

Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата

С.А. Булгаков

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug

S.A. Bulgakov

*State educational government-financed institution of higher professional education
«Pirogov Russian national research medical university»*

Цель обзора. Обсуждение результатов применения отечественного лекарства даларгина в лечении гастроэнтерологических заболеваний.

Основные положения. Даларгин — первый в мире синтетический опиоидный пептидный препарат, созданный на основе эндогенного лейцин-энкефалина. Фармакологические эффекты даларгина обусловлены опиоидными рецепторами. В экспериментальных исследованиях демонстрировал протективные свойства в отношении язвообразования и антисекреторные возможности. В терапевтической практике применяется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических панкреатитов, панкреонекроза.

В статье анализируются результаты применения гексапептида, схемы и рекомендации по его назначению, рассматриваются возможные механизмы действия. Терапевтическая эффективность даларгина при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта объясняется его возможностями биорегулятора, поддерживающего гомеостаз организма на должном уровне.

Заключение. Даларгин на протяжении почти 30-летнего периода его использования в практической гастроэнтерологии проявлял высокую терапевтическую эффективность и безопасность, существенно расширил возможности гастроэнтерологов в лечении целого ряда заболеваний пищеварительной системы.

Ключевые слова: даларгин, гексапептид, терапия, язвенная болезнь, острый и хронический панкреатит, панкреонекроз.

Aim of review. To discuss results of application of the Russian drug dalargin in the treatment of gastroenterological diseases.

Summary. Dalargin is the first synthetic opioid peptide agent created on the basis of endogenous leucine-enkephaline. Pharmacological effects of dalargin are caused by opioid receptors. The pilot studies showed protective properties for ulceration and antisecretory effect. In therapeutic practice it is applied for treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum, acute and chronic pancreatitis and pancreatic necrosis.

Article presents results of use of hexapeptide, algorithm and guideline on its application are analyzed, possible mechanisms of action are discussed. The therapeutic effect of dalargin at various gastro-intestinal diseases is determined by its bioregulator properties maintaining body homeostasis up to standard.

Conclusion. Dalargin has demonstrated high therapeutic efficacy and safety for almost 30 years of application in practical gastroenterology and significantly expanded facilities of gastroenterologists in treatment of digestive diseases.

Key words: dalargin, hexapeptide, therapy, peptic ulcer, acute and chronic pancreatitis, pancreatic necrosis.

Булгаков Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ трансляционной медицины, профессор кафедры организации медико-биологических исследований ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Контактная информация: av22956@akado.ru; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Bulgakov Sergey A. — MD, PhD, professor, leading research associate, Translational medicine scientific and research institute, professor of chair of the organization of medicobiological studies, Pirogov Russian national research medical university. Contact information: av22956@akado.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

В настоящее время препараты пептидной природы достаточно широко применяются в гастроэнтерологической практике. Одно их перечисление составило бы внушительный список. Первые успехи в направлении создания пептидных лекарств относятся к началу 70-х годов прошлого столетия. В эти годы в арсенале гастроэнтерологов появились секретин, соматостатин, биологически активные соединения — простагландины и др. Появление указанных препаратов не было случайным. Именно в этот период бурно развивалась нейроэндокринология, была обоснована единая нейроэндокринная регулирующая система (диффузная нейроэндокринная система), обеспечивающая через свои гормональные субстанции огромное количество биологических процессов. А. Pearse в 1976 г. выдвинул концепцию об общности эмбрионального происхождения нервной и эндокринной систем (APUD).

В 1971 г. А. Goldstein и соавт. открыли в мозговой ткани специфические рецепторы для морфина [54], а шведские ученые L. Terenius и A. Wahlstrom [62] в 1974 г. обнаружили эндогенные лиганды этих рецепторов. Чуть позже была установлена их пептидная природа [55]. В выделенном материале были определены два пептидных родственных соединения, отличающиеся только С-терминальной аминокислотой и получившие название метионин- и лейцин-энкефалин.

