

# ОПІОЇДНІ РЕЦЕПТОРИ

Паньків М. В., Пальтов Е. В., Кривко Ю. Я., Жуковський В. С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31012020/6895](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31012020/6895)

## ARTICLE INFO

**Received:** 22 November 2019

**Accepted:** 13 January 2020

**Published:** 31 January 2020

## KEYWORDS

receptors,  
localization,  
functions.

## ABSTRACT

The aim of our work was to study scientific information and to systematize data of domestic and foreign literature concerning the study of opioid receptors. The study of receptors localization and action is a promising and very complex task.

Evidence of the complex effect of each group of receptors on the body is the fact that even those drugs that have a chemical structure in common with morphine, each have their own characteristics in the spectrum of action, side effects, the ability to pass the blood-brain barrier, efficacy and duration of anesthesia, addictive properties and other. This is explained due to that the effect on receptors depends not only on the primary action of the drug, but also on the particular metabolism of a particular drug, since metabolites can be just the main factors influencing opioid receptors. In this context, it is important to note the huge number of factors that can change the duration and effectiveness of opioids, which involves a deep knowledge of this issue.

Such differences partly explain the peculiarity and characteristics of each opioid medication in terms of efficacy and duration of action, toxic influence on the body, risk of complications and the occurrence of withdrawal effects, as well as particularities of use in patients with hepatic and renal impairment.

**Citation:** Pankiv M. V., Paltov E. V., Kryvko Yu. Ya., Zhukovsky V. S. (2020) Opioid Receptors. *World Science*. 1(53), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/31012020/6895

**Copyright:** © 2020 Pankiv M. V., Paltov E. V., Kryvko Yu. Ya., Zhukovsky V. S. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статті відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково - дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Структурна організація, ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо – та ендопатогених факторів» (номер держреєстрації 0115U000041), яка виконується впродовж 2015 – 2019 рр.

Механізм впливу препарату на морфологію органів та систем може реалізовуватись різними шляхами, зокрема і через систему опіоїдних рецепторів. Різне представлення їх у різних органах та їхня важлива участь у регуляції функцій систем та органів ускладнює питання узагальнення впливу опіоїдів на морфологію органів. Вперше твердження про неоднорідність опіоїдних рецепторів з'явилося 1976 року [96,183], коли виділили три типи рецепторів -  $\mu$ -тип,  $\kappa$ -тип та  $\sigma$ -тип, потім були виділені  $\delta$ -рецептори [97,184]. Потім дослідження довели, що  $\sigma$ -рецептори не є опіоїдними за природою, тому остаточно класифікували три типи -  $\mu$ ,  $\kappa$  та  $\delta$  [98,185]. Ця класифікація не остаточно і періодично в літературі з'являються припущення про інші типи опіоїдних рецепторів.

$\mu$ -тип (агоніст - морфін) представлені в основному в стовбурі мозку та в присередній частці таламуса. Відповідають за центральну аналгезію, пригнічення дихання, ейфорію, пригнічення моторики ШКТ, заспокоєння, а також відіграють ключову роль у розвитку залежності. Беруть участь в адаптації міокарда та нирок до гіпоксичних станів [95,99,182,186]. Найбільш досліджені серед усіх типів рецепторів у зв'язку з акцентуванням уваги дослідників

довший час до механізмів дії морфіну та розвитку опіоїдної залежності. Визначають три підтипи - M1, M2 та M3. У літературі використовують для позначення аббревіатуру MOR.

κ-тип (агоніст - кетозиклазопин) представлені в лімбічній системі та деяких інших відділах проміжного мозку, стовбурі мозку та спинному мозку. Відповідають за спінальну аналгезію, пригнічення дихання, задишку, заспокоєння та зміну настрою. Існують докази впливу на міокард, зокрема доведено антиаритмічні властивості блокаторів κ-рецепторів при ішемічних станах [100,187]. Крім того, переглядається твердження щодо неучасті даного типу рецепторів у розвитку наркозалежності [101,188]. Розрізняють чотири підтипи. Використовується аббревіатура KOR.

δ-тип (агоніст - дельта-аланін-дельта-лейцин-енкефалін) широко представлені в мозку. Вплив недостатньо досліджений, стимуляція може викликати дисфорію та психоміметичні прояви. Крім того, доведені їхні кардіопротекторні та нейропротекторні властивості, через підвищення толерантності до гіпоксичного або ішемічного стресу [99,186]. Розрізняють два підтипи. Аббревіатура — DOR[102,103,183,190].

