УДК 616.3-085.357.814.1-092.9

ЛИГАНДЫ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ 1. БАЗИСНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Курзанов А.Н., Породенко И.В.
Кубанский государственный медицинский университет

Предпосылками для использования лигандов соматостатиновых рецепторов в гастроэнтерологии являются существующие представления о биологических и фармакологических эффектах соматостатина и его аналогов. Нейропептид и его аналоги индуцируют ряд физиологических реакций и в их числе эффект угнетения панкреатической секреции. Соматостатин и октреотид могут модулировать продукцию цитокинов, снижать влияние токсинов на клетки печени, желудка и панкреатические ациноциты, влиять на панкреатический кровоток. Неодинаковый характер лиганд-рецепторного взаимодействия соматостатина и октреотида с разными подтипами SST-рецепторов обуславливают различия их биологических эффектов.

В настоящее время клонированы пять подтипов рецепторов соматостатина [30, 24, 6, 58, 21]. Природными лигандами всех пяти подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR) является соматостатин-14 и соматостатин-28. Каждый рецепторный подтип может связывать эти молекулярные варианты нейрогормона с примерно равной аффинностью. Аффиннитет ряда известных синтетических аналогов соматостатина существенно разнится при связывании с различными подтипами соматостатиновых рецепторов. Так, циклический октапептидный аналог SMS 201-995 (октреотид) проявляет высокий аффиннитет к SSTR2 и SSTR5 подтипам рецепторов, примерно равный природному соматостатину-14 [18, 14]. В меньшей степени октреотид связывается с SSTR3 и почти не взаимодействует с SSTR1 и SSTR4 подтипами. Существенно разнятся характеристики лиганд-рецепторного взаимодействия у таких аналогов соматостатина как октастатин, вапреотид (RS-160), соматулин (BIM-23014), сеглетид и ряда других аналогов природного гормона, полученных методами пептидной химии. Именно неодинаковый характер связывания с рецепторами соматостатина и его синтетических аналогов обуславливают некоторые различия их биологических эффектов. При этом и нейропептид, и его аналоги индуцируют во многих случаях одинаковые по направленности и близкие по количественным характеристикам физиологические реакции. Биологическую активность соматостатина-28 и соматостатина-14 и большинства их синтетических аналогов определяет последовательность из 4 аминокислот Phe-Trp-Lys-Thr. В структуре октреотида в этом активном центре молекулы произведена замена Trp на D-Trp, которая привела к существенным изменениям характеристик биологических эффектов аналога по сравнению с природным гормоном. Так период полужизни соматостатина в организме 2-6 минут, а период полувыведения октреотида – 90 минут. Допускается, что при подкожном введении, продолжительность действия октреотида составляет до 8-10 часов. Это в существенной мере расширяет возможности его применения с фармакотерапевтическими целями. Существующие представления о механизмах лиганд-рецепторного взаимодействия соматостатина и октреотида позволяют достаточно обоснованно утверждать, что главной причиной различий в эффектах природного нейропептида и его синтетического аналога являются их неодинаковая аффинность к разным подтипам SST-рецепторов.

Взаимодействие лигандов с SST - рецепторами опосредует реализацию множества биологических эффектов. В настоящем сообщении не планировался их подробный и всеобъемлющий анализ. Мы акцентировались лишь на тех, которые представляют непосредственный интерес для панкреатологии. Наибольшее внимание гастроэнтерологов привлекло панкреатосупрессорное действие соматостатина и его аналога, известного в качестве фармпрепарата под коммерческим названием "октреотид" или "сандостатин". Известно, что в патогенезе панкреатита и панкреонекроза велика существенная роль аутолиза ткани поджелудочной железы активированными ферментами панкреацитов. Во многих исследованиях [10, 15, 29, 13, 3] продемонстриро-

вано, что соматостатин и октреотид – мощные ингибиторы панкреатической секреции. Способность соматостатина и октреотида тормозить панкреатическую секрецию, а также снижать внутрипротоковое давление позволила предположить их благоприятное фармакотерапевтическое воздействие при использовании для профилактики острого и хронического панкреатита, а также опухолей поджелудочной железы.

