

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОДОЗОВАНОГО НАЛТРЕКСОНУ В ТЕРАПІЇ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ Й ЕНДОМЕТРІОЗУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Налтрексон – це антагоніст опіатних рецепторів, затверджений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США для медикаментозного лікування алкоголізму та опіатної залежності [1]. Налтрексон зазвичай призначають у добових дозах не менше 50 мг, які слід приймати перорально. Після початку використання налтрексону доктором Бернардом Біхарі (Bernard Bihari) в дозах від 1,75 до 5 мг як допоміжної терапії при СНІДі у 1980-х рр. в клінічну практику було введено низькодозований налтрексон (НДН) [2]. Нині він широко використовується для терапії різних медичних станів, особливо захворювань із аутоімунним механізмом. Однак через відсутність широкомасштабних клінічних випробувань та недостатню кількість стандартизованих даних, спрямованих на встановлення показань для НДН, він залишається офф-лейбл препаратом. Інтернет-пошук за терміном «low dose naltrexone, LDN» (низькодозований налтрексон) дає понад пів мільйона результатів. Починаючи з 1980-х рр., постійно з'являються дані нових клінічних досліджень, але інформація щодо використання налтрексону в гінекології і досі залишається дуже обмеженою. Проте саме здатність налтрексону зупиняти аутоімунний процес може стати потужною новою силою в лікуванні ендометріозу, аутоімунного тиреоїдиту та багатьох інших станів у гінекології, акушерстві та репродуктології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено пошук у базах даних PubMed та Google Scholar з використанням термінів «LDN», «low dose naltrexone». Результати включали всі статті, опубліковані англійською, російською та українською мовами в період з 1 січня 1980 р. до 1 квітня 2020 р., після чого наукові дані були ретельно перевірені та відібрані. Окрім низки профільних робіт, розглянуто додаткові ресурси, що являють собою експертизу для даного огляду. Застосування налтрексону в добових дозах від 1,75 до 5,0 щоденно позначено як «НДН».

ІСТОРІЯ

Налтрексон був відкритий Джеймсом Блеком (James W. Black) і вперше синтезований у 1964 р. в Нью-Йорку (США). У таблетованій формі налтрексон був схвалений FDA у 1984 р. для лікування опіатної залежності, у 1985 р. – для лікування алкоголізму в дозі від 50 до 300 мг. Американський лікар, науковець-дослідник, невролог і психіатр Бернард Біхарі вперше відкрив клінічний ефект низьких доз налтрексону, спостерігаючи ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У 1985–1986 рр. він провів клінічне дослідження, яке показало значні позитивні ефекти препарату щодо захисту пошкодженої імунної системи в цієї групи пацієнтів. Біхарі досліджував різні дози налтрексону з метою знайти найнижчу, яка збільшувала б синтез ендорфінів. Знаючи, що до 90% ендогенних ендорфінів виробляється приблизно о 2–4 годині ранку, налтрексон пацієнтам прописували на ніч. В результаті плацебо-контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження було виявлено, що в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів рівень ендорфінів нижчий, ніж у здорових людей. Крім того, в пацієнтів, які приймали НДН, було виявлено збільшення до 300% рівня ендогенних ендорфінів, поліпшення перебігу ускладнень СНІДу та зниження смертності. З боку імунної системи було виявлено вищий рівень Т-хелперів, який в таких пацієнтів є критично низьким. Було встановлено оптимальну низьку дозу налтрексону – від 1,75 до 5 мг/добу.

Біхарі описав механізм тригера ендорфінів – короточасний блок ендорфінів через блок рецепторів призводить до хибного сигналу про відсутність ендорфінів в організмі. Цей сигнал ініціює механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до збільшення синтезу ендорфінів. Час напіввиведення ендорфінів становить близько 20 год, при щоденному прийомі НДН рівень ендогенних ендорфінів неухильно зростає. Згідно з описаним Біхарі процесом блокування опіатних рецепторів у ЦНС, блокування рецепторів у гіпоталамусі призводить до вироблення комплексу прогормона проопіомеланокортина. Потрапляючи до гіпофіза, під впливом ензимів цей прогормон перетворюється на β-ендорфіни, аденокортикотропний гормон

О.В. ГОЛЯНОВСЬКИЙ

д. мед. н., професор, завідувач кафедрою акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5524-4411

