

Автофармакология на организма. Ендогенни рецепторно-медицирани физиологични и терапевтични системи – част от нея

Д-р Николай Д. Темнялов, г.м.

Катедра по предклинична и клинична фармакология, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

Между целите за написване на настоящата позиция, а не само обзорна и проблемна статия, безспорно, това е да се направи един опит да се обобщи и систематизира известното по обсъжданния въпрос – от фармакологична гледна точка като част от съвременната автофармакология.

Става дума за определени данни от специализираната литература и от собствени публикации досега, отнасящи се до съществуването и разкриването на **ендогенни рецепторно-медицирани физиологични и терапевтични системи**.

Те действат в живия организъм на лабораторни животни и на човека.

Главното изискване е да се прави разлика при спазване на задължителното условие, когато в живия организъм не са приемани лекарства от химико-синтетичен, полу-синтетичен, микробен или минерален произход.

Ако е приемано едно или повече лекарства, по всяка вероятност ендогенните рецепторно-медицирани физиологични и терапевтични системи продължават да действат, но са възможни взаимодействия, които още не са проучени и поставят нови въпроси за доизясняване.

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Най-важната характеристика на ендогенните рецепторно-медицирани физиологични и терапевтични системи е, че те са физиологични по своя произход, функциониране и развитие във времето – от една страна.

От друга страна – те са в същото време и терапевтични, защото защитават и могат едновременно да лекуват организма – още от първите начални и последващи нарушения на нормите на здравето.

Безспорно, това са общоприетото наричаните в световната медицинска книжнина своеобразни собствени лекарства на организма.

Използват се два различни, но равностойни и взаимозаменяеми термина – аутокоид или ендо-

коид. Те са от гръцки произход – гумата аукоид, означаваща лекарство и в комбинация с втора дума, която значи собствено или респективно вътрешно, т.е. изработено от организма – без да е приемано някакво екзогенно средство.

В заключение - тези два термина понастоящем се използват от всички автори равностойно като взаимозаменяеми – според личното предпочитание на автора, респективно авторите, на публикацията.

Още тук – в самото начало, трябва да се подчертае, че науката, която детайлно изучава тези проблеми, обобщено казано, като основен предмет и задачи за проучване, се нарича автофармакология.

ИСТОРИЧЕСКИ АСПЕКТИ

В исторически план може да бъдат обособени два периода на развитие за обсъждания проблем.

През първия период – от края на XIX век до началото на 70-те години на XX век, са формулирани първите мотивирани и реалистични подходи под формата на догадки и прозрения на отделни лекари.

Един от най-убедителните примери в това отношение е с американския лекар А. Т. Still.

В своята автобиография, отпечатана през 1897 година, той изказва следните мисли: „Всички лекарства, необходими за здравето, съществуват в човешката природа“ и „Природата никога не е без необходимите лекарства“.

През този начален период се провежда първият научен симпозиум на тема „Ендокоиди“ от 23 до 26 май 1984 година във Fort Wart, щата Тенеси, САЩ.

В издадения през следващата година 500-страничен том от поредицата „Прогрес в клиничната медицина и биохимичното проучване“, № 162, под редакцията на H. Lal, F. LaBella, J. Lane, още в предговора се подчертава, че „организмът създава най-добрите лекарства“.

В своята уводна статия J. M. Korr детайлно разглежда въпроси от „Историята на медицината и концепцията за ендокоидите от дълбока древност“.

През Втория период – от началото на 70-те години на XX век до наши дни, характерно е, че не просто отделни учени изпреварват своите колеги по света със своите прозрения за собствените лекарства на организма.

Вече почти едновременно и независимо един от друг, при това в отдалечени географски райони на планетата – например Швеция и САЩ, учени със собствени експериментални подходи и тълкуване представят първите оригинални данни пред научния свят.

Най-убедителен пример в това отношение е едновременно откриване на опиоидната ендогенна рецепторно-медирана физиологична и терапевтична система от три групи изследователи през 1973 г.

ПАРАЛЕЛИ МЕЖДУ РЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНА И НЕРЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНА СИСТЕМА

В биологичната и медицинската литература все още не е постигнато единомислие за определянето на понятието рецептор и особено – на лекарствен рецептор.

В широк смисъл на думата, рецепторът е специфично място в клетката, където първично се свързва ендогенно или екзогенно биологично активно химическо вещество (наричано лиганд), преработва се информация и се иницира действие и ефект.

