

УДК 616-089.5

DOI 10.17021/2020.15.3.16.23

© М.И. Дмитриевская, Е.В. Серeda, 2020

## ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Дмитриевская Мария Игоревна*, кандидат медицинских наук, доцент, завуч кафедры фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, 294006, г. Симферополь, Бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: 8-978-797-82-61, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru.

*Серeda Елизавета Владимировна*, студентка, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, 294006, г. Симферополь, Бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: 8-978-824-02-52, e-mail: liza.sereda.98@mail.ru.

Опиоидные рецепторы относятся к семейству G-белковых сопряженных рецепторов, которые сегодня являются наиболее распространенным классом рецепторов клеточной мембраны, а также мишенями для около одной трети применяемых лекарственных средств. Опиоидные рецепторы широко изучаются в связи с их локализацией в различных частях тела (в головном и спинном мозге, пищеварительном тракте и др.), решающей ролью в управлении болью, злоупотреблением наркотиками. В дополнение к их все еще непобедимым анальгетическим эффектам применение опиоидных препаратов сопровождается различными побочными эффектами, включая рвоту, тошноту, запор, развитие толерантности и зависимости. Таким образом, на протяжении многих лет были предприняты весомые усилия по открытию новых лекарственных средств, направленных на снижение недостатков опиоидных препаратов при сохранении их терапевтической эффективности. Несмотря на большой и многолетний объем работы, безопасные и эффективные опиоидные средства остаются загадкой фармацевтической промышленности.

**Ключевые слова:** опиоидные анальгетики, толерантность, морфин, олицеридин.

## OPIOID RECEPTORS: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

*Dmitrievskaya Mariya I.*, Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Head teacher of Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 294006, Republic of Crimea, tel.: 8-978-797-82-61, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru.

*Sereda Elizaveta V.*, student of the Department of Pharmacology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 294006, Republic of Crimea, tel.: 8-978-824-02-52, e-mail: liza.sereda.98@mail.ru.

Opioid receptors belong to the family of G-protein coupled receptors (GPCRs), which are by far the most common class of cell membrane receptors, and are also targets of about one-third of the drugs used. Opioid receptors are widely studied due to their localization in various parts of the body (for example, in the brain, spinal cord, digestive tract, etc.), their crucial role in pain management, drug abuse. In addition to their still-invincible analgesic effects, opioid medications are accompanied by various side effects, including vomiting, nausea, constipation, the development of tolerance and addiction. Thus, over the years, significant efforts have been made to discover new drugs, aimed at reducing the disadvantages of these drugs while maintaining their therapeutic effectiveness. Despite this significant amount of work done over several years, safe and effective opioid remedies remain a mystery to the pharmaceutical industry.

**Key words:** opioid analgesics, tolerance, morphine, oliceridine.

Опиоидные анальгетики являются ключевыми препаратами в арсенале клиницистов для лечения боли. Однако аддиктивные и деструктивные свойства опиоидов и их производных представляют собой, во-первых, проблему клинического характера, во-вторых, проблему общественного здравоохранения, которую пока не удалось решить. Одним из наиболее сложных аспектов длительного лечения опиоидами является прогрессирующая потеря эффективности, называемая толерантностью.

Толерантность определяется как снижение анальгетической эффективности определенной дозы наркотического анальгетика, так как эта доза многократно применяется в течение некоторого времени. Толерантность развивается всего за 2 недели и наблюдается на уровне снижения анальгетического

и седативного эффектов. Исследования, касающиеся влияния хронического воздействия морфина на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), немногочисленны. Клетки макроорганизма, содержащие специальные белки-транспортёры (белки множественной лекарственной устойчивости) могут принимать участие в развитии устойчивости к лекарственным препаратам. Белки-транспортёры выполняют защитную роль и регулируют вход и выход различных веществ из клетки. В настоящее время у человека идентифицировано 48 транспортёров, важнейшим представителем которых является Р-гликопротеин (Р-рр, от англ. permeability – проницаемость) или белок MDR1 (multiple drug resistant protein 1) – наиболее изученный лекарственный транспортёр для опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков через биологические барьеры. Р-рр – это крупный трансмембранный белок, состоящий из 1 280 остатков аминокислот с молекулярной массой 170 кДа. Р-рр обеспечивает непроницаемость для липофильных веществ через ГЭБ, снижая всасывание лекарственных средств путем эффлюкса их в просвет кишечника, выводит их в просвет желчных капилляров и почечных канальцев. Основной функцией эффлюкс-систем является выведение токсических субстанций. В тканях мозга и крупных кортикальных кровеносных сосудах отмечается увеличение экспрессии генов семейства Mdr1, включая Р-рр [10]. Эти изменения коррелируют со снижением поглощения морфина в центральной нервной системе (ЦНС) грызунов. Исследования С. Chaves с соавторами (2015) показывают, что сигнализация рецептора NMDA через путь циклооксигеназы-2 участвует в регуляции Р-рр морфином [4].