О.О. АНДРІЄНКО

аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-6052-459X

О.В. ФУРМАН

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6874-3271

Ф. БОЙЛ

президент Міжнародного інституту репродуктивної медицини, засновник клініки Neo Fertility, м. Дублін, Ірландія
ORCID: 0000-0003-2555-6294

Контакти:

Андрієнко Ольга Олександрівна
Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини, кафедра акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика
04107, Київ, Багговутівська, 1
Тел.: +38 (097) 213 92 84
email: nmapeag1@yahoo.com

і мелатонін-стимулюючий гормон. У надниркових залозах в результаті блокування опіатних рецепторів спостерігають підвищення рівня енкефалінів, які перетворюються з прогормона проенкефаліна. У своїх наступних працях Біхарі також отримав дані щодо впливу підвищеного рівня ендорфінів на стримування росту клітин злроякісних пухлин. Здатність ендорфінів відновлювати скомпрометовану імунну систему та стримувати ріст злроякісних пухлин була описана автором як ефект дельта-опіатних рецепторів. Саме через дельта-рецептори, які переважно розташовані в клітинах імунної системи, здійснюється більшість периферичних ефектів ендорфінів. Дані цього дослідження стали підґрунтям до розуміння зв'язку ендогенної опіатної системи з ростом клітин і тканин в цілому та збалансованим функціонуванням імунної системи. Це також стало початком проведення клінічних досліджень у різних галузях медицини для підтвердження ефективності НДН [2].

ОПІАТНІ РЕЦЕПТОРИ ТА ЕНДОРФІНИ

Нині відомо, що опіатні рецептори широко розповсюджені в ЦНС, у периферичних сенсорних і вегетативних нервах. Активація опіатних рецепторів ендогенними та екзогенними лігандами призводить до безлічі фізіологічних функцій та реакцій. Були проведені дослідження щодо широкого спектра впливу на молекулярно-біохімічному рівні та нейрохімічної локалізації ендогенних опіоїдів та їх рецепторів, тобто здійснені спроби уточнити роль механізмів сигналізації опосередкованих опіатних рецепторів у болю та анагезії, стресі та соціальній поведінці, навчанні та впливі на пам'ять, вживанні їжі, зловживанні алкоголем і наркотиками [3].

Наразі є три основних родини опіатних рецепторів: мю- (μ) (MOR-R), каппа- (κ) (KOR-R), дельта- (δ) (DOR-R) та ноцицептинові рецептори (NOP-R). Існує три групи ендогенних лігандів, здатних специфічно з'єднуватись з опіатними рецепторами: метіонін- та лейцин-енкефаліни (похідні від проенкефаліну), динорфіни типу А і В, неоендорфін (похідні від про-динорфіну), β-ендорфін (похідний від проопіомеланокортину). Метіонін-енкефалін (мет-енк) та лейцин-енкефалін (лей-енк) мають виражену спорідненість до δ- та μ-опіатних рецепторів і дуже низьку спорідненість до κ-рецепторів. Динорфіни переважно розпізнають κ-рецептори, тоді як β-ендорфін демонструє розпізнавання μ- та δ-рецепторів [4, 5].

На сьогодні існує низка досліджень, які виявили, що ендогенні опіоїди справляють ефект на ріст, розвиток тіла і мозку плода в утробі, а отже, можуть впливати на патогенез виникнення порушень розвитку плода [6].

Ефекти низького рівня ендорфінів були досліджені в гінекології у пацієнок із передменструальним синдромом, менопаузою [7] та ендометріозом [8, 9].

Налтрексон блокує опіатні рецептори центрального і периферичного типу, є конкурентним антагоністом μ- і κ-рецепторів та меншою мірою – антагоністом δ-рецепторів. Його активний метаболіт 6-β-налтрексол також є конкурентним антагоністом μ- і κ-рецепторів. Період напіввиведення налтрексону становить 6 годин, період напіввиведення з плазми 6-β-налтрексолу – 13 годин. Налтрексон

майже повністю метаболізується і виводиться з організму за 24 години. Повна доза налтрексону становить від 50 до 150 мг/добу, НДН – від 1,75 мг до 5 мг/добу.

ОСНОВНІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ НДН

НДН має вплив на процеси в нейроглії. Глія складає від 70 до 80% усіх клітин ЦНС і здійснює імунний «нагляд» у нормальних умовах. За активації глія виділяє різноманітні речовини (прозапальні цитокіни, хемокіни тощо), які в свою чергу підвищують збудливість сусідніх нейронів.

