 с.
3. Курзанов А.Н. Опиоидные пептиды и пищеварительная система // Гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2005. – № 5 (Прил. № 25). – С. 47–59.
4. Мокрушин А.А., Самойлов М.О. Пептидзависимые механизмы долговременной посттетанической потенциации (факты и гипотеза) // Успехи физиологических наук. – 1999. – Т.30. – № 1. – С. 3–28.
5. Ноздрачев А.Д. Адренергические, холинергические, серотонинергические, пуринаергические и пептидергические нейроны метасимпатической нервной системы // Физиол. журнал СССР. – 1984. – Т.70. – № 5. – С. 649–658.

6. Об участии энкефалинов в регуляторной направленности вагусного влияния на сердечный ритм кошек в условиях залпового раздражения блуждающего нерва / В.М. Покровский, И.Л. Чередник, О.Е. Осадчий, А.Н. Курзанов // Физиол. журн. Им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82. – № 4. – С. 108–114.

7. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттер: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 1990. – Т. 26. – № 5. – С. 733–740.

8. Goodman R.R., Snyder S.H., Kuchar M.J. et al. Differentiation of delta- and mu-opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – Vol. 77. – P. 6239–6243.

9. Michara S., North R.A. Opioids increase potassium by conductance in guinea-pig caecum submucous neurones by activating -receptors // Brit. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 88. – P. 315–322.

10. Wood I.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology // Gut. – 1999. – Vol. 45 (Suppl. 11). – P. 6–16.

#### References

1. Ashmarin I.P. Nejomediatory i nejromodulyatory. Jevolucijasoedinenij i jevolucijagipotez. Zhurn. jevoljuc. biohim. i fiziol., 1979. T.15., pp. 278–282.
2. Gomazkov O.A. Peptidy v kardiologii. Moskva: MaterikAl'fa, 2000, 143 p.
3. Kurzanov A.N. Opioidnyepeptidy i pishhevaritel'najasi stemaRossijskijzhurn. gastrojenterol., gepatol., kolonoproktol., 2005, no. 5 (Pril. № 25). pp. 47–59.
4. Mokrushin A.A., Samojlov M.O. Peptidzavisimye mehaniz mydogovremennoj posttetanicheskoj potenciacii (fakty i gipoteza). Uspehifiziologicheskikh nauk, 1999, T. 30, no. 1, pp. 3–28.
5. Nozdrachev A.D. Adrenergicheskie, holinerghicheskie, serotoninerghicheskie, purinerghicheskie i peptidgerghicheskie nejrony metasimpaticheskoi nervnojsistemy. Fiziol. zhurnal SSSR, 1984. T.70, no. 5. pp. 649–658.
6. Pokrovskij V.M., Cherednik I.L., Osadchij O.E., Kurzanov A.N. Ob uchastij enkefalinov v reguljatornoj napravlenosti vagusnogo vlijanij anaserdech nyjritm koshek v uslovijah zalpovogo razdrzhenija bluzhdaj ushhegonerva. Fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova, 1996. T.82, no. 4. pp. 108–114.
7. Saharov D.A. Mnozhestvennost' nejrotransmitterov: funkcional'noeznachenie. Zhurn. jevol. biohim. i fiziol., 1990. T.26. no. 5. pp. 733–740.
8. Goodman R.R., Snyder S.H., Kuchar M.J. et al. Differentiation of delta- and mu-opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1980. Vol. 77. pp. 6239–6243.
9. Michara S., North R.A. Opioids increase potassium by conductance in guinea-pig caecum submucous neurones by activating receptors. Brit. J. Pharmacol., 1986. Vol. 88. pp. 315–322.
10. Wood I.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology. Gut., 1999. Vol. 45 (Suppl. 11). pp. 6–16.

#### Рецензенты:

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г.Краснодар;

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 19.07.2013.