Различные физиологические реакции на опиоиды вызывают толерантность с разной скоростью [23]. Сужение зрачка (миоз) является примером реакции с небольшим развитием привыкания. Анальгезия, седатация, угнетение дыхания и запор – примеры реакций, к которым толерантность будет нарастать в более медленном, умеренном темпе. Привыкание обратимо и приостановление приема препарата со временем вернет эффективность определенной дозы к исходному, базальному уровню. Систематическое применение данной группы анальгетиков может привести к развитию зависимости.

Большое количество работ посвящено изучению развития наркотической зависимости, которая представляет собой психологическое состояние, определяемое как навязчивое, длительное самостоятельное введение опиоидных веществ без законной медицинской цели, или использование опиоидов в дозах, значительно превышающих количество, необходимое для лечения [14]. Зависимость представляет собой состояние, при котором прекращение употребления наркотических анальгетиков или введение антагониста опиоидных рецепторов, таких как налоксон или налтрексон, приводит к появлению симптомов абстинентного синдрома. Удаление тормозного сигнала обусловит избыточную работу пораженных клеточных путей, что приведет к различным симптомам, вызванным гиперактивацией соматомоторной коры и вегетативной нервной системы [23]. Основные физические симптомы абстинентного синдрома включают в себя диарею, рвоту, возбуждение, гипералгезию, гипертермию и гипертонию. По данным литературы, наличие психического заболевания может повысить вероятность злоупотребления психоактивными веществами. Обнаружено, что до 50 % пациентов с биполярным расстройством имели проблему злоупотребления наркотическими веществами в определенный период жизни [24].

Существует три основных подтипа опиоидных рецепторов: дельта ( $\delta$ ), мю ( $\mu$ ) и каппа ( $\kappa$ ). Эти рецепторы активируются эндогенными пептидами, такими как эндоморфины, энкефалины и динарфины, а также естественными алкалоидами и другими полусинтетическими и синтетическими лигандами малых молекул [19]. Хотя четвертый подтип рецептора, то есть ноцицептивный опиоидный рецептор (NOP-рецептор), филогенетически связан с  $\delta$ -рецептором,  $\mu$ -рецептором и  $\kappa$ -рецептором, он не связывает одни и те же лиганды. Последние достижения в области кристаллизации мембранных белков позволили определить высокую разрешающую способность различных кристаллических структур, в том числе и всех четырех подтипов опиоидных рецепторов [7], что ознаменовало начало новой эры в исследовании наркотических анальгетиков. Раскрывая важные механизмы лиганд-рецепторных взаимодействий на ортостатическом сайте связывания (то есть сайт, на котором эндогенные опиоидные лиганды связываются) или аллостерических сайтах (например, натриевый сайт связывания) [7], эти структуры, очевидно, открывают новые возможности для изобретения лекарственных средств, действующих на опиоидные рецепторы. В частности, сравнение между кристаллическими структурами всех четырех рецепторов выявляет общие лиганд-рецепторные взаимодействия, которые могут быть ответственны за молекулярное распознавание классических опиоидных препаратов. Напротив, различные лиганд-рецепторные взаимодействия, которые в основном расположены на внеклеточной стороне рецептора, могут быть ответственны за специфичность лигандов для данного подтипа рецептора.

Дополнительные важные механизмы связывания и сигнализации опиоидных рецепторов были обеспечены сверхвысокой разрешающей способностью кристаллической структуры  $\delta$ -рецептора [13], данные о которой лишь недавно появились в литературе. В частности, эта структура выявила наличие аллостерического связывающего сайта, занятого натрием, который был предложен в качестве аллостерического модулятора опиоидных рецепторов в течение довольно продолжительного времени, а недавно был обнаружен в кристаллических структурах сверхвысокого разрешения других рецепторов [9]. Хотя детальное знание кристаллических структур опиоидных рецепторов обеспечивает новое измерение для структурно-ориентированных усилий по открытию лекарств, понимание того, что эти рецепторы являются довольно динамичными системами и что несколько лигандов могут активировать несколько сигнальных путей, добавляет еще один уровень сложности к этой проблеме. В литературе сообщалось о различных случаях так называемой функциональной селективности или смещенного агонизма, главным образом через  $G_i/o$ , для всех основных подтипов опиоидных рецепторов [11]. Селективность в передаче сигналов и функций данных рецепторов может быть достигнута, во-первых, посредством конформационных изменений, индуцируемых лигандами с различной эффективностью; во-вторых, за счет смещения в последующем функциональном результате; в-третьих, аллостерической модуляцией эффективности ортостерических лигандов и, наконец, димеризацией/олигомеризацией опиоидных рецепторов между собой или с другими G-сопряженными рецепторами. Учитывая недавно сообщенные примеры [8], вероятно, разработка смещенных опиоидных лигандов для одного или другого внутриклеточного сигнального пути может обеспечить более эффективный путь к открытию анальгетиков с уменьшенными побочными эффектами.