Общоприето е, че всеки невротрансмитер, хормон и подобни или близки до тях ендогенни биологично активни химически съединения – например тъканните хормони, цитокините, свободните нуклеотиди – циклични (цАМФ и цГМФ) и нециклични – АТФ, йоните, и др., имат най-малко един собствен рецептор.

От тук следва изводът, че такава ендогенна физиологична и терапевтична система трябва да се нарича рецепторно-медирана.

Това се доказва при определени изследователски условия – *in vivo* и/или *in vitro* в съответен дозов или концентрационен обхват.

Обаче, ако приемем, че не всяко екзогенно химическо вещество има свой рецептор в организма, а също така това се отнася и за някои ендогенни химически съединения, например междинни или крайни метаболити – в такъв случай се приема, че такава ендогенна система е физиологична и терапевтична нерепеторно-зависима.

ОПИОИДНА РЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНА СИСТЕМА

В последното, 11 издание на Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 2006, в цялата 21 глава, в обем от 30 страници, Gutstein и Akil разглеждат детайлно фармакологията на опиоидите.

Според тях ендогенната опиоидна система е сложна и фина – с голямо разнообразие на ендогенни лиганди (повече от дванадесет), но само с четири главни типа рецептори: μ , κ , δ и ноцицептин (орфанин), наричан още ОРЛ 1, т.е. опиоидно-подобен рецептор, които вече са клонирани.

Понастоящем се счита, че последният рецептор не е опиоиден по своята функция, защото не взаимодейства с класически опиоидни лиганди. Обаче може да се приеме, че е част от опиоидната фамилия – базирано на хомоложния принцип. Счита се, че със стимулирането на този четвърти рецептор се обяснява развитието на толеранс (привикване).

Авторите на тази глава подчертават, че го началото на 70-те години ендогенната опиоидна система е тотално непозната.

Първото физиологично доказателство, посказващо за ендогенна опиоидна система, е демонстрирано от Akil и сътр. през 1972. Те демонстрират, че алгезия чрез електрическа стимулация на определени мозъчни области се премахва с налоксон – специфичен антагонист на опиоидните рецептори за болка.

Фармакологичното доказателство за опиоидни, по-точно опиоидни рецептори, става през 1973 година от следните три групи изследователи:

- С. В. Pert и S. H. Snyder – в нервна тъкан;
- E. J. Simon, J. M. Hiller и I. Edelman – стереоспецифично свързване на мощния наркотичен аналгетик ЗН-еторфин в хомогенат от мозък на плъх;
- L. Terenius – стереоспецифично взаимодействие между наркотични аналгетици и фракция от синаптическа плазмемна мембрана от мозъчна кора на плъх.

Това са първите опити с използване на радиолигандни проучвания за демонстриране на наличието на невротрансмитерни рецептори в мозъка.

През 1975 година Hughes идентифицира първият ендогенен опиоидно-подобен невротрансмитер, наречен енкефалин.

Касае се за първите пентапептиди със запазване на началната сривка от името на първата аминокиселина – мет(ионин)енкефалин (т. е. метенкефалин) и лев(цин)енкефалин (т. е. левенкефалин).

Следва откриването на ендорфините – α , β и γ . Известно е, че с най-голяма аналгетична активност се отличава β -ендорфинът. Хипофизата го съдържа в голямо количество и при стрес бързо навлиза в кръвта.

Доказана е и високата аналгетична активност на динорфините и на ноцицептина.

В заключение трябва да се подчертае, че опиоидите като цяло представляват най-мощната ендогенна антистресова система на организма като цяло.

Друга важна отличителна особеност е, че ендогенните опиоиди не потискат дихателния център (важен недостатък на всички екзогенни морфиноподобни лекарства от природен, полу-синтетичен или синтетичен произход).

Следователно – за първи път стана ясно, че индивидуалните различия за усета за болка са детерминирани от собствената на всеки организъм опиоидна система. Това включва цялата сложна система от ендорфини, енкефалини и динорфини.

С други думи казано – ендогенната опиоидна физиологична система е класически пример за част от автофармакологията на организма.

При нужда тя играе и роля на терапевтична система, премахвайки болката в различна степен.

Ясно е, че при някои индивиди се налага приемането на аналгетични лекарства в допълнение.

Трябва да се подчертае, че ендогенната опиоидна система е рецепторно-зависима, т. е. тя е рецепторно-медирана според съвременната фармакологична терминология.

НЕВРОТРАНСМИТЕРНИ РЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНИ СИСТЕМИ

Общоприето е, че всеки от известните до сега невротрансмитери – адренергични: допамин, норепинефрин (норадреналин) и епинефрин (адреналин); холинергични – ацетилхолин; серотонинергични – серотонин или 5-хидрокситриптамин (5-ХТ); хистаминергични – хистамин; ГАМК-ергични – гама-аминомаслена киселина и глутами, имат най-малко един, т. е. по правило повече от един рецептор.