Toll-подібні рецептори (TLR)

TLR – клас білків, які відіграють ключову роль у функціонуванні вродженої імунної системи. Зазвичай експресуються в дозорних клітинах, таких як макрофаги та дендритні клітини, в разі інфекції. Шкідливі мікроорганізми розпізнаються за допомогою TLR, які активують імунну систему. У людини існує 10 типів TLR, і їх експресія відбувається в мікроглії при активації запальних процесів. Опіоїди впливають на гліальні клітини, діючи на рецептори TLR4, що призводить до активації каскаду прозапальних цитокінів. Антагоністи опіоїдів (налтрексон) блокують сигналізацію від TLR4 [10, 11]. Отже, активовані мікрогліальні клітини, що експресують TLR4, обумовлюють послаблення запального стану [12, 13].

НДН як регулятор синтезу

опіатного фактора росту та його рецепторів

Опіатний фактор росту (ОФР), що має хімічну назву Met(5)-енкефалін, є ендогенним опіоїдним пептидом, який взаємодіє з ОФР-рецепторами і може затримувати цикл росту клітин. Транзиторне зростання рівня ОФР обумовлює стримування росту ракових клітин, натомість його зменшення демонструє прискорення росту злроякісних клітин. Інгібіторна активність ОФР залежить від його дози, опосередкованої рецепторами; вона є оборотною, але не пов'язана з апоптозом або некрозом. ОФР має вплив на регулювання клітинного обміну, ангиогенез, загоєння ран [14–20].

НДН як стимулятор синтезу ендогенних опіоїдів

НДН може інгібувати проліферацію В-лімфоцитів, лімфоцитів та відповідних імунних відповідей [2, 21–23]. НДН блокує вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни типів 2, 6 та 12, фактор некрозу пухлин-α, ядерний транскрипційний фактор NF-κB [24–27].

ДАНІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З часу відкриття властивостей НДН у світі постійно тривають клінічні дослідження в різних сферах медицини. Деякі з них описані нижче.

Хвороба Крона

Серед патологій шлунково-кишкового тракту причиною погіршення якості життя і підвищення смертності людей у всьому світі є хвороба Крона, яка характеризується неспецифічним гранулематозним запаленням кишечника, найчастіше зустрічається в ілеоцекальній області і характеризується такими симптомами як діарея, біль у животі та

втрата ваги. Під час дослідження 2007 р. професор Джил Сміт призначала пацієнтам із підтвердженою гістологічно та ендоскопічно хворобою Крона налтрексон 4,5 мг/добу протягом 12 тижнів. В результаті 89% пацієнтів показали значне зменшення симптомів захворювання після лікування, а 67% досягли ремісії хвороби.

У 2010 р. НДН був застосований у педіатрії в пацієнтки 14 років із активною дуоденальною формою хвороби Крона. Клінічне покращення було відзначено через 4 тижні після початку прийому НДН 4,5 мг/добу, а контрольна ендоскопія з біопсією показала повне загоєння слизової кишечника. Ця ремісія була досягнута після безуспішного використання декількох стандартних схем лікування [28].

У 2011 р. професор Сміт провела рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження використання НДН у пацієнтів із хворобою Крона, резистентних до звичайних методів лікування, де 40 пацієнтів приймали налтрексон у дозі 4,5 мг/добу. У 88% пацієнтів основної групи спостерігали позитивну клінічну відповідь у порівнянні з 40% у групі плацебо ($p = 0,009$); у 78% пацієнтів основної групи мала місце ендоскопічна позитивна відповідь у порівнянні з 28% у групі плацебо ($p = 0,008$); ремісія настала у 33% пацієнтів основної групи в порівнянні з 6% у групі плацебо. Висновки дослідження: НДН покращує клінічну активність пацієнтів із помірним та тяжким перебігом хвороби Крона в порівнянні з групою плацебо [29].

У 2018 р. було проведено відкрите проспективне дослідження, в якому взяли участь 28 пацієнтів із хворобою Крона та 19 – із виразковим колітом. Пацієнти з активною фазою виразкового коліту отримували 4,5 мг НДН щодня як супутню терапію до стандартного лікування. У середньому терапія тривала протягом 3 місяців. 35 (74,5%) пацієнтів відповіли на терапію зменшенням активності хвороби, а 6 досягли повної клінічної ремісії (з них 5 мали повну ендоскопічну ремісію) [30].

Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) – прогресуюче захворювання, що характеризується втратою мієлінізації аксонів, спричиняючи пошкодження нейронів. Основні теорії щодо причини захворювання пов'язані з аутоімунними порушеннями та вірусними інфекціями [31].

