

значение спазмолитиков, анальгетиков, ацетилсалициловой кислоты, реопирина, витаминов, физиотерапии, трихопола, метранидазола и других средств способствовало затиханию воспалительного процесса; применение антибиотиков и госпитализация не потребовалась. У 11 (0,4%) женщин из-за болевого синдрома внутриматочные средства были удалены и продолжена противоспалительная терапия. У всех 36 женщин наступило выздоровление.

## ВЫВОДЫ

1. Эффективность петли Казанского медико-инструментального завода составляет 97,6%.

2. При внутриматочной контрацепции имеется явный риск возникновения осложнений, процент которых возрастает при недостаточном отборе пациенток в женских консультациях, без достаточного учета противопоказаний.

3. Среди осложнений первое место за-

нимают нарушения менструальной функции (5,8%), второе — воспалительные процессы гениталий (1,3%). Наиболее часто осложнения развиваются у женщин с наличием эндогенных очагов инфекции в анамнезе и при хроническом воспалительном процессе в придатках матки.

4. Динамическое наблюдение в женской консультации за пациентками в первые 3—6 мес после введения им внутриматочных средств позволяет своевременно применять соответствующие методы обследования и лечения, предупреждать дальнейшее прогрессирование патологического процесса и тем самым сохранять их здоровье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В. И., Коробов В. В. //Противозачаточные средства.— Л., Медицина, 1985.

2. Мануилова И. А. //Современные контрацептивные средства.— М., Медицина, 1983.

Поступила 29.03.88.

## ОБЗОРЫ

УДК 577.171.55

### НЕЙРОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ В МЕДИЦИНЕ

*Р. Д. Сейфулла, М. В. Белоус, Е. К. Ким*

Центральный научно-исследовательский институт медико-биологических проблем спорта (и. д. директора — канд. мед. наук А. М. Алавердян), Центральный научно-исследовательский институт неврологии (директор — член-корр. АМН СССР Н. В. Верещагин), Москва

Широкий спектр фармакологической активности, разнообразие биологического действия, эффективность в незначительных концентрациях, отсутствие накопления в организме и низкая токсичность определяют перспективность использования пептидных биорегуляторов в клинической практике. Вместе с тем существующие препятствия в их использовании в практической медицине обусловлены быстротой распада после введения, модуляторным характером действия, зависящим от исходного функционального состояния организма, слабо выраженным эффектом при приеме внутрь, трудностью прохождения гематоэнцефалического барьера [3]. Одним из подходов к решению этих проблем является целенаправленный синтез новых высокоэффективных веществ с селективно-пролонгированным действием, обладающих необходимой стабильностью и специфическим средством к рецепторам наряду с природными пептидами.

Почти для всех регуляторных пептидов известна последовательность аминокислотных остатков, что позволяет синтезировать как эти вещества, так и их структурные аналоги. Успехи современного химического синтеза вплотную приблизили возможность использования пептидных биорегуляторов в качестве лечебных средств нового типа. Необходимой предпосылкой рационального конструирования новых пептидов служит глубокое изучение молекулярных механизмов патологических процессов, нاجдающихся в фармако-

логической коррекции, а также закономерностей взаимосвязи между строением фармакологических агентов и их терапевтическими свойствами. Исследование основных закономерностей связи физико-химических свойств с фармакологической активностью биологически активных соединений представляется весьма актуальным вопросом фармакологической инженерии, направленной на создание новых лекарственных препаратов [21].

Самую многочисленную группу названных препаратов, выпускаемых отечественными и зарубежными фармацевтическими предприятиями, составляют аналоги и антагонисты гипоталамических факторов, которые применяются в терапии и диагностике заболеваний системы крови, неврологии, психиатрии, анестезиологии, акушерстве и гинекологии и при других заболеваниях.

Определенный интерес вызывает наличие у нейропептидов «оставленных» эффектов. Большинство нейропептидов вводят прерывисто в небольших дозах, так как при этом их действие несет физиологический характер [26]. При таком режиме введения достигается феномен селективного и длительного действий. Мы полагаем, что нейропептиды можно использовать в качестве препаратов первичной профилактики патогенетического воздействия и адаптогенного типа действия.