Октреотид и соматостатин могут непосредственно модулировать продукцию цитокинов. Показано [9], что соматостатин – сильный ингибитор образования тромбоцит-активирующего фактора, играющего важную роль в развитии синдрома капиллярного кровотечения и имеющего существенное – значение в ухудшении функции дыхания и развитии легочных осложнений при остром панкреатите. Соматостатин и октреотид, по данным [27, 28] снижают влияние токсинов на клетки печени, желудка и панкреатические ациноциты. Механизм панкреатопротекторного действия неизвестен, но возможен через модуляцию эффектов цитокинов и влияние на выработку простагландина [63, 4].

Существенным среди эффектов, опосредуемых SST-рецепторами, является влияние соматостатина и октреотида на функцию сфинктера Одди. Соматостатин расслабляет сфинктер [1, 7], способствуя свободному оттоку панкреатического секрета и уменьшению внутрипротокового давления, что защищает панкреациты от ферментативного аутолиза. В отличие от соматостатина, октреотид повышает сократимость сфинктера Одди, что может иметь неблагоприятные последствия при остром панкреатите [5], так как сокращение сфинктера приводит к затруднению или полному прекращению оттока секрета и задержке панкреатических ферментов (возможно, активированных) в ткани железы, где они могут инициировать или усилить процесс ферментативного аутолиза ацинарных клеток. Эти различия в эффектах соматостатина и октреотида на моторику сфинктера Одди могут быть причиной противоречивой оценки эффективности этих двух препаратов в лечении тяжелого острого панкреатита.

Известно, что механизмы регуляции моторики сфинктера Одди чрезвычайно сложны и полностью не изучены. У человека фазные и тонические сокращения сфинктера регулируются нейрональными, гормональными и пептидергическими факторами [8, 25]. Вагусное влияние обеспечивает преимущественно тонические ингибиторные эффекты, тогда как интрамуральные нейрональные механизмы могут быть как возбуждающими, так и тормозящими моторику сфинктера. Считается, что противоположные эффекты соматостатина и октреотида не могут быть обусловлены их влиянием на секрецию гормонов ЖКТ [12], а в основном определяются их неодинаковым влиянием на нервные механизмы регуляции сфинктера. Нейрональные механизмы, опосредующие релаксацию сфинктера, подавляет любые стимулирующие влияния, гуморальные или нервные. Нервные структуры, способные обеспечивать ингибиторные влияния на сфинктер, обладают рецепторами $SSTR_1$ и $SSTR_4$ подтипов, с которыми может связываться соматостатин, но не может связываться октреотид. Таким образом, соматостатин, активируя ингибиторные нейрональные пути регуляции моторики сфинктера Одди, вызовет его релаксацию, тогда как октреотид не окажет никакого влияния.

Еще одним фактором, определяющим различия в эффектах соматостатина и октреотида, могут быть разные механизмы экспрессии, а также интернализации подтипов SST-рецепторов. Показано, что начальный мощный ингибиторный эффект октреотида на экзокринную панкреатическую секрецию существенно уменьшается после 7 дней введения препарата [11]. Однако в любые сроки пролонгированного введения соматостатина ни о каком подобном уменьшении ингибиторного эффекта на секреторную функцию поджелудочной железы не сообщалось [12]. Полагают [17], что изменение влияния октреотида на панкреатическую секрецию после 7-дневного введения пептида может быть следствием интернализации мембранных подтипов SST - рецепторов, опосредующих его действие. Механизм этого эффекта не исследован, но ясно, что длительность и частота введения октреотида в большой мере могут определять конечный результат его применения в клинической панкреатологии. Следует также учитывать, что нет достаточной ясности в вопросе о последствиях длительного введения октреотида.. Сообщения о побочных эффектах введения этого препарата достаточно разнородны, но в наиболее общем плане содержат указания об отрицательном инотропном эффекте на сердце [16, неблагоприятном влиянии на легочную гемодинамику [19], желтуху [2], сократимость желчного пузыря [23] и развитие атрофического гастрита [22]. При длительном введении соматостатина ни одного из вышеперечисленных побочных эффектов пролонгированного применения октреотида не зафиксировано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahrendt SA, McGuire CH, Lilemore KD, et al. //Gastroenterology 1990; 98: 242A.