Ідея про можливість застосування НДН в лікуванні РС була представлена у 2005 р. Згідно з результатами відповідного дослідження, НДН зменшує апоптоз олігодендроцитів. Це відбувається завдяки зниженню індукованої активності синтази оксиду азоту [32].

У 2008 р. було проведено багатоцентрове відкрите пілотне дослідження за участю 40 пацієнтів. Оцінювали безпеку та переносимість НДН хворими з первинно прогресуючим РС. Упродовж 6 місяців препарат добре переносився, було помічено статистично значне зниження спастичності (вторинний результат). Рівень β -ендорфінів у мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів збільшувався одночасно з прийомом НДН, що є *in vivo* доказом концепції одного з механізмів дії препарату [33].

У 2010 р. було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 8 тижнів, яке ви-

значило вплив НДН на якість життя. У 60 учасників дослідження було встановлено достовірно значне поліпшення компонентів психічного здоров'я та якості життя [34].

Проведене у 2015 р. ретроспективне дослідження з оцінкою 215 пацієнтів (87% з ремітивно-прогресуючим РС, 10% – із вторинно прогресуючим РС), які приймали НДН. Середня тривалість захворювання становила 10 років, а середній період терапії НДН – 804 дні. 77% пацієнтів не мали побічних ефектів при прийомі НДН, 6% хворих відзначали безсоння, а 5% – неприємні сни. 60% пацієнтів повідомили про меншу стомлюваність під час прийому НДН, і лише 4 особи оцінили її навпаки. Три чверті пацієнтів підтвердили поліпшення якості життя [35].

Злоякісні пухлини

У 2010 р. клінічна група, яка використовувала НДН та харчову добавку α -ліпоєвої кислоти, повідомила про кілька випадків, гідних особливої уваги [36]. Комбінація згаданих засобів була надана чотирьом пацієнтам із клінічно та гістологічно підтвердженим раком підшлункової залози, які або відмовились, або не могли отримати звичайного лікування. Примітно, що на момент публікації даних двоє пацієнтів продовжували своє щоденне життя без будь-яких симптомів прогресування хвороби впродовж відповідних періодів – 78 та 39 місяців.

У 2007 р. ця ж група дослідників лікувала 61-річного пацієнта з фолікулярною лімфомою [37], який відмовився від звичайної терапії та розпочав прийом НДН. Через пів року його шийні та пахові лімфатичні вузли (які раніше мали максимальний розмір 12,7 см) істотно зменшилися, і подальша КТ з позитронно-емісійною томографією не виявила жодних відхилень від норми. Після спостереження протягом року пацієнт отримав підтвердження відсутності будь-яких проявів захворювання.

БЕЗПЕКА ПРЕПАРАТУ НАЛТРЕКСОН

Після систематичного пошуку в базах даних клінічних випробувань щодо порівняльної кількості і тяжкості прояву серйозних побічних реакцій у пацієнтів, які приймали налтрексон, були вибрані клінічні дослідження з перорального прийому налтрексону в дозі від 3 до 250 мг тривалістю довше 4 тижнів. Розглядався будь-який стан пацієнтів усіх вікових груп, за винятком досліджень наркозалежних або колишніх споживачів опіоїдів. Цей систематичний огляд та мета-аналіз не виявив жодних доказів різниці в ризику серйозних побічних реакцій при застосуванні перорального налтрексону в порівнянні з плацебо [38].

Стосовно несерйозних побічних реакцій проведені клінічні випробування свідчать про те, що після початку лікування НДН можуть виникнути неприємні сновидіння та безсоння, але це може бути усунено шляхом зміни часу прийому препарату з нічного на ранковий, або ж зазначені порушення сну минають самі при продовженні терапії [39].

Застосування налтрексону під час вагітності

У період вагітності застосування даного лікарського засобу можливе тільки під контролем лікаря в разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний

ризик для плода (відповідно до нормативно-директивних документів МОЗ України).

У січні 2019 р. у журналі *American Journal of Obstetrics and Gynaecologists* були опубліковані дані першого проспективного дослідження використання налтрексону при вагітності в дозі 50 мг до терміну пологів, яке є найбільшим на сьогодні. Встановлено, що препарат проходить через плаценту і швидко виводиться, при цьому він добре переноситься як вагітною, так і плодом [40, 41].