Понятие функциональной селективности или сигнализации GPCR [26] изменило традиционную двухступенную модель активации рецепторов. Предполагается, что множественные конформации дифференцированно стабилизируются лигандами с различной эффективностью для активации G-зависимых или независимых (например, через  $\beta$ -аррестин) сигнальных путей, что приводит к благоприятным терапевтическим эффектам или, напротив, вызывает ряд побочных последствий. Видимо, это можно отнести и к опиоидным рецепторам [25].

Данные наблюдения побудили проведение дополнительных исследований для выявления функционально селективных лигандов этих рецепторов и для понимания того, какие сигнальные пути регулируют их эффекты. В литературе уже появилось несколько примеров, в которых кристаллические структуры опиоидных рецепторов были успешно использованы для обеспечения ретроспективных моделей связывания известных опиоидных лигандов с их рецепторами [20] или для идентификации новых химических скаффолдов, связывающихся на ортостатическом сайте, с помощью виртуального скрининга. Эти примеры в основном относятся к  $\kappa$ -рецептору, лиганды которого могут играть значительную роль в управлении болью, тревогой, депрессией, стрессом и психотическим поведением. Однако последние данные свидетельствуют о том, что, хотя агонисты  $\kappa$ -рецепторов могут быть использованы как эффективные анальгетики без высокого потенциала развития зависимости, но часто ассоциированная с их действием дисфория является побочным эффектом, который, как предположили, связан с активацией пути  $\beta$ -аррестина [5], что ограничивает их клиническое применение. Таким образом, данные исследований, в которых количественно определяют избирательный агонизм на опиоидных рецепторах [25], отличаются особой актуальностью.

Ограничение поиска новых лигандов опиоидных рецепторов ортостатическим участком может оказаться не лучшей стратегией для достижения селективности препарата из-за давления, с которым сталкиваются ортостатические участки для размещения эндогенных лигандов. Нацеливание аллостерических участков на рецептор, то есть участков, которые топографически отличаются от тех, которые распознают эндогенные лиганды и поэтому менее сохраняются в их аминокислотных последовательностях, представляет собой привлекательную альтернативу для достижения большей селективности. Аллостерические модуляторы GPCRs варьируют от малых органических молекул или пептидов до ионов и липидов [7]. Они могут связываться на внеклеточной стороне рецептора или даже на его внутриклеточной части. Основываясь на положительном, отрицательном или нейтральном эффекте, который они оказывают на аффинность и/или эффективность ортостатического лиганда, аллостерические модуляторы GPCR называются положительными (PAMs), отрицательными (NAMs) или тихими аллостерическими модуляторами (SAMs), соответственно. Последние не оказывают никакого влияния на сродство и эффективность ортостатического лиганда, однако они имеют один и тот же аллостерический связывающий сайт и поэтому могут конкурировать с PAMs или NAMs. Независимо от того, какой эффект индуцируется аллостерическим модулятором, его сила и направление сильно зависят от ортостатического лиганда, который используется для зондирования функции рецептора,

согласно феномену, который был назван в литературе «зондовая зависимость» [7]. Это одна из причин, по которой аллостерические модуляторы являются потенциальными кандидатами для открытия лекарств, наряду с их возможно улучшенной селективностью, сохранением временных и пространственных характеристик эндогенных сигналов, их потенциалом для смещенной сигнализации.

Как и другие GPCR, аллостерические модуляторы опиоидных рецепторов могут быть так же малы, как ионы. Еще в 1970-е гг. было показано, что физиологические концентрации натрия снижают связывание агонистов, но не антагонистов с опиоидными рецепторами [21]. В частности, ионы марганца восстанавливали полное связывание агониста с  $\mu$ -рецептором в присутствии натрия, но не оказывали никакого влияния на связывание антагонистов [21]. Тот факт, что ион марганца действительно связывается с опиоидным рецептором, был впервые однозначно продемонстрирован совсем недавней кристаллографической структурой сверхвысокого разрешения  $\delta$ -рецептора – PDB [11]. В этой структуре обнаружен ион натрия, образующий солевой мостик с сохраненным остатком семейства GPCR D2.50, а также дополнительные полярные взаимодействия с двумя молекулами воды и боковыми цепями рецепторов S3.39 и N3.35. В частности, сайт-направленный мутагенез и функциональные исследования мутантов этих натрий-координирующих остатков показали, что они действуют как «переключатели эффективности» на  $\delta$ -рецептор, поскольку они либо усиливают конститутивную  $\beta$ -аррестин-опосредованную сигнализацию, либо трансформируют классические антагонисты  $\delta$ -рецептора (например, налтриндол) в мощные  $\beta$ -аррестин-зависимые агонисты [12].