С открытием энкефалинов расширились представления о семействе *опиоидных пептидов* (ОП). Последние считаются нейропептидами, взаимодействующими со специфическими опиатными (опиоидными) рецепторами. С момента открытия энкефалинов количество веществ, взаимодействующих с опиатными рецепторами, многократно выросло. Рассматривается наличие в организме эндогенной опиоидной системы, которая отвечает за поддержание гомеостаза в состоянии равновесия [8, 19, 48].

Опиоидные вещества локализуются как в структурах мозга, так и на периферии, в том числе в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Периферические, включая гастроэнтерологические эффекты ОП, как правило, опосредованы дельта (δ)-рецепторами и в меньшей степени мю (μ)-рецепторами [41]. Имеются предположения о значимой роли каппа (κ)-рецепторов в перистальтической моторике кишечника у экспериментальных животных [59].

Открытие ОП стимулировало большое число научных центров и лабораторий к исследованию влияния пептидов на биологические объекты, висцеральные органы и системы. Уже в первое десятилетие их изучения было получено значительное количество данных по чрезвычайно широкому спектру биологических эффектов, которыми обладают рассматриваемые нейропептиды [43, 52, 58]. Это касалось исследований и в сфере гастроэнтерологии. Стало очевидным участие ОП в регу-

ляции моторной активности кишечного тракта, секреторных процессах в желудке и поджелудочной железе, в межгормональных взаимоотношениях кишечной эндокринной системы [56, 57, 60].

Наряду с зарубежными научными центрами, активно занимающимися в 70–80 годы прошлого века исследованиями в области расшифровки биологических эффектов ОП, в нашей стране также сформировалось несколько научных школ, чьи интересы лежали в сфере нейрогастроэнтерологии и гормональной регуляции органов ЖКТ. Их возглавляли такие крупные ученые-физиологи, как А.М. Уголев, П.К. Климов, Г.Ф. Коротько, клиницисты В.Х. Василенко, В.И. Мосин, О.С. Радбиль и др. Достаточно существенный вклад в изучение нейроэндокринной регуляции деятельности ЖКТ сделан сотрудниками клиники гастроэнтерологии ЦНИЛ 4 ГУ при МЗ СССР под управлением члена-корреспондента АМН СССР, профессора В.Г. Смагина.

В серии работ было продемонстрировано, что многие гастроэнтерологические заболевания, в частности язвенная болезнь желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), сопровождаются эндокринными изменениями, часть из которых можно связать с нарушениями функционирования пептидных регуляторных систем. Выдвинута гипотеза о том, что эндогенные ОП могут нести в себе потенциал лекарственных веществ с патогенетическим действием на зоны патологических процессов в ЖКТ [43]. Все это потребовало значительного числа экспериментальных исследований, тестирования множества пептидов на различных биологических моделях.

Поиск эффективного аналога опиоидов был сосредоточен на взаимодействии с дельта-опиоидными рецепторами, которые обеспечивают преимущественно вегетативные эффекты опиоидов [14, 43]. После долгого периода тестирования такой пептид был обнаружен, им оказался синтетический аналог лейцин-энкефалина, получивший название *даларгин* (Д). Синтез Д был осуществлен в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР под руководством профессора М.И. Титова. В структуре лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) для увеличения стабильности пептида в его аминокислотной последовательности проведена стандартная замена Gly2 на D-Ala2; для получения периферического эффекта к С-терминальной части молекулы добавлен сильно заряженный остаток аргинина. Последнее преобразование затрудняет проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер.

Формула даларгина **Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg**. Произведенные изменения молекулы лейцин-энкефалина приводят к появлению свойств, отличающих его от других ОП [15]. Препарат Д не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Его фармакологическое действие

обусловлено в большей степени дельта- и в меньшей — мю-рецепторами, что подтверждается способностью налоксона (блокатора опиатных рецепторов всех типов) предупреждать или устранять эффекты синтетического аналога лейцин-энкефалина.