Изводът е неоспорим, че те са рецепторно-медирани, т. е. рецепторно-зависими системи със сложни физиологични функции и терапевтично значение.

ХОРМОНАЛНИ РЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНИ СИСТЕМИ

Доказано е понастоящем, че не само хормоните от жлезите с вътрешна секреция, но и от много други органи, като мозък, сърце, съдов ендотел, стомах, черва и други органи, притежават способността да образуват хормоно-подобни химически съединения.

Вече са проучени добре и техните специфични рецептори.

Следователно, подобно в известна степен на невромедиаторите в широк смисъл на думата и на невротрансмитерите – в тесен смисъл на думата, трябва да приемем, че те са също физиологични рецепторно-медирани системи с голяма терапевтична значимост.

ДРУГИ РЕЦЕПТОРНО-ЗАВИСИМИ СИСТЕМИ

Безспорно е, че наред с изключително важната функционална роля на невротрансмитерите и хормоните в организма функционират и са част от хомеостазата му още много други ендогенни биологично и физиологично активни съединения.

За тези съединения, каквито са например простагландините (наречани още простаноиди) и подобни на тях, сега се приема, че имат собствени рецептори в живия организъм.

Ясно е, че те са рецепторно-медирани физиологични системи.

ЕНДОГЕННИТЕ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИ РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ КАТО РЕЦЕПТОРНО-МЕДИРАНИ СИСТЕМИ

Според изложеното до тук като принципно авторово становище може да се приеме и да се защитатава аргументирано, макар и накратко в тази позиционна статия, следното.

От откриването на клетъчните протеини – бета-ендорфин 1 през 1990 г. и на бета-ендорфин 2 през 1992 г., досега се приема от специалистите по този проблем, че те имат цитоплазмена локализация.

Техният рецептор е функционална част от бета₁- и бета₂-адренергичните рецептори.

Не се намериха данни да е изолиран и клониран.

Общоприето е, че бета-арестините участват равносходно в крайното фосфорилиране на бета-адренергичните рецептори като ко-фактори на петте специфични бета-адренорецепторни кинази (с различно органно и тъканно разпределение).

Известно е, че в процеса на фосфорилирането на бета-адренорецепторите като основен път на функционално инактивиране – то започва с протеинкиназа А и/или С, но по принцип е недостатъчно изразено и затова се включват допълнително и нефинитивно двата бета-арестина.

Обаче най-нови данни от 2007 г. показват, че бета-арестините са ангажирани в обмяната на диацилглицерола. Това сочи за отношение към бета₃-адренергичните рецептори.

Откриват се нови перспективи за изясняване на ролята и значението на бета-арестините, като ендогенно-рецепторно-медирана система, наречена РЕСБАРА.

Що се отнася до рецепторите за ендогенните неспецифични бета-адренергични рецепторни антагонисти (ЕНБАРА), по всяка вероятност може да се приеме, че мангановите йони и водородният пероксид имат пряко отношение с бета-адренорецепторите, което е разгледано от нас в първите статии за ендогенни бета-адренергични рецепторни антагонисти и в излезлите монографии и обзор.

Обаче по отношение на уреята и на аминокиселината L-таурин на този етап приемаме, че има нужда от още доказателства за тяхното влияние като рецепторно-медирано.

В тази статия обаче не се разглеждат рецепторно-независимите, т. е. рецепторно-немедираните системи, които се отнасят в най-голяма степен за някои от междинните и крайни метаболити в живия организъм на животните и човека.

Книгопис

1. Темнялов Н.Д. Ендогенни бета-адренергични рецепторни антагонисти. Варна, изд. „График“, 2007.
2. Темнялов Н.Д. Уреята – фармакофизиологични, клинични и терапевтични аспекти. Варна, изд. „График“, 2004.
3. Temnyalov N.D. Endogenous urea as an endocoid: Extrarenal and renal focuses (Review). *Auton. Neurosci: Basic and Clin.* 138 (2008) 1-2, 1-8.
4. Gutstein H.B. and Akil H. Opioids. In Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eds. Brinton LL, Lazo JS, Parker KL, Chapter 21, 11 ed, 2006, MiGraw –Hill, New York
5. Westfall TC and Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 2006, 237-296.
6. Nelson CD et al., Targeting of diacylglycerol degradation to M-1 muscarinic receptors by beta-arrestins. *Science* 2007; 315, 663-666.