Фармакологические эффекты регуляторных пептидов во многом зависят от молекулярной массы, определяющей структурную комплемен-

## Химическая структура и фармакологические свойства некоторых регуляторных пептидов

Пептиды	Химическая структура	Классификация	Основные фармакологические свойства
Тиролиберин (1—3)	Глу-Глис-Про	трипептид	психотропное действие
Меланостатин (1—3)	Про-Лей-Гли	трипептид	центральное действие
Тафтсин (1—4)	Трп-Лиз-Про-Арг	тетрапептид	иммуномодулирующее действие, центральное действие
Энкефалины (1—5)	Тир-Гли-Гли-Фен-Мет/Лей	пентапептиды	опиоидная активность, нейромодулирующее действие
Казоморфин (1—7)	Тир-Про-Фен-Про-Гли-Про-Иле гептапептид		опиоидная активность, регуляция функций пищеварительного тракта
Холецистокинин (1—8)	Асп-Тир-(HSO <sub>3</sub> )-Мет-Гли-Трп-Мет-Фен-Асп	линейный октапептид	регуляция функций пищеварительного тракта
Ангиотензин (1—8)	Асп-Асн-Арг-Вал-Тир-Иле/Вал Фен-Про-Гис	линейный октапептид	повышение артериального давления, антидиуретическое действие
Брадикинин (1—9)	Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про Арг-Фен	линейный nonapeptid	миотропное действие, снижение артериального давления, повышение сосудистой проницаемости
Вазопрессин (1—9)	Цис-Тир-Фен-Гли-Асн-Цис-Про [S] [S] Арг-Гли	циклический nonapeptid	вазопрессорное действие, регуляция водно-солевого обмена
Окситоцин (1—9)	Цис-Тир-Иле-Гли-Асн-Цис-Про [S] [S] Лей-Гли	циклический nonapeptid	миотропное действие
Соматостатин (1—14)	Цис-Сер-Тре-Фен-Тре-Лиз-Тре-Фен-Ала-Гли-Цис-Лиз- [S] [S] Асн-Фэн	циклический tetradecapeptid	гормональное действие

тарность к их рецепторам. Группа регуляторных пептидов чрезвычайно многочисленна, поэтому мы сочли необходимым рассмотреть предпосылки к применению и результаты клинического использования ее основных представителей и их активных аналогов в зависимости от молекулярной массы (см. табл.).

Тиролиберин, или тиреотропин-рилизинг-фактор, относится к группе гипоталамических либеринов. Его синтез осуществляется невронами, расположеннымными не только в гипоталамусе, но и в других отделах ЦНС [4]. Основное действие тиролиберина заключается в регуляции синтеза и секреции гормонов гипофиза-тиреотропина, пролактина и АКТГ. Для реализации его эффектов необходима целостность трехчленной структуры. Более активные аналоги могут быть получены путем модификации структуры в положении 2 за счет метилирования гистидина.

В настоящее время большой интерес вызывает возможность применения тиролиберина в качестве средства для диагностики и лечения некоторых психических заболеваний. Так, установлено, что лечение шизофrenии тиролиберином в сочетании с нейролептиками дает длительный терапевтический эффект при его суточной дозе 0,5—50 мг внутрь или 10—100 мкг внутримышечно/внутривенно [13, 33]. При депрессивных состояниях внутривенная инъекция препарата в дозах от 200 до 800 мкг способствует улучшению настроения

и снятию эксплозивного состояния. Изучается его влияние на секрецию пролактина у больных кистозной мастопатией [24]. Свойство тиролиберина способствовать высвобождению пролактина служит основой для создания препаратов, стимулирующих лактацию и обладающих контрацептивными свойствами. Предполагаемые клинические перспективы аналогов гормона связаны с их стимулирующим действием на желудочно-кишечный тракт, имеющим важное значение в борьбе с постоперационной паралитической непроходимостью [13]. Проба с препаратом все шире применяется в эндокринологии, особенно в оценке функционального состояния щитовидной железы [41]. Установлено, что при первичном гипотиреозе уровень тиреотропина в ответ на введение тиролиберина увеличивается в большей степени и на более длительное время, чем у здоровых [10]. Большой интерес представляют использование этой пробы для лечения тиреотоксикоза [8, 41], а также определение значимости теста для диагностики тиреоидного рака [10]. Проба в качестве стимулирующего теста ставится при оценке состояния соматотропной, пролактотропной и тиреотропной функций гипофиза у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с диабетическими микроangiопатиями и без них [9]. При изучении влияния тиролиберина на уровень глюкагона в плазме у человека было установлено, что однократная внутривенная инъекция 400 мкг тиролиберина не влияет на индуцированное инсулиновой гипогликемией повы-

шение концентрации глюкагона [46]. Трипептид увеличивает уровень пролактина в сыворотке крови у здоровых, не влияя на секрецию соматотропина. У больных, страдающих акромегалией, ти-ролиберин способствует дальнейшему повышению содержания соматотропного гормона, что оправдывает его применение в диагностике данного заболевания [4].

Получены положительные данные о стимулирующем влиянии устойчивых к ферментной деградации производных гормона в физиологических дозировках на физическую работоспособность в эксперименте, что может иметь важное значение в связи с острой потребностью в создании фармакологических средств коррекции процессов утомления с метаболическим типом действия [27].