Среди химических скаффолдов с диапазоном сигнального смещения *in vitro*, охарактеризованных не так давно, можно выделить несколько агонистов  $\kappa$ -рецепторов. Эти соединения варьируют от эндогенных пептидов, которые являются G-белковыми смещенными рецепторами, до арилцетамидных соединений, которые представляют собой одновременно G-белковые и  $\beta$ -аррестинные смещенные лиганды [28]. Полное понимание конформационных изменений в рецепторе, индуцированных двумя наборами по-разному смещенных лигандов, может быть полезным для определения функциональной избирательности опиоидных рецепторов. Как и другие GPCR, опиоидные рецепторы являются внутренне гибкими молекулами, механистические свойства их кристаллических структур были недавно исследованы с помощью моделирования в субмикросекундных и микросекундных временных масштабах [15]. Эти модели также привлекли внимание к различиям в конформационных свойствах внутриклеточной области рецептора при связывании с агонистами или антагонистами. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы понять, как смещенные агонисты влияют на свойства рецептора, какие конформации они предпочтительно стабилизируют.

Для достижения анальгетического эффекта опиоиды должны пересечь ГЭБ, являющийся селективно проницаемым физическим и биохимическим барьером, способствующим поддержанию ионной гомеостатической среды, необходимой для правильной работы нейронов в ЦНС. Кроме того, ГЭБ играет важную роль в защите от патогенов и токсинов. Способность ГЭБ не пропускать ксенобиотики в ЦНС служит препятствием для доставки фармакологических агентов, в том числе опиоидных анальгетиков, в головной мозг. Анатомически ГЭБ представляет собой барьер, образованный эндотелиальными клетками, окружающими просвет микроциркуляторного русла головного мозга. Соседние эндотелиальные клетки крепятся друг к другу через специфические белки, образуя плотные соединения с высоким трансэндотелиальным электрическим сопротивлением. Эти плотные соединения состоят из комплекса трансмембранных белков и препятствуют парацеллюлярному движению веществ из крови в головной мозг [3]. Адгезивные соединения, устанавливающие клеточную полярность, также связывают эндотелиальные клетки друг с другом и способствуют целостности барьера. Астроциты, окружающие эндотелиальные клетки и перициты, также способствуют поддержанию ГЭБ и регуляции его защитных свойств [1]. Взаимодействие этих типов клеток, известных как нейроваскулярные единицы, является важнейшим регулятором барьерных функций в ответ на физиологические изменения и патологические состояния.

Способность ГЭБ действовать как селективно проницаемый барьер в значительной степени зависит от транспортных белков в эндотелиальных клетках, которые регулируют трансклеточное движение веществ. Некоторые из них весьма специфичны. Часть белков экспортирует соединения из ГЭБ, например, АТФ-связанные кассетные транспортные белки. Из них P-gp, также известный как множественный лекарственно устойчивый белок-1 (Mdr1), играет важную роль в механизме, посредством которого исключаются токсины и ксенобиотики [22]. P-gp представляет особый интерес, поскольку он имеет широкий спектр субстратов, включая опиоиды. По данным литературы, многочисленные другие транспортные белки экспрессируются в эндотелиальных клетках ГЭБ и способствуют его селективным барьерным свойствам [18]. В люминальной мембране P-gp связывается

с лекарственным средством как при его диффузии через мембрану эндотелиальных клеток, так и изнутри эндотелиальных клеток. Он выводит лекарство обратно в кровоток через АТФ-зависимый механизм. Поэтому анализ эффективности опиоидных анальгетиков и их производных частично зависит от способности Р-*gr* исключать их из ЦНС.

Как было сказано, клиницисты сталкиваются с проблемами управления побочными эффектами традиционных опиоидных анальгетиков, такими как зуд, запор, тошнота, рвота и дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Поэтому острый интерес к модели «лигандного смещения» на G-белковых рецепторах был воспринят как предпочтительная стимуляция одного внутриклеточного сигнального пути для получения более селективного, эффективного и лучше переносимого препарата [6].