К началу доклинических испытаний Д в мировой научной литературе уже имелось достаточно много разрозненных сообщений о физиологических и фармакологических свойствах, которыми обладают ОП [52, 61]. Однако большинство сообщений касалось изучения психоневротических и поведенческих реакций. В области гастроэнтерологии были изучены лишь некоторые звенья пептидергической регуляции пищеварительной системы, при этом многие данные экспериментов были противоречивы [12, 57].

В экспериментальных исследованиях, проведенных под руководством доктора медицинских наук В.А. Виноградова, было доказано, что Д обладает выраженными репаративными способностями в отношении эрозивно-язвенных поражений [14]. На модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс была продемонстрирована отчетливая противоязвенная активность Д, подтвержденная активацией в дуоденальной слизи маркерного фермента процессов роста и регенерации — *орнитиндекарбоксилазы* (ОДК) [28, 51]. В ходе этого опыта наблюдалась корреляция между дозой пептида, его противоязвенным эффектом и степенью активации ОДК. Ранозаживляющие и стимулирующие свойства Д неоднократно подтверждались на различных тканях организма у стандартных экспериментальных животных. Еще одним важным свойством гексапептида явилась его способность умеренно ингибировать желудочную и панкреатическую секрецию — факторы, отягощающие течение язвенной болезни [10, 31].

Клиническая апробация Д подтвердила высокие возможности препарата в лечении язвенной болезни желудка и ДПК. В рандомизированных исследованиях пептидный препарат был применен у 90 больных язвенной болезнью ДПК, а препарат контроля — циметидин (блокатор H_2 -рецепторов гистамина) использовался у 70 пациентов. Больные были сопоставимы по основным критериям отбора. Д вводили внутримышечно в дозе 1 мг (10–15 мкг/кг) в растворе хлорида натрия 2 раза в день. Лечение проводилось по типу монотерапии. Циметидин назначали в дозе 800 мг в сутки. К 28-му дню при эзофагогастро-дуоденоскопическом контроле дуоденальные язвы у пациентов сравниваемых групп зарубцевались практически в одинаковом проценте случаев (у 87,5 и 87,3% больных соответственно). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали, что Д по противоязвенной активности, по крайней мере, не уступает циметидину (на момент

проведения испытаний — «золотой» стандарт противоязвенной терапии) [10, 44].

Параллельно вышеописанным исследованиям были осуществлены испытания по типу двойного слепого метода у лиц с обострением язвенной болезни ДПК. Под наблюдением находились две группы больных (по 10 мужчин). В 1-й группе назначали инъекции Д в стандартной дозе (1 мг 2 раза в день внутримышечно), больные 2-й группы получали физиологический раствор (плацебо). Анализ результатов по окончании 28-дневных испытаний указывал на явное преимущество терапевтических свойств пептидного средства по отношению к плацебо. К концу лечения на фоне Д язвы зарубцевались у 80% пациентов, на фоне плацебо — у 30% [11]. Очевидно, что оценка терапевтической эффективности Д была осуществлена в условиях, приближенных к современным требованиям доказательной медицины.

Д подтвердил свои противоязвенные возможности при лечении язвенной болезни желудка. Средний срок рубцевания желудочных язв в группе больных, получавших Д, составил 25,2 дня, что меньше сроков рубцевания в контрольной группе лечившихся комплексом медикаментозных средств (29,2 дня) [10]. Одно из очень важных заключений проводимых испытаний — отсутствие каких-либо побочных реакций у нового пептидного лекарства (фиксируемое в ряде случаев снижение цифр АД является проявлением истинного, запланированного в какой-то степени эффекта препарата). Дальнейшее многолетнее применение Д при различных заболеваниях ЖКТ подтвердило практически полную безопасность его использования. Позже это послужило одним из обоснований применения пептидного средства в комплексном лечении эрозивно-язвенной патологии желудка и ДПК у детей [37].