**Меланостатин**, или **МИФ**, является С-концевым фрагментом молекулы окситоцина, состоящим из 3 аминокислотных остатков. Обнадеживающие результаты клинических испытаний получены при использовании **МИФ** в качестве единственного агента при антипаркинсонической терапии. Внутривенное его введение (200 мкг) у больных болезнью Паркинсона улучшает настроение и мышление, а также приводит к ослаблению основной симптоматики: ригидности, трепора, акинезии. Применение **МИФ** позволяет снять побочные экстрапирамидные эффекты L-ДОФА и уменьшить его дозировки [36]. Как и другие нейропептиды, **МИФ** эффективнее в малых дозах (75 мг в день), чем в более высоких.

С целью пролонгации антипаркинсонического действия синтезирован ряд аналогов **МИФ**, среди которых высокую активность по влиянию на обмен катехоламинов в мозге и способность ингибировать окситетропиновый трепор проявлял аналог, содержащий остаток 2-оксимизадолидин-1-карбоновой кислоты, пригодный для приема внутрь [18]. **МИФ** оказывает ингибирующее влияние на патологическую продукцию АКТГ у больных с синдромом Кушинга и при адисоновой болезни [29].

Клинические перспективы аналогов **МИФ** связаны с их наркотоноподобными свойствами, выражающимися в антагонизме к эффектам опиатов. Однако сведения о механизмах действия **МИФ** еще крайне недостаточны и нуждаются в дальнейшем дополнении.

**Тетрапептид тафтсин** (**ТС**) представляет собой фрагмент из  $\text{CH}_2$  домена тяжелой цепи иммуноглобулинов G. В организме **ТС** повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, усиливает миграцию макрофагов и стимулирует их иммуногенную активность. Продолжающееся изучение **ТС** объясняется тем, что пептидные связи его молекулы (лиз-про, арг-про) устойчивы к действию фермента трипсина. Это немаловажно для сохранения структурной целостности молекулы пептида при приеме внутрь [7]. Биологическое тестирование в ряду аналогов **ТС** показало, что пептиды, содержащие в своем составе две основные аминокислоты с одной или двумя молекулами пролина, лишены антигенной активности. Удлинение пептидной цепи **ТС** в любую сторону приводит к образованию ингибиторов фагоцитоза [16]. Моделирующее действие в отношении катехоламинергических процессов у **ТС** и его высококоактивного аналога ригина, особенно их оптимизирующее действие в стрессовых ситуациях, а также целый ряд их нейроактивных свойств являются основанием для целенаправленного изыскания психотропных средств в ряду фрагментов иммуноглобулина [13].

Перспектива возможного применения **ТС** и его аналогов связана с их активностью при пероральном применении, отсутствием токсичности в достаточно больших дозах и положительным эффектом при комбинированном использовании с отдельными видами лекарственных препаратов. Активация тканевого дыхания, стимуляция неспецифического иммунитета и влияние на поведение у производных **ТС** дают возможность рассматривать эти вещества как потенциальные стимуляторы ЦНС адаптогенного типа действия, использование которых может быть полезно для лечения психических заболеваний.

Природные энкефалины (**ЭНК**) содержат пять остатков аминокислот и структурно отличаются только С-терминальной аминокислотой. Отбор синтетических аналогов **ЭНК**, как правило, ведется в направлении повышения устойчивости производных к ферментативному расщеплению или по пути изучения выраженности их селективного действия на отдельные функции организма. Учитывается, естественно, и то, что аналоги должны проявлять опиатный симптомокомплекс и обладать хорошей биодоступностью. Обсуждаются пути модификации структуры **ЭНК** для создания селективных агонистов и антагонистов высвобождения гипофизарных гормонов [17]. Широко используется в качестве селективного агониста мю-рецепторов соединение FK 33842, которое при парентеральном введении и применении внутрь по анальгетической активности превосходит морфин [16].

До настоящего времени ведутся работы в направлении стабилизации биологически активной конформации **ЭНК** и повышения их устойчивости к ферментативной деградации путем циклизации структуры. Выявлено, что эффективным средством предупреждения и снижения скорости биодеградации может быть также лимонная кислота [28]. Еще одна возможность увеличения времени действия производных **ЭНК** может заключаться в удлинении остоя молекулы на один или два аминокислотных остатка. Разрешенный к клиническому применению гексапептидный опиоид даларагин является эффективным средством лечения язвенной болезни и по своей активности не уступает лучшим современным противоязвенным лекарственным препаратам. Его внутримышечное введение в дозе 1 мг (10–15 мкг/кг дважды в день) курсом 2–4 нед у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки значительно ускоряет процесс заживления язв [23]. Обнадеживают результаты, свидетельствующие о стимуляции даларагином reparативной регенерации периферических нервных образований в условиях их повреждения [11], об отчетливом корректирующем действии препарата на патологические звенья вербальных процессов у больных алкоголизмом [6] и сокращении под его влиянием сроков заживания экспериментального инфаркта миокарда [2].

С уверенностью можно считать, что современные успехи в синтезе пептидов по-прежнему открывают широкие возможности целенаправленного поиска высококоактивных соединений с избирательным типом действия среди производных **ЭНК** с теоретически обоснованным их использованием в терапевтических целях.