Известными в настоящее время избирательными агонистами опиоидных  $\mu$ -рецепторов являются олицеридин, геркинорин, которые демонстрируют снижение ряда побочных эффектов при применении опиоидных анальгетиков [17]. Олицеридин – это новый G-белковый лиганд на опиоидном  $\mu$ -рецепторе, который избирательно активирует связывание G-белков, одновременно уменьшая влияние на путь  $\beta$ -аррестина. В отличие от морфина, олицеридин не имеет известных активных метаболитов. Первое исследование олицеридина (исследование фазы I) у здоровых добровольцев, получавших однократные дозы препарата в диапазоне от 0,15 до 7 мг, вводимых внутривенно в течение 1 ч, средний клиренс колебался от 34 до 59,6 л/ч, причем более низкие значения наблюдались при более высоких дозах, что свидетельствует о некоторой степени дозо-линейности. Среднее время полураспада составляло от 1,56 до 2,66 ч [23]. В результате проведенного в 2014 г. рандомизированного исследования в целях определения безопасности, переносимости и степени анальгезии олицеридина с участием здоровых добровольцев с группой плацебо и применением морфина разработчиком препарата (Teva Inc.) было выявлено, что введение 3 и 4,5 мг олицеридина вызывало более высокую пиковую анальгезию с более быстрым началом действия, чем введение 10 мг морфина с аналогичной продолжительностью. Кроме того, побочные эффекты (угнетение дыхания и тошнота) проявлялись менее, чем при приеме морфина [23]. Во второй фазе клинических испытаний олицеридина в 2016 г. оценивали фармакокинетику, фармакодинамику и моделирование дозы для разработки математической модели, основанной на послеоперационном обезболивании. В двух исследованиях второй фазы у пациентов с перенесенными хирургическими вмешательствами, производимыми на твердых и мягких тканях, олицеридин приводил к более раннему снижению интенсивности боли, чем морфин. После абдоминопластики при применении олицеридина был выявлен более низкий процент пациентов с развитием тошноты (41 и 46 % с применением препарата в дозировке 0,1 мг и 0,35 мг, соответственно), чем в группе морфина (72 %;  $p < 0,05$  для обоих сравнений). Эти результаты позволяют предположить, что олицеридин может иметь улучшенную желудочно-кишечную переносимость по сравнению с морфином [27], стимулирующим триггерную хеморецепторную зону рвотного центра.

Важно понять механизм действия олицеридина, чтобы установить различия между опиоидным агонистом, антагонистом, G-белковым смещенным лигандом и  $\beta$ -аррестинным смещенным лигандом. Классический опиоидный агонист не селективно активирует как G-белок, так и  $\beta$ -аррестин-опосредованную сигнализацию. Напротив, традиционный опиоидный антагонист не активирует ни G-протеин, ни  $\beta$ -аррестин-опосредованную сигнализацию. Примечательно, что G-белковый избирательный лиганд способствует сигнализации G-белка без  $\beta$ -аррестина, опосредованной десенсibilизацией, интернализацией или сигнализацией. С другой стороны, смещенный лиганд  $\beta$ -аррестина способствует  $\beta$ -аррестин-опосредованной десенсibilизации, интернализации и сигнализации в отсутствие активации G-белка [16]. Десенсibilизация определяется как прогрессирующее снижение трансдукции сигнала, которое происходит после активации опиоидных рецепторов в зависимости от агониста и сигнального пути. Быстрая десенсibilизация регулируется проводимостью ионного канала, в то время как устойчивая десенсibilизация обусловлена такими ферментами, как аденилатциклаза и митоген-активированные протеинкиназы [2].

В процессе опиоид-опосредованной внутриклеточной сигнализации классические опиоидные агонисты связывают и активируют опиоидные рецепторы. Активация этих рецепторов приводит к диссоциации гетеротримеров G-белка. Субъединица  $G\alpha$  ингибирует аденилатциклазу, что приводит к ингибированию циклического аденозинмонофосфата.  $G\beta\gamma$  (бета-гамма-димер G-белка – плотно связанный гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из двух разных субъединиц – одной  $G\beta$  и одной  $G\gamma$ ) увеличивает поток калия ( $K^+$ ) наружу и уменьшает внутренний поток кальция ( $Ca^{2+}$ ). Этот процесс вызывает угнетение нервной возбудимости и нейромедиаторов, что приводит к анальгезии. Напротив,  $\beta$ -аррестин связывается с фосфорилированным рецептором и приводит к интернализации

опиоидных  $\mu$ -рецепторов, десенсibilизации, развитию толерантности и вызывает ряд побочных эффектов.

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения препарата олицеридин для купирования болевого синдрома. Однако имеются лишь единичные исследования по его применению в качестве эффективного и безопасного анальгетика. Мощный селективный G-белковый агонист  $\mu$ -рецептора, олицеридин показывает повышенную эффективность и продолжительность обезболивания с уменьшенным количеством побочных эффектов, что приводит к лучшему терапевтическому ведению больных.

В настоящее время не выработаны четкие показания, противопоказания к применению олицеридина, недостаточно исследованы его побочные эффекты. Изучение этих вопросов является актуальным и перспективным для поиска новых высокоэффективных и безопасных анальгетиков.