В 1987 г. Д был зарегистрирован Фармакологическим комитетом МЗ СССР в качестве средства для лечения язвенной болезни. В многочисленных работах различные группы исследователей подтвердили антиульцерозные способности опиоидного гексапептида [2, 20, 35, 47], причем в этих исследованиях он не уступал по противоязвенной активности таким средствам, как ранитидин, гастрозепин, солкосерил. В 90-е годы пептидный препарат находил широкое применение в качестве противоязвенного средства, предлагались и апробировались варианты его сочетанного использования с препаратами различных фармакологических групп (ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, антацидами и др. [50].

Более активное применение Д сдерживалось исключительно инъекционной формой введения. Вследствие этого разрабатывалась интраназальная форма его введения. Предварительно были проведены экспериментальные исследования фар-

макокинетики и биодоступности Д при введении в носовую полость крысам. Показано, что препарат в неизменном виде проникает в системный кровоток, биодоступность при этом составляет 54% по сравнению с парентеральным введением. В клинических исследованиях, осуществленных А.Н. Богдановым [6], сроки и темпы рубцевания дуоденальных язв как при внутримышечном, так и при интраназальном способе введения Д с помощью распылителя жидких лекарственных средств оказались практически идентичными. Они же были вполне сопоставимы при использовании селективного блокатора ацетилхолиновых рецепторов — гастрозепина, примененного в качестве контрольного средства.

Помимо указанных вариантов были предложены аэрозоль-эндоназальный электрофорез Д и электрофоретический метод подачи пептидного лекарства на область эпигастрия при лечении больных язвенной болезнью [7]. В дальнейшем методы электрофоретического введения Д с успехом стали применяться в ряде гастроэнтерологических и физиотерапевтических отделений, в амбулаторной практике. Используются они сейчас и в условиях санаторно-курортного лечения.

Была продемонстрирована возможность применения Д у больных с острыми, осложненными кровотечением, дуоденальными язвами, находившихся в пограничном с хирургической операцией состоянии [18]. Абдоминальные хирурги начинали использовать препарат через 12 часов после проведения гемостатической терапии и окончательной остановки кровотечения. Д назначался в виде монотерапии у 32 больных, при этом у 25 из них внутримышечно в дозе 1 мг 2 раза в сутки, а у остальных внутривенно в дозе 3 мг на 15 мл хлорида натрия 1 раз в сутки. К 26-му дню курса лечения язвенные дефекты ДПК исчезли у 28 человек. Наряду с полным рубцеванием язв авторы отмечали стихание явлений гастродуоденита и кровоточивости слизистой гастродуоденальной зоны, фиксировалась эпителизация поверхностных язв и трещин кардиального отдела желудка [18]. В дальнейшем Д находил применение при эндоскопических процедурах, известно его позитивное влияние на репарацию язвенного дефекта при обкалывании язвы и периульцерозной зоны.

В начале 90-х годов в распоряжение российских гастроэнтерологов поступили препараты, составившие группу *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Базовым активным веществом у этой группы препаратов является омепразол, обладающий мощным антисекреторным действием, благодаря чему во многом начали регистрироваться высокие темпы и сроки рубцевания гастродуоденальных язв [27, 34, 35]. ИПП стали почти обязательной составной частью трех- или четырехкомпонентной антигеликобактерной тера-

пии в лечении язв желудка и ДПК. Большинство гастроэнтерологических центров стали активно изучать противоязвенные способности ИПП и активно внедрять их в клиническую практику.