**Казоморфин** (**КМ**), входящий в группу пептидов, выделенных из пищевых продуктов и именуемых экзорфинами, образуется в кишечнике при переваривании молока или пшеничной клейковины. **КМ** представляет собой гептапептид со струк-

турой, которая считается уникальной в семействе опиоидных пептидов, так как в ней отсутствуют важные для опиоидной активности гли<sup>3</sup> и фен<sup>4</sup>, но сохранен важнейший аминокислотный остаток тирозина. Наличие двух остатков пролина обеспечивает устойчивость пептида к действию протеолитических ферментов, включая трипсин, химотрипсин и проназу.

Существует мнение, что пептиды, будучи производными белков пищи, могут принимать участие в регуляции функций желудочно-кишечного тракта, проявляя опиатную активность, и выступая в качестве пептидов-предшественников [29], что может иметь несомненное значение не только для теоретических исследований, но, в частности, и для гастроэнтерологии.

Свойствами полной молекулы холецистокинина (ХК), состоящей из 33 аминокислотных остатков, обладает его С-концевой октапептидный фрагмент, образующийся при расщеплении связи арг<sup>15</sup>-асп<sup>26</sup> и названный ХК-8. Из многочисленных физиологических эффектов ХК наиболее важными представляются его влияние на секрецию гастро-интестинальных ферментов и действие на клеточные элементы гладкой мускулатуры органов пищеварительного тракта. Наименьшим структурным элементом, сохраняющим основные эффекты всего гормона, является С-концевой гептапептид.

Функциональная роль ХК-8 связана с его влиянием на высвобождение гормона роста и ингибцию соматостатина [13]. Для проявления специфической биологической активности важно присутствие во фрагментах ХК сульфатированного остатка тирозина. Несульфатированные фрагменты могут связываться с рецепторами к эндогенному ХК, но теряют способность вызывать последующее действие. Сегменты молекулы вида ХК-4 и ХК-5, если они находятся в несульфатированной форме, препятствуют взаимодействию с рецепторами самого ХК и выступают как его конкурентные антагонисты. Способностью участвовать в гуморальной регуляции секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта обладает С-концевой дипептид.

Сульфатированные формы отдельных фрагментов ХК типа HSO<sub>3</sub>-тир-мет или HSO<sub>3</sub>-тир-мет-гли могут оказывать влияние на содержание мноаминов в мозге, что предположительно определяет механизм еще невыясненной модуляторной роли ХК в нервной системе. Необходимость исследования ХК как нейромодулятора подтверждает факт не так давно установленного сходства его С-терминального гептапептида и эндогенного пептида опиоидной природы, выделенного из надпочечников, и обнаружения у ХК-8 антишизофренической активности [22].

В целях получения эффективных антагонистов ХК одним из возможных направлений является включение отдельных С-концевых фрагментов в структуру проглумида [35]. Мощные антагонисты ХК могут быть получены посредством введения апилинной группировки в положение 30 молекулы природного пептида или некоторыми другими модификациями остатка тир<sup>30</sup>.

Дальнейшее изучение ХК и его производных, несомненно, представляет большой интерес не только в теоретическом плане, но также и с целью разработки новых средств коррекции патогенетических механизмов ожирения и желчнокаменной болезни. В связи с наличием у ХК выраженных центральных нейротропных свойств на базе его структурных аналогов возможно создание не-

опиатных анальгетиков, седативных и противосудорожных средств.

Октапептид аngiotensin (АТ) в организме образуется из  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции белка в двухстадийном процессе. АТ является одним из наиболее мощных природных прессорных агентов и принимает участие в регуляции водного и солевого гомеостаза. На гладкую мускулатуру сосудов АТ действует непосредственно или путем влияния на метаболизм катехоламинов, ацетилхолина и простагландинов.

Ключевую роль для проявления биологической активности в молекуле АТ играет остаток фен<sup>8</sup> [14].

Исследованиями последних лет продемонстрировано, что конформационно ограниченные циклические аналоги АТ не проявляют выраженной активности, хотя некоторые из них обладают способностью снижать артериальное давление и повышать секрецию гистамина [1]. Из синтезированных производных наибольший интерес представляют в основном аза-аналоги, которые получают путем замены одного из аминокислотных остатков молекулы на азот-аминокислоту с эквивалентной боковой целью.

Моделирующее действие АТ и его аналогов на дофаминергические процессы в мозге служит основанием к объяснению их нейротропных свойств. Благодаря анальгетическому влиянию и способности АТ потенцировать эффекты опиатов его можно использовать как обезболивающий и антистрессорный агент [42].

Конкурентные антагонисты АТ могут быть получены путем замены фенилаланина алифатическими аминокислотами. Наименьшим фрагментом молекулы, сохраняющимrudиментарную и специфическую активность природного гормона, является средний тетрапептид вал-тир-вал/иле-гис [16], ответственный за связь с рецепторами. Модификация этого тетрапептида приводит к изменению фармакологических свойств АТ, что следует учитывать при создании препаратов на его основе.