ВИСНОВКИ

Особлива цінність НДН полягає в трьох аспектах:

- препарат впливає на патогномонічний механізм аутоімунного патологічного процесу;
- є негормональним;
- проявляє малу кількість побічних ефектів, що дає можливість застосовувати його протягом тривалого часу.

Значна кількість проведених наукових доказових досліджень показала високу ефективність і безпеку НДН. Подаль-

ші дослідження застосування НДН у гінекологічній практиці зможуть розкрити потужний потенціал цього препарату і довести його ефективність при різних нозологічних формах гінекологічної патології та порушеннях репродуктивної сфери, зокрема у веденні пацієнток із ендометріозом.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало ніяких спеціальних грантів від жодних фінансових організацій з державного, комерційного чи некомерційного сектора.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sudakin, D. "Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore." *J Med Toxicol* 12.1 (2016): 71–5. DOI: 10.1007/s13181-015-0512-x
- Bihari, B.
- Bernard Bihari, MD: low-dose naltrexone for normalizing immune system function." *Altern Ther Health Med* 19.2 (2013): 56–6.
- Tahamtan, A., et al.
- "Opioids and Viral Infections: A Double-Edged Sword." *Front Microbiol* (2016). DOI: 10.3389/fmicb.2016.00970
- Pasternak, G.W., Pan, Y.-X.
- "Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept." *Pharmacological Reviews* 65.4 (2013): 1257–1317. DOI: 10.1124/pr.112.007138
- Anderson, G.
- "Pathoetiology and pathophysiology of borderline personality: Role of prenatal factors, gut microbiome, mu- and kappa-opioid receptors in amygdala-PFC interactions." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 98 (2020): 109782. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109782
- Яковлева, А.А.
- Становлення опиоидной системы у плода / А.А. Яковлева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 64–69.
- Яковлева, А.А.
- "Formation of fetal opioid system." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2.65 (2016): 64–9. DOI: 10.17816/JOWD65264-69
- Spetz Holm, A.-C., et al.
- "Acupuncture as Treatment of Hot Flashes and the Possible Role of Calcitonin Gene-Related Peptide." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Special Issues* (2012). DOI: 10.1155/2012/579321
- Hilgers, T.W.
- The Medical & Surgical Practice of NaProTechnology (2004): 567 p.
- Torres-Reverón, A., et al.
- "Endometriosis Is Associated With a Shift in MU Opioid and NMDA Receptor Expression in the Brain Periaqueductal Gray." *Reprod Sci* 23.9 (2016): 1158–67. DOI: 10.1177/1933719116630410
- Wang, X., Zhang, Y., Peng, Y., et al.
- "Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4." *Br J Pharmacol* 173 (2016): 856–69. DOI: 10.1111/bph.13394
- Neili Xu, et al.
- "Naltrexone (NTX) relieves inflammation in the collagen-induced arthritis (CIA) rat models through regulating TLR4/NFκB signaling pathway." *International Immunopharmacology* 79 (2020): 106056. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106056
- Яблонь, О.С.
- Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей / О.С. Яблонь, Д.Ю. Власенко // Современная педиатрия. – 2015. – № 5. – С. 119–123.
- Jablon, O.S., Vlasenko, D.Y.
- "Toll like receptors: the role of innate immunity in the pathogenesis of preterm birth and in mechanisms of central nervous system damage in preterm infants." *Modern pediatry* 5 (2015): 119–23.
- Selfridge, B.R., Wang, X., Zhang, Y., et al.
- "Structure-Activity Relationships of (+)-Naltrexone-Inspired Toll-like Receptor 4 (TLR4) Antagonists." *J Med Chem* 58 (2015): 5038–52. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00426
- Rahn, K.A., McLaughlin, P.J., Zagon, I.S.
- "Prevention and diminished expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by low dose naltrexone (LDN) or opioid growth factor (OGF) for an extended period: Therapeutic implications for multiple sclerosis." *Brain Res* 1381 (2011): 243–53. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.036
- Zagon, I.S., Donahue, R., McLaughlin, P.J.
- "Targeting the opioid growth factor: Opioid growth factor receptor axis for treatment of human ovarian cancer." *Exp Biol Med* (Maywood) 238 (2013): 579–87. DOI: 10.1177/1535370213488483
- Rogosnitsky, M., Finegold, M.J., McLaughlin, P.J., Zagon, I.S.
- "Opioid growth factor (OGF) for hepatoblastoma: A novel non-toxic treatment." *Investig New Drugs* 31 (2013): 1066–70. DOI: 10.1007/s10637-012-9918-3
- Donahue, R.N., McLaughlin, P.J., Zagon, I.S.
- "Low-dose naltrexone targets the opioid growth factor-opioid growth factor receptor pathway to inhibit cell proliferation: Mechanistic evidence from a tissue culture model." *Exp Biol Med* 236 (2011): 1036–50. DOI: 10.1258/ebm.2011.011121
- Wang, R., et al.
- "Interaction of opioid growth factor (OGF) and opioid antagonist and their significance in cancer therapy." *Int Immunopharmacol* 75 (2019): 105785. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105785