Заметим, что в этот период изменились взгляды на происхождение язвенной болезни и стала главенствовать инфекционная теория ее возникновения (бактерия *Helicobacter pylori*). Известно, что ОП не обладают антибактериальной активностью в отношении данного микроорганизма [63], вследствие чего Д не мог участвовать в схемах антигеликобактерной терапии. С накоплением клинических результатов по применению ИПП в лечении язвенной болезни стал фиксироваться достаточно большой процент больных с резистентными к антибиотикам штаммами инфекции.

С ростом резистентности к антибиотикам эффективность стандартных схем эрадикации снижается с 80–90 до 60–70%. Эта тенденция оставляет место для применения Д в лечении больных с *H. pylori*-негативными формами язвенной болезни и у пациентов, устойчивых к комбинированной терапии с антибиотиками. Профессор О.Н. Минушкин следующим образом формулирует место Д в современной противоязвенной терапии: «Д целесообразно вводить в комплекс лечения больных с язвенной болезнью желудка, резистентных к терапии и с недостаточным эффектом последней; в комплексную терапию у больных с дуоденальной язвой, имеющей часто рецидивирующий тип течения» [35]. По-прежнему Д является необходимым средством в лечении «симптоматических гастродуоденальных язв» [8], что объясняется многочисленностью позитивных физиологических свойств гексапептида (антистрессорное, иммуномодулирующее, гипотензивное действие).

В многочисленных работах по оценке терапевтической активности Д оценивались не только сроки и темпы рубцевания язв желудка и ДПК, но и многие стороны клинической картины и ее изменения под влиянием пептида, расшифровывались механизмы лечебного влияния как на отдельный пораженный орган, так и на организм в целом. Не имея возможности в данном обзоре подробно рассмотреть механизмы противоязвенного действия гексапептида, укажем на его наиболее изученные свойства.

К основным эффектам опиоидного гексапептида даларгина относят следующие клинические и экспериментальные доказательства:

1. Активация репаративной регенерации тканей [14, 28, 51].
2. Стимулирующее действие на процессы синтеза ДНК в клетках гастродуоденальной слизистой [3, 51].
3. Угнетение желудочной секреции [10, 20].
4. Выраженная ингибция панкреатической секреции [17, 31].

5. Угнетение ферментативной активности *поджелудочной железы* (ПЖ) [17, 31, 46].

6. Улучшение системной гемодинамики и микроциркуляции в зоне повреждения [40, 41].

7. Улучшение работы дренажной функции лимфатической системы (лимфодинамика) [40, 46].

8. Иммуномодулирующее действие [1, 14].

9. Антистрессорное действие [23, 30].

10. Поддержание структурного гомеостаза в состоянии равновесия [8, 48].

В первую очередь речь идет об отчетливой стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК, что подтверждается стимуляцией синтеза ДНК-синтезирующих ядер в крае язвенных дефектов [47], умеренно выраженной ингибиции желудочной секреции, улучшении микроциркуляции в зоне повреждения и антистрессорных свойствах Д. В противо-язвенное действие препарата существенный вклад вносит его способность влиять на иммунокомпетентные клетки (лимфоциты) и изменять баланс регуляторных пептидов непосредственно в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны [1, 8]. Наряду с этим полученные результаты значительно расширяли представления о возможности ОП участвовать в защитных, компенсаторных реакциях организма при эрозивно-язвенных поражениях слизистой верхних отделов ЖКТ.

Учитывая теоретические предпосылки и данные экспериментальных работ о протекторных свойствах Д в отношении эрозивно-язвенных поражений не только гастродуоденальной зоны, но и кишечника, вызванных у крыс индометацином [33], были проведены испытания по оценке эффективности препарата у больных *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК). Гексапептид не оказывал благоприятного действия при тотальных и левосторонних язвенных процессах в толстой кишке, но был эффективен в терапии дистальных форм НЯК — при проктитах и проктосигмоидитах [10, 33].