Относящийся к классу кининов (пахининов) нонапептид брадикинин (БК) имеется еще и гипотензивным пептидом. Он увеличивает просвет малых сосудов, повышает скорость регионарного кровотока и проницаемость капилляров. БК известен также как непосредственный участник аллергических реакций немедленного типа и регулятор процессов воспаления.

На клеточных элементах гладкой мускулатуры БК оказывает не только прямое действие, но и посредством влияния на высвобождение катехоламинов и простагландинов. В природе существует 14 аналогов БК. Из синтетических аналогов за-служивают внимания его циклические производные. Показано, что циклоаналоги БК по продолжительности прессорного действия значительно превосходят нативный вазоактивный пептид, проявляя селективную и пролонгированную депрессорную активность. В отличие от БК, нейрохимический механизм действия этих аналогов определяется ускоренным оборотом дофамина [16].

Синтезированные аналоги БК, содержащие дегидрофенилаланин, по способности снижать артериальное давление при внутривенном и внутриартериальном введении проявляют активность, которая в 2–20 раз выше, чем у БК. Эффективные антагонисты БК могут быть получены путем замены пролина<sup>7</sup> на его энантиомер, включением окси-пролина в положение 2 или 3, удлинением за счет добавления дипептида лизлиз или остатка аргинина. Подобные соединения являются конкурентны-

ми специфическими антагонистами БК [43]. Можно считать справедливым общепринятое мнение, что сердечно-сосудистые реакции БК найдут широкое применение в медицине только в результате создания его эффективных аналогов более пролонгированного действия.

Общая особенность вазопрессина (ВП) и окситоцина (ОТ) обусловлена наличием шести-компонентного цикла в девятичленной пептидной цепи, образующегося остатками цистеина, которые связаны дисульфидными мостиками. Данные препараты наделены следующими характерными свойствами: они влияют на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов и в связи с этим изменяют кровяное давление; 2) сокращают гладкую мускулатуру матки и миоэпителиальные клетки молочных желез; 3) оказывают антидиуретическое действие и регулируют водно-солевой гомеостаз [31].

Накоплен большой опыт применения ВП и ОТ как гормонов [5]. Указывается на вовлечение в пептидергическую систему на фоне их введения посторонних метаболитов, что соответствует представлениям о механизмах действия нейрогормонов на периферии [20]. Немаловажным представляется изучение ВП и ОТ в надпочечниках новорожденных. Считают, что ВП и ОТ не являются регуляторами активности гипофиза и надпочечников у здоровых людей, так как при его добавлении к супензии клеток, полученных из биоптатов желтого тела у женщин в лютеиновой фазе менструального цикла, не выявлено влияния на базальную секрецию прогестерона [40].

ВП используется для диагностики несахарного диабета. Эффективными и малотоксичными средствами для лечения центральной формы несахарного диабета являются синтетические аналоги ВП. 1-дезамино-8-агригин-ВП (десмопрессин), применяемый в СССР под названием адиурекрина, показал положительные результаты у больных с центральной формой несахарного диабета различного генеза. Его эффективность обусловлена высокой устойчивостью к ферментной деградации и возможностью использования при различных способах введения, а также дозозависимой продолжительностью действия. Предотвращение полиурии и гипостенурии, высокая активность на протяжении всего курса лечения, возможность симптоматического лечения энуреза адиурекрином убедительно продемонстрированы работами многих авторов. Адиурекрин может быть использован для лечения кризов серповидно-клеточной анемии, задержания мочи, никтурии при внутривенном, подкожном и интраназальном путях его введения [40].

Имеются сообщения о преимущественном влиянии ВП, ОТ и их производных на смысловую память и процессы внимания, что проявляется в улучшении показателей симптоматики при рефлекторной терапии алкоголизма [15]. В условиях курсового лечения алкоголизма интраназальное введение ОТ (10—15 МЕ) и ВП (15—20 мкг) оказывает выраженное влияние на психопатологические, неврологические и эндокринные составляющие абstinентного симптомокомплекса [25, 27].

В настоящее время получен значительный материал по клиническому применению ВП и его аналогов при лечении различных психических состояний, нарушений памяти, слабоумия и шизофrenии. Имеются наблюдения о благоприятном их действии при старческом церебральном склерозе.

Несомненный интерес представляют аналоги ВП с пролонгированным действием, так называемые гормоногены, содержащие на N-конце пептидной цепи дополнительные аминокислотные остатки, в частности триглицил-[8-лизин]-ВП (глипрессин) [19]. Анестезирующие средства нередко сочетают с орнипрессином [8-орнитин]-ВП, который в дозах 1—5 МЕ на 10—30 мл анестезирующего агента увеличивает его действие в несколько раз. В условиях общей анестезии использование высоких концентраций этого препарата является альтернативой к применению адреналина и оказывает эффективное гемостатическое действие.