### Список литературы

1. Abbott, N. J. Structure and function of the blood-brain barrier / N. J. Abbott, A. A. K. Patabendige, D. E. M. Dolman, S. R. Yusof, D. J. Begley // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – Vol. 37. – P. 13–25.
2. Allouche, S. Opioid receptor desensitization : mechanisms and its link to tolerance / S. Allouche, F. Noble, N. Marie // *Front Pharmacol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 280–283.
3. Campbell, A. W. The blood-brain barrier / A. W. Campbell // *Altern. Ther.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6–7.
4. Chaves, C. Effect of subchronic intravenous morphine infusion and naloxone-precipitated morphine withdrawal on P-gp and Bcrp at the rat blood-brain barrier / C. Chaves, D. Gomez-Zepeda, S. Auvity, M.-C. Menet, D. Crete, L. Labat, F. Remião, S. Cisternino, X. Declèves // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 105, № 1. – P. 350–358.
5. Chavkin, C. The therapeutic potential of kappa-opioids for treatment of pain and addiction / C. Chavkin // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 369–370.
6. Chen, X. T. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased  $\mu$  opioid receptor ligand, [(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-yl]ethyl}amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain / X. T. Chen, P. Pitis, G. Liu, C. Yuan, D. Gotchev, C. L. Cowan, D. H. Rominger, M. Koblisch, S. M. Dewire, A. L. Crombie, J. D. Violin, D. S. Yamashita // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 8019–8031.
7. Christopoulos, A. Advances in G protein-coupled receptor allosterism : from function to structure / A. Christopoulos // *Molecular pharmacology*. – 2014. – Vol. 86. – P. 463–478.
8. DeWire, S. M. A G protein-biased ligand at the mu-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine / S. M. DeWire, D. S. Yamashita, D. H. Rominger, G. Liu, C. L. Cowan, T. M. Graczyk, X. T. Chen, P. M. Pitis, D. Gotchev, C. Yuan, M. Koblisch, M. W. Lark, J. D. Violin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2013. – Vol. 344. – P. 708–717.
9. Eddy, M. T. Allosteric Coupling of Drug Binding and Intracellular Signaling in the A(2A) Adenosine Receptor / M. T. Eddy, M. Y. Lee, Z. G. Gao, K. L. White, T. Didenko, R. Horst // *Cell*. – 2018. – Vol. 17. – P. 21–22.
10. Fanelli, G. Developments in managing severe chronic pain : role of oxycodone-naloxone extended release / G. Fanelli, A. Fanelli // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 3811–3816.
11. Fenalti, G. Molecular control of delta-opioid receptor signaling / G. Fenalti, P. M. Giguere, V. Katritch, X. P. Huang, A. A. Thompson, V. Cherezov, B. L. Roth, R. C. Stevens // *Nature*. – 2014. – Vol. 506. – P. 191–196.
12. Fenalti, G. A novel approach to quantify G-protein-coupled receptor dimerization equilibrium using bioluminescence resonance energy transfer / G. Fenalti, I. Kufareva, B. Stephens, C. T. Gilliland // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1013. – P. 93–127.
13. Fenalti, G. Structural basis for bifunctional peptide recognition at human delta-opioid receptor / G. Fenalti, N. A. Zatspein, C. Betti, P. Giguere, G. W. Han, A. Ishchenko, V. Cherezov // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 265–268.
14. Ferre, S. G protein-coupled receptor oligomerization revisited : functional and pharmacological perspectives : S. Ferre, V. Casado, L. A. Devi, M. Filizola, R. Jockers, M. J. Lohse, G. Milligan, J. P. Pin, X. Guitart // *Pharmacological reviews*. – 2014. – Vol. 66. – P. 413–434.
15. Fossepre, M. On the Modularity of the Intrinsic Flexibility of the micro Opioid Receptor : A Computational Study / M. Fossepre, L. Leherte, A. Laaksonen, D. P. Vercauteren // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – P. 115–121.
16. Kliewer, A. Emerging paradigms of G protein-coupled receptor dephosphorylation / A. Kliewer, R. K. Reinscheid, S. Schulz // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 38. – P. 621–636.
17. Madariaga-Mazón, A. Mu-Opioid receptor biased ligands : a safer and painless discovery of analgesics? / A. Madariaga-Mazón, A. F. Marmolejo-Valencia, Y. Li, L. Toll, R. A. Houghten, K. Martinez-Mayorga // *Drug. Discov. Today*. – 2017. – Vol. 22. – P. 1719–1729.
18. Mahringer, A. The blood – brain barrier : An Introduction to its structure and function / A. Mahringer, M. Ott, G. Fricker // *The blood brain barrier (BBB)* / Ed .G. Fricker, M. Ott, A. Mahringer. – Heidelberg: Springer, Topics in Medicinal Chemistry, 10. – 2014. – P. 1–20.
19. Manglik, A. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects / A. Manglik, H. Lin, B. K. Shoichet // *Nature*. – 2016. – Vol. 537. – P. 185–190.