- McLaughlin, P.J., Zagon, I.S.
- "Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response." *Biochem Pharmacol* 97.3 (2015): 236–46. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.016
- Zagon, I.S., McLaughlin, P.J.
- "Intermittent blockade of OGF and treatment of autoimmune disorders." *Exp Biol Med* (Maywood) 243.17–18 (2018): 1323–30. DOI: 10.1177/1535370218817746
- Zagon, I.S., et al.
- "B lymphocyte proliferation is suppressed by the opioid growth factor—opioid growth factor receptor axis: Implication for the treatment of autoimmune diseases." *Immunobiology* 216.1–2 (2011): 173–83. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.06.001
- Zagon, I.S., et al.
- "T lymphocyte proliferation is suppressed by the opioid growth factor ([Met5]-enkephalin)-opioid growth factor receptor axis: Implication for the treatment of autoimmune diseases." *Immunobiology* 216.5 (2011): 579–90. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.09.014
- McLaughlin, P., McHugh, D.P., Magister, M.J., Zagon, I.S.
- "Endogenous opioid inhibition of proliferation of T and B cell subpopulations in response to immunization for experimental autoimmune encephalomyelitis." *BMC Immunol* 16 (2015): 24. DOI: 10.1186/s12865-015-0093-0
- Parkitny, L., Younger, J.
- "Reduced Pro-inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia." *Biomedicine* 5.2 (2017). DOI: 10.3390/biomed5020016
- Cant, R., et al.
- "Naltrexone Inhibits IL-6 and TNFα Production in Human Immune Cell Subsets following Stimulation with Ligands for Intracellular Toll-Like Receptors." *Frontiers in Immunology* 8 (2017). DOI: 10.3389/fimmu.2017.00809
- Okun, E., Griffioen, K.J., Mattson, M.P.
- "Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease." *Trends Neurosci* 34 (2011): 269–81. DOI: 10.1016/j.tins.2011.02.005
- Chopra, P.
- Mechanism of action of Low Dose Naltrexone (LDN). Available from: [https://ldnresearchtrust.org/sites/default/files/LDN_Mechanism_Of_Action_Pradeep_Chopra_MD.pdf], last accessed Aug 18, 2020.
- Shannon, A., Alkhoury, N., Mayacy, S., et al.
- "Low-dose naltrexone for treatment of duodenal Crohn's disease in a pediatric patient." *Inflamm Bowel Dis* 16 (2010): 1457. DOI: 10.1002/ibd.21185
- Smith, J.P., Bingaman, S.L., Ruggiero, F., et al.
- "Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial." *Dig Dis Sci* 56.7 (2011): 2088–97. DOI: 10.1007/s10620-011-1653-7
- Lie, M.R.K.L., van der Giessen, J., Fuhler, G.M., et al.
- "Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients." *J Transl Med* 55 (2018): 16. DOI: 10.1186/s12967-018-1427-5
- Wu, G.F., Alvarez, E.
- "The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis." *Neuroil Clin* 29.2 (2011): 257–78. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.12.009
- Agrawal, Y.P.
- "Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis." *Med Hypotheses* 64 (2005): 721–4. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.09.024
- Gironi, M., Martinelli-Boneschi, F., Sacerdote, P., et al.
- "A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis." *Mult Scler* 14 (2008): 1076–83. DOI: 10.1177/1352458508095828
- Cree, B.A.C., Korniyeva, E., Goodin, D.S.
- "Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis." *Ann Neurol* (2010). DOI: 10.1002/ana.22006
- Turel, A.P., Oh, K.H., Zagon, I.S., McLaughlin, P.J.
- "Low Dose Naltrexone for Treatment of Multiple Sclerosis: A Retrospective Chart Review of Safety and Tolerability." *J Clin Psychopharmacol* 35 (2015): 609–11. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000373
- Berkson, B.M., Rubin, D.M., Berkson, A.J.
- "The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous α-lipoic acid/low-dose naltrexone protocol." *Integr Cancer Ther* 5 (2006): 83–9. DOI: 10.1177/1534735405285901
- Berkson, B.M., Rubin, D.M., Berkson, A.J.
- "Revisiting the ALA/N (α-Lipoic Acid/Low-Dose Naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: A report of 3 new cases." *Integr Cancer Ther* 8 (2009): 416–22. DOI: 10.1177/1534735409352082
- Berkson, B.M., Rubin, D.M., Berkson, A.J.
- "Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone." *Integr Cancer Ther* 6 (2007): 293–6. DOI: 10.1177/1534735407306358
- Bolton, M., Hodkinson, A., Boda, S., et al.
- "Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: a systematic review and meta-analysis." *BMC Med* 17.10 (2019). DOI: 10.1186/s12916-018-1242-0
- Towers, C.V., et al.
- "Use of Naltrexone in treating pregnant women with opioid use disorder (OUD)." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 220.1 (2019): S109. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.162
- Wachman, E.M., et al.
- "Naltrexone Treatment for Pregnant Women With Opioid Use Disorder Compared With Matched Buprenorphine Control Subjects." *Clinical Therapeutics* 41.9 (2019). DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.003