Некоторые успехи достигнуты в создании вазопрессорных средств противощокового действия. Внутримышечные инъекции ВП в дозах 5—10 МЕ эффективны при лечении послеоперационной атонии и паралитической непроходимости кишечника.

В качестве натрийуретического средства применяется накартоцин, представляющий собой дезаминовый аналог [2-(п-этилфенилаланин), бикарба]-ОТ [34].

В акушерской и гинекологической практике показана симптоматическая терапия ОТ или его высокоактивным селективно действующим аналогом дезамино-ОТ при слабости родовой деятельности и лечении дисфункциональных маточных кровотечений. Как правило, ОТ вводят в течение всего родового акта внутривенно капельным способом в дозе 5 МЕ. Высокие дозировки обоих препаратов (для ОТ — 50—500 МЕ, для дезамино-ОТ — 25—250 МЕ) дают положительный эффект при лечении импотенции у мужчин [13].

Гипоталамический гормон соматостатин (СТ) представляет собой циклический тетрадекапептид. СТ оказывает ингибирующее действие на секрецию гормона роста и пролактина в гипофизе [44], инсулина и глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы, подавляет выделение некоторых гастроинтестинальных гормонов [4].

В работах, проводившихся с целью повышения метаболической устойчивости аналогов СТ, продемонстрирована действенность циклов с укороченной целью. На примере изучения СТ подтверждена общая закономерность, характерная для синтеза большинства известных пептидов: ограничение конформационной свободы соединений может быть достигнуто путем циклизации, что способствует улучшению рецепторной селективности и росту устойчивости к инактивирующему действию ферментов [38, 39].

Отмечено, что у циклических гептапептидных аналогов СТ может быть повышена биодоступность и увеличен период полувыведения путем незначительного изменения их структуры. Установлено, что синтезированный шестиличленный аналог СТ 008 проявляет в 25 раз большую активность, чем СТ, в отношении подавления секреции соматотропина, и в 5 раз превышает его ингибирующее влияние на выделение инсулина и глюкагона.

Получен и продолжает изучаться конформационно стабильный, эффективный долгодействующий октапептидный аналог СТ 201-995, названный сандостатином, который находит применение для длительного лечения акромегалии [30]. Его подкожное введение больным (50 мкг) вызывает пролонгированное ингибирующее действие на секрецию соматотропина. По предварительным результатам лечения с помощью сандостатина заболеваний желудочно-кишечного тракта (кровотече-

ния, диарея, панкреатит, эндокринные опухоли поджелудочной железы), поражений ЦНС и злокачественных новообразований данный аналог более перспективен для клинического использования, чем сам СТ, так как лишен некоторых его нежелательных эффектов [37].

Максимальное ингибирующее действие СТ на секрецию инсулина наблюдается в дозе 250 мкг, а на секрецию глюкагона — при инфузии 750 мкг. Это свидетельствует о большей чувствительности к СТ  $\beta$ -клеток, чем  $\alpha$ -клеток, что, по всей вероятности, может служить диагностическим тестом у больных, страдающих сахарным диабетом [45], а также является рекомендацией к назначению СТ для предоперационного лечения больных с инсулином [47].

На фоне СТ тормозится кислая секреция желудка вследствие влияния пептида на париетальные клетки органа [12]. Недавно предложены новый способ применения СТ и его лекарственная форма: инъекции (250 мкг) и инфузии (от 10 до 50 мкг) в качестве анальгезирующего средства. Инъекции осуществляются в спинномозговой канал или в желудочки мозга при сильных послеоперационных болях у онкологических больных в терминальной стадии болезни [32].