2. Arosio M, Bazzoni N, Amrosi B, Fagha C. //Lancet 1988; 2: 1498.

3. Baxter JN, Ellenbogen S, Roberts N, et al.

//Surg. Res. Commun. 1988; 4: 215-228
4. Baxter JN, Jenkins SA, Cavell DC. et al. //Br. J. Surg. 1985; 72: 382-385.
5. Binmoeller KF, Harris AG, Dumas R, et al. //Gut 1992; 33: 1129-1133.
6. Demchyshyn LL, Srikant CB, Sunahara RK, et al. //Mol. Pharmac. 1993; 43: 894-901.
7. Demesi E, Corrazziari E, Torsoli A. //Serono Symposia Review No 3. 1984:69-71.
8. Dodds J, Hogan WJ, Greenen JE. //Digest. Dis. 1988; 20: 9-16.
9. Eliakin R, Karmeli F, Okon E, et al. //Gut 1993; 34: 264-269.
10. Escourrou J, Debellissen F, Delvaux M, et al. //Gastroenterology 1987; 32: 1385A.
11. Friess H, Brodihn K, Ebert M. //Digestion 1994; 5 (Suppl): 10-15.
12. Jenkins SA //MediMedia Asia: Hong Kong; 1996; 160p
13. Kohler E, Beglinger C, Dettwiler S, et al.//Pancreas 1986; 1: 154-159.
14. Lee MT, Liebow C, Kamer AR, Schally AV. //Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1991; 88: 1656-1660.
15. Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S, et al. //Digestion 1987; 36: 108-124.
16. Lin CI, Wei J, Cheng KK, Ho LT. //Int. J. Cardiol. 1991; 31: 313-318.
17. Londong W, Angerer M, Kutz K, et al. //Gastroenterology 1989; 96: 713-722.
18. Luini A, De Matteis AA. //J. Neurochem. 1990; 54: 30-38.
19. McCormick PA, Chin J, Greenslade L, et al. //Hepatology 1995; 21: 1255-1260.
20. Panetta R, Greenwood MT, Warszynska A, et al. //Mol. Pharmac. 1994; 45:417-427.
21. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. //Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 198: 605-612.
22. Plockinger U, Dienemann D, Quabbe H-J. //J. Clin. Endocrin. Metab. 1990; 71: 1658-1662.
23. Rhodes M, James RA, Bird M, et al. //Scand. J. Gastroenterol. 1992; 27: 115-118.
24. Rohrer L, Rauf F, Bruns C, et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1993; 90: 4196-4200.
25. Sarles JC. //Dig. Dis, Sci. 1986; 31: 208-212.
26. Schwedes V, Althoff PH, Klempa I, et al. //Horm. Metab. 1979; 11: 665-671.
27. Szabo S, Usadel KH.//Experientia 1982; 38: 254-256.
28. Usadel KH, Kessler H, Rohr G, et al.//Klin. Wochen. 1986; 64 (Suppl 7): 59-63.
29. Williams ST, Woltering EA, O'Dorisio TM, et al. //Am. J. Surg. 1989; 157: 459-462.
30. Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1992; 89: 251-255.

LIGANDS OF SOMATOSTATIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PANCREATOLOGY. ABSTRACT 1. BASIC PRECONDITIONS OF THEIR USE IN GASTROENTEROLOGY

Kurzanov A.N., Porodenko I.V.
Kubanskiy state medical university

Existing ideas about biological and pharmacological effects of somatostatin and its analogs are the preconditions for using ligands of somatostatin receptors in gastroenterology. Neuropeptides and their analogs induce a number of physiologic reactions, these include depressing effect on pancreatic secretion. Somatostatin and octreotide can modulate cytokines' output; reduce an effect of toxins on biliary cells, stomach and exocrine pancreatic cells, influence on pancreatic blood flow. Ligand-receptor interaction of somatostatin and octreotide with various subtypes of SST-receptors is different, which causes different biologic effects.