Крім вищезазначеного, загальними властивостями для всіх рецепторів є участь у регуляції іонного гомеостазу (що вважається одним з ключових факторів антиоксидантної дії δ-рецепторів), стимуляції клітинної проліферації, сезонній активності організму, що у тварин проявляється зимовою сплячкою, та вплив на шлунково-кишковий тракт. Стосовно впливу на ШКТ - всі три типи рецепторів представлені в органах ШКТ, крім того, має місце і вплив через центральні рецептори (Булгаков 2011) [179]. Впливаючи через нейро- та ендокриноопосередковані механізми, ендогенні опіїди впливають на перистальтичну активність кишки, тонус сфінктерів, секреторну активність. У результаті стимуляції рецепторів ШКТ спостерігається сповільнення спорожнення шлунка, спазм сфінктерів (включаючи сфінктер Одді), підвищення тону м'язу гладкої мускулатури та пригнічення перистальтичної діяльності. Такий вплив у поєднанні з пригніченням виділення рідини в просвіт кишки викликає закрепи - один із найбільш поширених ускладнень з боку ШКТ при застосуванні опіоїдів для знеболення [191]. Однак одностайної думки щодо механізму впливу саме представників групи агоністів-антагоністів немає, відзначають лише певні побічні дії внаслідок вживання налбуфіну з боку ШКТ, зокрема нудоту і блювання. Слід також відзначити, що опіоїдні рецептори в печінці підшлунковій залозі можуть брати участь і в регуляції рівня глюкози крові [192-200], однак роль периферійної регуляції недостатньо досліджена, тим більше, що домінуючим лишається вплив через центральний та гуморальні механізми шляхом активації симпато-адреналової системи.

Дослідження рецепторів, їхньої локалізації та дії представляє собою перспективне і надскладне завдання. Свідченням комплексного впливу кожної групи рецепторів на організм є хоч би той факт, що навіть ті препарати, що мають спільну з морфіном хімічну структуру, мають кожен свої особливості в спектрі дії, побічних ефектів, можливості проходити гемато-енцефалічний бар'єр, ефективності та тривалості знеболення, адіктивні властивості та інше. Це пояснюється тим, що часто дія на рецептори залежить не тільки від первинної дії препарату, але і від особливостей метаболізму конкретного препарату, оскільки метаболіти можуть бути якраз основними чинниками впливу на опіоїдні рецептори. У цьому контексті слід відзначити величезну кількість чинників, що можуть змінювати тривалість і ефективність дії опіоїдів. Як було зазначено вище, основним шляхом печінкового метаболізму є реакція за участю цитохрому P- 450, а саме переважно CYP3A4 та CYP3A6 [111]. Слід відзначити, що, зокрема CYP3A4, який є основним для метаболізму налбуфіну, відповідає за метаболізм багатьох інших речовин, що може викликати як інгібування, так і посилення його дії та побічних ефектів, тому необхідно слідкувати за можливою взаємодією з іншими речовинами. Це може стосуватись не тільки медикаментів – бергамотін (входить у склад грейпфрутового соку) та кафестол (один із компонентів кави) є потужними інгібіторами CYP3A4, тому вживання цих продуктів може призвести до пролонгування дії налбуфіну, підвищення концентрації в крові та, відповідно, підвищення ризику ускладнень або досягнення ефекту насичення (Smith et al.2009) [193]. Слід відзначити, що метаболізм морфіну, оксиморфон та гідроморфон мають принципово іншу схему печінкового метаболізму - дані препарати метаболізуються шляхом глюкуронування з використанням ензиму УДФ-глюкоронілтрансферази. При цьому утворюються активні метаболіти, зокрема морфін-3-глюкоронід (М3G) біля 90% та морфін-6-глюкоронід (М6G) біля 10%, останній є основною діючою речовиною і джерелом основних ускладнень при використанні морфіну, він же є основним діючим метаболітом кодеїну. Окремі препарати групи опіоїдів взагалі не мають активних метаболітів, зокрема фентаніл, оксиморфон та метадон. Такі відмінності частково пояснюють індивідуальність та особливості