Следует отметить, что экспериментальное и клиническое изучение регуляторных пептидов открывает перспективные направления в стратегии синтеза агонистов и антагонистов эндогенных соединений, а также углубляет существующие представления о механизмах их действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А., Мышильская Н. В. //Биоорганическая химия.— 1986.— № 8.— С. 1118—1120.
2. Афонская Н. И., Ильинский О. Б., Кондаленко В. Ф. //Бюлл. эксп. биол.— 1986.— № 12.— С. 754—757.
3. Ашмарин И. П., Каменская М. А. //Физиол. чел. и жив.— 1988.— Т. 34.— С. 30—64.
4. Балаболкин М. //Клин. мед.— 1987.— № 3.— С. 17—23.
5. Бахарев В. Д., Тихомиров С. М., Ложкина Т. К. //Пробл. эндокринол.— 1984.— № 2.— С. 37—41.
6. Белкин А. И., Московичюте Л. И., Беляева В. В. и др. //Пробл. эндокринол.— 1986.— № 5.— С. 41—45.
7. Вальдман А. В. //В кн.: Достижения современной нейрофармакологии.— Л., 1982.
8. Галкин Р. А., Попов А. Ю. //Пробл. эндокринол.— 1988.— № 1.— С. 16—18.
9. Голикова А. А., Перелагина А. А. //Пробл. эндокринол.— 1987.— № 6.— С. 16—20.
10. Иванов П. К., Казеев К. Н., Каретников Ю. П. //Пробл. эндокринол.— 1984.— № 5.— С. 33—34.
11. Ильинский О. Б., Спевак С. Е., Каргина-Терентьева Р. А. и др. //Пат. физиол.— 1986.— № 5.— С. 40—42.
12. Климов П. К. //Клин. мед.— 1987.— № 3.— С. 3—11.
13. Клуша В. Е. //Пептиды — регуляторы функции мозга.— Рига, Зинагне, 1984.
14. Леонова В. И., Цейтн В. М., Галактионов С. Г. и др. //Конформации и функции биологических молекул.— Рига, Зинагне, 1984.
15. Морозов Г. В., Иванецкий А. М. //Вопр. мед. химии.— 1984.— № 3.— С. 63—68.
16. Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. //Конформации пептидных биорегуляторов.— М., Медицина, 1983.
17. Олейник В. А., Халангот Н. Д. //Врач. дело.— 1985.— № 5.— С. 80—86.
18. Папсуевич О. С., Чипенс Г. И., Михайлова С. В. //Нейрогипофизарные гормоны.— Рига, Зинагне, 1986.
19. Папсуевич О. С., Бахарев В. Д., Чипенс Г. И. //Физиол. журн.— 1987.— № 1.— С. 26—31.
20. Расулов М. М. //Пробл. эндокринол.— 1984.— № 4.— С. 46—49.
21. Сейфулла Р. Д., Сергеев П. В. //Биохимическая фармакология.— М., Высшая школа, 1982.
22. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. //Лиганды описаных рецепторов.— М., Наука, 1983.
23. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. и др. //Тер. арх.— 1987.— № 2.— С. 44—46.
24. Стуруса Н. Т. //Пробл. эндокринол.— 1983.— № 5.— С. 21—24.
25. Тихомиров С. М., Бахарев В. Д. //Перспективы клинического применения препаратов пептидной природы.— М., 2 МОЛГМИ им. Пирогова, 1987.
26. Чазов Е. И. //Вопр. мед. химии.— 1984.— № 3.— С. 45—47.
27. Шапиро Ю. Г. //Казанский мед. ж.— 1988.— № 3.— С. 199—200.
28. Alogo V. J., Mousa S. A., Loon G. R. //Life Sci.— 1986.— Vol. 1.— P. 21—28.
29. Althoff P. H., Rosak C., Heitman A. et al. //Acta Endocrinol.— 1980.— Vol. 94.— P. 51—52.
30. Bauer W., Briner U., Doetner W., Heller R. //Life Sci.— 1982.— Vol. 31.— P. 1133—1140.
31. Beylot M., Chayvaille J. A., Rion Z. R. et al. //Metabolism.— 1987.— Vol. 33.— P. 988—993.
32. Chribasik J. //DE 3439716 A1 FDg.— 1986.
33. Hichens M., Leen A. //Drug. Metab. Rev.— 1983.— Vol. 14.— P. 77—98.
34. Hrbas P., Skopkova J., Zicha J. et al. //Endocrinol. Experimentalis.— 1984.— Vol. 18.— P. 117—124.
35. Kimura I., Kondoh T., Kimura M. //Europ. J. Pharmacol.— 1987.— Vol. 134.— P. 181—187.
36. Krejci I., Schuh J., Volcher M. et al. //Activitas Nervosa Superior.— 1984.— Vol. 26.— P. 11—12.
37. Lambezts S. W. G., Oosterom R., Neufeld M. //J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1985.— Vol. 60.— P. 1161—1165.
38. Nutt R. F., Golton C. D., Veber D. F. //Klin. Wochenschr.— 1986.— Vol. 64.— P. 71—73.
39. Press J., Bauer W., Briner V. et al. //Scand. J. Gastroenterol.— 1986.— Vol. 21.— P. 54—64.
40. Richardson D. W., Robinson A. G. //Ann. Intern. Med.— 1985.— Vol. 103.— P. 228—239.
41. Rojdmark S. //Hormone metabol. Res.— 1986.— Vol. 18.— P. 407—410.
42. Shimamura M., Kawamuki K., Hazato T. //J. Neurochem., 1987.— Vol. 49.— P. 536—540.
43. Stewart J. M., Vavrek R. J. //Protidlers Biol. Fluids. Proc. 34-th Colloq.— Oxford.— 1986.
44. Uberti E. C., Trasforini Y., Salvadori S. et al. //Acta Endocrinol.— 1987.— Vol. 108.— P. 20—25.
45. Ucciali Z., Yhirlanda Y., Cotroneo P. et al.

al.// Acta Endocrinol.— 1986.— Vol. 113.— P. 468—470.