20. Martinez-Mayorga, K. Ligand/kappa-opioid receptor interactions : insights from the X-ray crystal structure / K. Martinez-Mayorga, K. G. Byler, A. B. Yongye, M. A. Giulianotti, C. T. Dooley, R. A. Houghten // *European Journal Of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 66. – P. 114–121.
21. Pasternak, G. W. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain / G. W. Pasternak, S. H. Snyder // *Nature*. – 1975. – Vol. 253. – P. 563–565.
22. Schinkel, A. H. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs / A. H. Schinkel, J. J. M. Smit, O. van Tellingen, J. H. Beijnen, E. Wagenaar, L. Deemter, P. Borst // *Cell*. – 1994. – Vol. 77. – P. 491–502.
23. Soergel, D. G. Biased agonism of the  $\mu$ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine : A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers / D. G. Soergel, R. A. Subach, N. Burnham, M. W. Lark, I. E. James, B. M. Sadler, F. Skobieranda, J. D. Violin, L. R. Webster // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 9. – P. 1829–1835.
24. Srivastava, A. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 / A. Srivastava, J. Yano, Y. Hirozane, G. Kefala, F. Gruswitz, G. Snell, W. Lane, A. Ivetac, K. Aertgeerts, J. Nguyen, A. Jennings, K. Okada // *Nature*. – 2014. – Vol. 513. – P. 124–127.
25. Thompson, G. L. Novel GPCR paradigms at the mu-opioid receptor : G. L. Thompson, E. Kelly, A. Christopoulos, M. Canals // *British J. of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 172. – P. 287–296.
26. Violin, J. D. Biased ligands at G-protein-coupled receptors : promise and progress / J. D. Violin, A. L. Crombie, D. G. Soergel, M. W. Lark // *Trends in pharmacological sciences*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 308–316.
27. Viscusi, E. Rapid reduction in pain intensity with oliceridine (TRV130), a novel  $\mu$  receptor G protein pathway selective modulator ( $\mu$ -GPS), vs. morphine : an analysis of two phase 2 randomized clinical trials / E. Viscusi, H. Minkowitz, L. Webster, D. Soergel, D. Burt, R. Subach, F. Skobieranda // *Pain*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 582–583.
28. White, K. L. Identification of novel functionally selective kappa-opioid receptor scaffolds / K. L. White, A. P. Scopton, M. L. Rives, R. V. Bikbulatov, P. R. Polepally, P. J. Brown, T. Kenakin, J. A. Javitch, J. K. Zjawiony, B. L. Roth // *Molecular pharmacology*. – 2014. – Vol. 85. – P. 83–90.

### References

1. Abbott N. J., Patabendige A. A. K., Dolman D. E. M., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 2010, vol. 37, pp. 13–25.
2. Allouche S., Noble F., Marie N. Opioid receptor desensitization: mechanisms and its link to tolerance. *Front Pharmacol.*, 2014, vol. 5, pp. 280–283.
3. Campbell A. W. The blood–brain barrier. *Altern. Ther.*, 2016, vol. 22, pp. 6–7.
4. Chaves C., Gomez-Zepeda D., Auvity S., Menet M.-C., Crete D., Labat L., Remião F., Cisternino S., Declèves X. Effect of subchronic intravenous morphine infusion and naloxone-precipitated morphine withdrawal on P-gp and Bcrp at the rat blood–brain barrier. *J. Pharm. Sci.*, 2015, vol. 105, no. 1, pp. 350–358.
5. Chavkin C. The therapeutic potential of kappa-opioids for treatment of pain and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2011, vol. 36, pp. 369–370.
6. Chen X. T., Pitis P., Liu G., Yuan C., Gotchev D., Cowan C. L., Rominger D. H., Koblisch M., Dewire S. M., Crombie A. L., Violin J. D., Yamashita D. S. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased  $\mu$  opioid receptor ligand, [(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56, pp. 8019–8031.
7. Christopoulos A. Advances in G protein-coupled receptor allostery: from function to structure. *Molecular pharmacology*, 2014, vol. 86, pp. 463–478.
8. DeWire S. M., Yamashita D. S., Rominger D. H., Liu G., Cowan C. L., Graczyk T. M., Chen X. T., Pitis P. M., Gotchev D., Yuan C., Koblisch M., Lark M. W., Violin J. D. A G protein-biased ligand at the mu-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2013, vol. 344, pp. 708–717.
9. Eddy M. T., Lee M. Y., Gao Z. G., White K. L., Didenko T., Horst R. Allosteric Coupling of Drug Binding and Intracellular Signaling in the A(2A) Adenosine Receptor. *Cell*, 2018, vol. 17, pp. 21–22.
10. Fanelli G., Fanelli A. Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone-naloxone extended release. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2015, vol. 9, pp. 3811–3816.
11. Fenalti G., Giguere P. M., Katritch V., Huang X. P., Thompson A. A., Cherezov V., Roth B. L., Stevens R. C. Molecular control of delta-opioid receptor signaling. *Nature*, 2014, vol. 506, pp. 191–196.
12. Fenalti G., Kufareva I., Stephens B., Gilliland C. T. A novel approach to quantify G-protein-coupled receptor dimerization equilibrium using bioluminescence resonance energy transfer. *Methods Mol. Biol.*, 2013, vol. 1013, pp. 93–127.
13. Fenalti G., Zatsopin N. A., Betti C., Giguere P., Han G. W., Ishchenko A., Cherezov V. Structural basis for bifunctional peptide recognition at human delta-opioid receptor. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 265–268.