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОДОЗОВАНОГО НАЛТРЕКСОНУ В ТЕРАПІЇ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ Й ЕНДОМЕТРІОЗУ

Огляд літератури

О.В. Голяновський, д. мед. н., професор, завідувач кафедрою акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

О.О. Андрієнко, аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Ф. Бойл, президент Міжнародного інституту репродуктивної медицини, засновник клініки Neo Fertility, м. Дублін, Ірландія

В менеджменті аутоімунних патологій в гінекології та репродуктології, зокрема ендометріозу, досі залишається багато складних питань. Налтрексон, конкурентний антагоніст опіатних рецепторів центральної та периферичної нервової системи, розкриває нові якості впливу на аутоімунні процеси. Застосування низькодозованого налтрексону (НДН) (у дозі 1,7–5 мг/добу) відкрило протилежний вплив на опіатні рецептори у вигляді ребаунд-ефекту і, як наслідок, потужного збільшення синтезу ендogenous ендорфінів та енкефалінів. Різноманітні дослідження підвищення рівня цих нейромедіаторів надали докази багатопрофільного позитивного впливу на імунну систему людей із недостатністю ендорфінів та енкефалінів та виявили зв'язок ендogenous опіатної системи з ростом клітин і тканин в цілому та здоровим функціонуванням імунної системи. Найбільш досліджені їхні наступні ефекти: блокування синтезу прозапальних цитокінів типів 6 і 12, фактора некрозу пухлин, вплив на нейроглию через толл-подібні рецептори, вплив на цикл росту клітин, особливо клітин злоякісних пухлин, через взаємодію з опіатним фактором росту, модуляції синтезу Т- і В-лімфоцитів. Збільшення кількості доказів ефективності НДН дає змогу використовувати його як потенційно ефективний клінічний засіб при аутоімунних патологіях, але все ще як офф-лейбл препарат.

В статті представлені деякі клінічні дослідження із застосування НДН. Це зокрема 4 дослідження за участю пацієнтів з хворобою Крона (включаючи досвід в педіатрії), які мали ефект від полегшення до досягнення ремісії, а також три клінічні дослідження з результатами дії НДН на перебіг розсіяного склерозу зі зменшенням симптомів захворювання. Наукова гіпотеза щодо позитивної дії НДН пов'язує такий ефект зі зниженням індукованої активності синтетази оксиду азоту. Також описане успішне ведення пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Останні дані клінічних досліджень щодо зареєстрованих побічних реакцій різних доз налтрексону підтверджують його безпечність, зокрема при прийомі середньотерапевтичних доз протягом усієї вагітності. Ці властивості НДН можуть стати ефективною альтернативою при веденні пацієнток із ендометріозом.

Ключові слова: налтрексон, аутоімунна патологія, вагітність, ендометріоз.

ПЕРСПЕКТИВИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОДОЗИРОВАННОГО НАЛТРЕКСОНА В ТЕРАПИИ АУТОИМУННОЙ ПАТОЛОГИИ И ЭНДОМЕТРИОЗА

Обзор литературы

О.В. Голяновский, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

О.А. Андриенко, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Ф. Бойл, президент Международного института репродуктивной медицины, основатель клиники Neo Fertility, г. Дублин, Ирландия

В менеджменте аутоиммунных патологий в гинекологии и репродуктологии, в частности эндометриоза, сегодня остается много сложных вопросов. Налтрексон, конкурентный антагонист опийных рецепторов центральной и периферической нервной системы, раскрывает новые качества влияния на аутоиммунные процессы. Использование низкодозированного налтрексона (НДН) (в дозе 1,7–5 мг/сутки) открыло противоположное влияние на опийные рецепторы в виде ребаунд-эффекта и, как следствие, мощного увеличения синтеза эндогенных эндорфинов и энкефалинов. Различные исследования повышения уровня этих нейромедіаторов предоставили доказательства многопрофильного положительного влияния на иммунную систему людей с недостаточностью эндорфинов и энкефалинов и обнаружили связь эндогенной опийной системы с ростом клеток и тканей в целом и здоровым функционированием иммунной системы. Наиболее исследованы их следующие эффекты: блокировка синтеза провоспалительных цитокінов типов 6 и 12, фактора некроза опухоли, влияние на нейроглию через толл-подобные рецепторы, влияние на цикл роста клеток, особенно клеток злокачественных опухолей, через взаимодействие с опийным фактором роста, модуляции синтеза Т- и В-лимфоцитов. Увеличение количества доказательств эффективности НДН позволяет использовать его как потенциально эффективное клиническое средство при аутоиммунных патологиях, но все еще как офф-лейбл препарат.

В статье представлены некоторые клинические исследования по применению НДН. Это, в частности, 4 исследования с участием пациентов с болезнью Крона (включая опыт в педиатрии), с эффектом от облегчения до достижения ремиссии, а также три клинических исследования с результатами действия НДН на течение рассеянного склероза с уменьшением симптомов заболевания. Научная гипотеза о положительном действии НДН связывает такой эффект со снижением индуцированной активности синтетазы оксид азота. Также описано успешное ведение пациентов со злокачественными опухолями. Последние данные клинических исследований о зарегистрированных побочных реакциях различных доз налтрексона подтверждают его безопасность, в том числе в отношении приема среднетерапевтических доз в течение всей беременности. Эти свойства НДН могут стать эффективной альтернативой при ведении пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: налтрексон, аутоиммунная патология, беременность, эндометриоз.

PROSPECTIVE OF LOW DOSE NALTREXONE USE IN TREATMENT OF AUTOIMMUNE PATHOLOGY AND ENDOMETRIOSIS

Literature review

O.V. Golanovskiy, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

O.O. Andrienko, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology №1, P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

O.V. Furman, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Phil Boyle, president of the International Institute for Restorative Reproductive Medicine, founder of Neo Fertility, Dublin, Ireland

There are still many complex issues in the management of autoimmune pathologies in gynecology and reproductology, endometriosis in particular. Naltrexone, a competitive antagonist of opiate receptors in the central and peripheral nervous systems, reveals new qualities such as effects on autoimmune processes. Naltrexone in low doses of 1.7–5 mg (Low Dose Naltrexone, LDN) revealed the opposite effect on opiate receptors in the form of a rebound effect and, as a consequence, a strong increase in endogenous endorphins and enkephalins. Studies of elevated levels of these neurotransmitters have provided evidence of a multidisciplinary beneficial effect on the immune system of people with endorphin and enkephalin deficiency, an association between the endogenous opiate system and cells and tissue growth in general and healthy immune function was confirmed. The most explored effects of them are such as blocking the synthesis of pro inflammatory cytokines IL-6, IL-12, tumor necrosis factor, the effect on neuroglia through toll-like receptors, the effect on the cycle cells growth, especially malignant tumor cells, through interaction with opiate growth factor, modulation synthesis of T- and B-lymphocytes. Growing evidence of LDN efficacy is becoming a potentially effective clinical practice in autoimmune pathologies, but still off-label used.

Some data of clinical trials is presented. Four studies with Crohn's disease with results of relief of symptoms and remission, including experience in pediatrics. Three clinical trials with LDN results in multiple sclerosis with improved quality of life and improved symptoms. The scientific hypothesis suggests the success of LDN due to the reduction of induced nitric oxide synthase activity. The success of management of patients with malignant tumors is also presented. The article contains the latest data from clinical trials on reported serious and non-serious side effects of naltrexone at various doses, including data confirming the safety of taking mid-therapeutic naltrexone doses throughout pregnancy. These effects of LDN may prove to be effective in management patients with endometriosis.

Keywords: naltrexone, autoimmune pathology, pregnancy, endometriosis.