46. Usman A., Istanbullu S.//Hormone Metabol. Res.— 1986.— Vol. 18.— P. 256—259.

47. Verschoor Z., Uitterlinden R., Lambergs S. W. G. et al.//Clin. Endocrinol.— 1986.— Vol. 25.— P. 555—560.

Поступила 04.07.88.

УДК 617.55—089.8

## ОПЕРАЦИОННЫЙ РИСК В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Ш. Х. Ганцев

Кафедра хирургических болезней № 2 (зав.— проф. В. Г. Сахаутдинов) Башкирского медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ

Для суждения о мере опасности операции существует понятие «операционный риск». Изменения, возникающие в организме под действием операционной травмы, определяются, с одной стороны, травматичностью операции, а с другой — надежностью систем регулирования гомеостаза. Травматичность — это многообразие механических, химических и других воздействий на организм оперируемого, которые прямо пропорциональны длительности хирургических вмешательств, его масштабам и зонам воздействия. Надежность же систем регуляции гомеостаза складывается из большого числа показателей, причем неоднородных, и привести их к общему знаменателю практически невозможно.

На основании многолетнего изучения и составления дооперационного состояния больного, характера вмешательства и течения послеоперационного периода у 4253 больных, перенесших разнообразные, преимущественно абдоминальные операции, а также с учетом данных литературы, Н. Н. Малиновский и соавт. [4] разработали и практически апробировали пять степеней операционного риска: I — незначительная, II — умеренная, III — относительно умеренная, IV — значительная, V — чрезвычайная степень риска. С повышением операционного риска статистически достоверно возрастает частота послеоперационных осложнений и изменяется их характер. При II степени риска осложнения развивались у 4,1% больных, при III — у 19%, при IV — у 37,5%, при V — у 74,5%. Летальность при V степени операционного риска достигла 23%.

В своей практической деятельности мы используем схему Н. Н. Малиновского и соавт. [4]. Она несложна, хотя и связана с балльной системой, в целом объективно отражает риск предстоящей операции.

П. К. Дьяченко и В. В. Галкин [2] считают, что хирургический риск определяется двумя факторами: один характеризует тяжесть болезни и исходное состояние функций организма, другой — травматичность и переносимость предстоящей операции. Для выработки классификации хирургического риска использован математический метод последовательного анализа Вальда. Принцип системы Вальда заключается в соотвлении двух или нескольких неспецифических для данного заболевания признаков, повторяющихся у разных больных. Авторами работы изучено 2000 историй болезни, распределенных по группам и категориям на плановые и экстренные вмешательства, сходные по тяжести и исходам, с учетом течения основного заболевания и т. д. Главное внимание авторы уделяли возрасту больных, характеру и тяжести основного хирургического заболевания в связи с объемом предстоящей операции, сопутствующими заболеваниями сер-

дечно-сосудистой системы, органов дыхания, нарушениями обмена веществ, опасными осложнениями (шок, кровопотеря, перитонит, сепсис). Полученные данные были обработаны на ЭВМ и вошли в классификацию степеней хирургического риска, представленную в таблице.

### Классификация степеней хирургического риска

Степени риска	Определяющие условия	Прогностический индекс	Летальность, %
I (минимальный)	Малые операции у лиц молодого возраста (аппендиэктомии и т. п.)	1	0,8±0,5
II (умеренный)	Те же операции у больных 60—70 лет или с сопутствующей патологией, а также плановые холецистэктомии,резекция желудка	3	4,0±2,7
III (выраженный)	Большие плановые операции (гастрэктомия и пр.). Экстренные операции у больных преклонного возраста. Кровопотеря до 1,5 л. Некорrigированный диабет, жертва туха	10	10,0±3,3
IV (значительный)	Любые операции у лиц старше 80 лет, а также у молодых больных после перенесенного инфаркта, шока, кровопотери свыше 1,5 л. при наличии разлитого перитонита, необходимости с интоксикацией, недостаточностью печени, почек	20	30,0±16,7
V (максимальный)	Операции отчаяния у лиц, находящихся в терминальном состоянии (профузные кровотечения, политравма, шок и больше т. п.)	20	70,0±30,0

По мнению ряда авторов [1, 10], наиболее целесообразно при решении вопроса о прогнозе операции исходить из понятия физического состояния или физической работоспособности. Критерием физической работоспособности является способность организма к максимальному потреблению кислорода. В равной мере это относится и к максимальному О<sub>2</sub>-пульсу, представляющему собой то количество кислорода, которое поглощается кровью при каждом сокращении сердца. Чем ниже нормы соотношение между объемом сердца, определенному рентгенологически, и максимальным О<sub>2</sub>-пульсом, тем больше резервная возможность организма и меньше вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Если такое соотношение выше нормы (у женщин — между 58—66, у мужчин — 55—60), то это указывает на снижение резервных возможностей [1]. Мы считаем, что на основании лишь физического состояния больного