14. Ferre S., Casado V., Devi L.A., Filizola M., Jockers R., Lohse M. J., Milligan G., Pin J. P., Guitart X. G protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. *Pharmacological reviews*, 2014, vol. 66, pp. 413–434.
15. Fossepre M., Leherter L., Laaksonen A., Vercauteren D. P. On the Modularity of the Intrinsic Flexibility of the micro Opioid Receptor: A Computational Study. *PLoS one*, 2014, vol. 9, pp. 115–121.
16. Kliewer A., Reinscheid R. K., Schulz S. Emerging paradigms of G protein-coupled receptor dephosphorylation. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, pp. 621–636.
17. Madariaga-Mazón A., Marmolejo-Valencia A. F., Li Y., Toll L., Houghten R. A., Martinez-Mayorga K. Mu-Opioid receptor biased ligands: a safer and painless discovery of analgesics? *Drug. Discov. Today*, 2017, vol. 22, pp. 1719–1729.
18. Mahringer A., Ott M., Fricker G. The blood – brain barrier : An Introduction to its structure and function. In: *The blood brain barrier (BBB)*. Ed .G. Fricker, M. Ott, A. Mahringer. Heidelberg: Springer, Topics in Medicinal Chemistry, 10, 2014, pp. 1–20.
19. Manglik A., Lin H., Shoichet B. K. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*, 2016, vol. 537, pp. 185–190.
20. Martinez-Mayorga K., Byler K. G., Yongye A. B., Giulianotti M. A., Dooley C. T., Houghten R. A. Ligand/kappa-opioid receptor interactions: insights from the X-ray crystal structure. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 66, pp. 114–121.
21. Pasternak G. W., Snyder S. H. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. *Nature*, 1975, vol. 253, pp. 563–565.
22. Schinkel A. H., Smit J. J. M., van Tellingen O., Beijnen J. H., Wagenaar E., Deemter L., Borst P. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 1994, vol. 77, pp. 491–502.
23. Soergel D. G., Subach R. A., Burnham N., Lark M. W., James I. E., Sadler B. M., Skobieranda F., Violin J. D., Webster L. R. Biased agonism of the  $\mu$ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Pain*, 2014, vol. 155, no. 9, pp. 1829–1835.
24. Srivastava A., Yano J., Hirozane Y., Kefala G., Gruswitz F., Snell G., Lane W., Ivetac A., Aertgeerts K., Nguyen J., Jennings A., Okada K. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875. *Nature*, 2014, vol. 513, pp. 124–127.
25. Thompson G. L., Kelly E., Christopoulos A., Canals M. Novel GPCR paradigms at the mu-opioid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 172, pp. 287–296.
26. Violin J. D., Crombie A. L., Soergel D. G., Lark M. W. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends in pharmacological sciences*, 2014, vol. 35, no. 7, pp. 308–316.
27. Viscusi E., Minkowitz H., Webster L., Soergel D., Burt D., Subach R., Skobieranda F. Rapid reduction in pain intensity with oliceridine (TRV130), a novel  $\mu$  receptor G protein pathway selective modulator ( $\mu$ -GPS), vs. morphine: an analysis of two phase 2 randomized clinical trials. *Pain*, 2016, vol. 17, no. 4, pp. 582–583.
28. White K. L., Scopton A. P., Rives M. L., Bikbulatov R. V., Polepally P. R., Brown P. J., Kenakin T., Javitch J. A., Zjawiony J. K., Roth B. L. Identification of novel functionally selective kappa-opioid receptor scaffolds. *Molecular pharmacology*, 2014, vol. 85, pp. 83–90.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика  
(медицинские науки)

УДК 616.711.1-53.2-072.7-073.75

DOI 10.17021/2020.15.3.23.32

© О.М. Нажмудинова, Л.А. Гончарова, Л.А. Удочкина,  
А.М. Куркин, А.А. Жидовинов, Н.П. Проватар, 2020

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ**

*Нажмудинова Оксана Магомедшакировна*, врач-рентгенолог, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6; аспирант кафедры нормальной и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: 8-903-347-63-92, e-mail: Nazhmudinova-80@mail.ru.