кожного препарату групи опіоїдів у питаннях ефективності та тривалості дії, токсичного впливу на організм, ризику ускладнень та появи ефекту відміни, а також особливості застосування у пацієнтів з порушеннями печінки та нирок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Жуликов А.Л. Применение методик холодно плазменной абляции для лечения поврежденной гиалинового хряща у больных с гон артрозом: автореф. дисс. на соискание канд. мед. наук: 14.01.15. Саратов, ГОУВПО "Саратовский государственный медицинский университет, 2011. 158 с.
2. Martin W, Eades C, Thompson Ja, Huppler R, Gilbert P. The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976;197(3):517–532.
3. Григоренко С, Григоренко А, Витюк Н. Опыт применения Налбуфина – Rusan PharmaLTD при метастатическом поражении костей. *Мистецтво Лікування.* 2013;9:13–4.
4. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature.* 1977;267:495–499.
5. Журавльова Л.В, Олійник М.О. Сучасний погляд на лікування остеоартрозу як хронічного запального захворювання. *Ліки України Плюс.* 2015; 3(24):9–12.
6. Manallack DT, Beart PM, Gundlach AL. Psychotomimetic  $\sigma$ -opiates and PCP. *Trends Pharmacol Sci.* 1986 Jan1;7:448–51.
7. Sherer DM, Cooper EM, Spoor C, Serletti BL, Woods JR. Resolution of marked intrapartum fetal tachycardia following intravenous nalbuphine hydrochloride. *Am J Perinatol.* 1994;11(05):367–368.
8. Радомский В, Серёгина Н, Остапенко И. Опыт применения Налбуфина при лучевом лечении метастазов в кости. *Український Медичний Альманах.* 2014; (17,№3):82–84.
9. Nabibey R, Pazoki-Toroudi H. Morphine dependence protects rat kidney against ischaemia–reperfusion injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35(10):1209–1214
10. Зазірний І.М. Обґрунтування методики хірургічного лікування малих дефектів хряща колінного суглоба. *Ортопедична травматологія.* 2006; 2:31–37.
11. Лишманов Ю, Нарыжная Н, Цибульников С, Маслов Л, Колар Ф, Жанг И, et al. Роль  $\mu$ -,  $\delta$ 1 к-опиоидных рецепторов в формировании кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2012; 27(1):111–4.
12. Маслов Л, Лишманов А, Цибульников С. Роль протеинкиназы с, ERK- киназы, NO-синтазы и КАТф-каналов в механизме антиаритмического действия опиоида U-50,488 при кратковременной ишемии и реперфузии сердца in vivo. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2013;28(1):97–101.
13. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs.* 2009.
14. WeeS, Koob GF. The role of the dynorphin– $\kappa$  opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(2):121–135.
15. Зоткин-Захарова И.Н, Творогова Т.М, Воробьева А.С, Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопению подростков. *Педиатрия.* 2012;(1):67–75.
16. Kshirsagar S, Gear R, Levine J, Verotta D. A mechanistic model for the sex- specific response to nalbuphine and naloxone in postoperative pain. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008;35(1):69–83.
17. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, H Lazarus L, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets.* 2012;13(2):230–246.
18. Булгаков С. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Рос Журн. Гастроэнтерол Гепатол Колопроктол.* 2011;(1):19–25.
19. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009;155(1):11–17.
20. Khawaja XZ, Green IC, Thorpe JR, Titheradge MA. The occurrence and receptor specificity of endogenous opioid peptides within the pancreas and liver of the rat. Comparison with brain. *Biochem J.* 1990 Apr1;267(1):233–40.
21. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul1;84(7):613–24.
22. Ветриле С.Т. Краниовертебральная патология. С.Т. Ветриле, С.В. Колесов. М. : Медицина, 2007. – 320 с.
23. Воронович И.Р. Изменение деятельности нейромышечной, дыха -тельной и сердечно-сосудистой систем у детей, больных сколиозом. И.Р.Воронович, О.С. Казарин, О.И. Шалатонина. *Ортопед., травматол. и протезиров.* 2004. № 11. С. 61–64.
24. Этиология острой кривошеи у детей. А.В. Губин, Э.В. Ульрих, А.Н. Ялфимов, А.И. Тащилкин. Актуальные проблемы детской травматологии и ортопедии: матер. научно-практ. конф. с международным участием. Казань, 2008. С. 170- 171.
25. Проценко В.Н. Асимметрии строения тела современного человека. Клинико-диагностические аспекты. Часть 1 В.Н. Проценко, В.В. Беляков. *Мануальная терапия.* 2010. № 1(37). С. 75-84.
26. Шевага В.М. Остеохондроз хребта: від патогенетично обґрунтованого діагнозу характеру больового синдрому до ефективного лікування. В.М. Шевага. *Міжнарод. невролог. ж.* 2006. № 3(7). С. 40- 44.
27. Смирнов В.В. Лучевая диагностика травматических повреждений шейного отдела позвоночника. В.В. Смирнов, Н.П. Елисеев, Г.М. Раковская. *Мануальная терапия.* 2009. № 3(35). С. 81-91.
28. Association between osteoporosis and no-related metabolic disorders in rats. О.О. Adamovych, О. Zayachkivska, О. Kordiyak, А. Safonov. 5th international symposium of clinical and applied anatomy and 1st paneuropean meeting of anatomists. Graz, Austria, 24–26 May 2013. Graz, 2013. P. 97.
29. Stringer RA, Strain-Damerell C, Nicklin P, Houston JB. Evaluation of recombinant cytochrome P450 enzymes as an in vitro system for metabolic clearance predictions. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(5):1025–1034.