Позднее получен позитивный ответ при использовании Д в комплексной терапии болезни Крона легкой и средней степени тяжести. Включение его в лечение таких больных сопровождалось достоверным усилением положительных эффектов по показателям гистологической и пролиферативной активности, свободнорадикального окисления по сравнению с группой лиц, получавших монотерапию месалазином [38]. О результативности лечения опиоидным гексапептидом пациентов с поражением подвздошной кишки при болезни Крона и при НПВП-гастропатии (больные с остеоартрозом) сообщила и другая группа авторов [3]. Во всех приведенных работах не наблюдалось каких-либо серьезных побочных реакций при применении гексапептида.

Эффективность Д при основных заболеваниях кишечника, в основе которых лежат различ-

ные этиопатогенетические механизмы, но которые сближают эрозивно-язвенные поражения слизистой и сдвиги в иммунной системе, сопровождающие эти заболевания, объясняется, в первую очередь, репаративными свойствами Д, которые имеют универсальный характер и распространяются на все отделы слизистой оболочки ЖКТ. Иммуномодулирующие, антистрессорные и другие свойства Д способствовали терапевтическому эффекту.

Недавно Д был использован в комплексной терапии *синдрома раздраженной кишки* (СРК) с диареей и синдромом избыточного бактериального роста. Применение его в дозе 2 мг в день на протяжении 10 суток в сочетании с рифаксиминном, дюспаталином, энтеролом, линексом достоверно повышало эффективность купирования симптоматики СРК и качество жизни пациентов. Одним из возможных механизмов такого влияния авторы [24] считают нормализацию показателей аноректальной моторики прямой кишки. Имеется сообщение о положительных результатах применения гексапептида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни и НЯК у больных бронхиальной астмой [49].

Несколько позже, чем в терапии язвенной болезни, Д начал использоваться при различных формах панкреатита. Первоначально в экспериментах на собаках с панкреатическими и желудочными фистулами были получены убедительные данные об ингибирующих свойствах препарата по отношению к объемам панкреатической секреции, дебиту амилазы, липазы, протеаз [31]. Степень ингибирования панкреатической секреции была количественно сопоставима с таковой при приеме соматостатина в тех же дозах. Многочисленные последующие эксперименты подтверждали возможности Д позитивно воздействовать на паренхиму ПЖ, на уровень ферментов, лимфатический дренаж, микроциркуляцию в очаге поражения [41].

Не должно вызывать удивления, что первыми из врачей, кто заинтересовался способностями Д оказывать многогранное влияние на ПЖ и провести апробацию лекарства в клинических условиях, были абдоминальные хирурги. В 80-е годы прошлого века лечение *острого панкреатита* (ОП) и панкреонекроза (помимо хирургического пособия) носило больше паллиативный характер и эффективных средств для купирования этих патологических процессов по сути не было — в какой-то степени такая ситуация сохраняется до настоящего времени [30].

В условиях хирургического отделения Д был применен для лечения 56 больных с различными формами ОП и панкреонекроза [17]. Д на фоне комплексной терапии абортативного панкреатита вводился внутривенно в дозе 5 мг на 15 мл хлорида натрия (в течение 3 дней), при панкреонекрозе

в той же дозе внутривенно 2–3 раза в сутки (курс лечения до 6 дней). У большинства пролеченных с использованием Д удалось добиться позитивного результата — был предупрежден переход отечной формы заболевания в панкреонекроз, остановлено прогрессирующее течение деструкции экзокринной паренхимы панкреаса (подтверждено гистологическими и электронно-микроскопическими методами), фиксировалось улучшение общего состояния.

О значимой эффективности Д в лечении ОП и некроза железы говорится также в работе В.А. Пенина [40]. Автор, кроме положительного действия пептида на клиническую картину больных, описал изменение у них продукции протеолитических ферментов ПЖ, снижение ее кининогеназной и липолитической активности. Помимо этого, гексапептид улучшал микроциркуляцию в сосудах панкреатической зоны, устранял развитие эритростазов и микроинfiltrатов.

А.И. Станулис [46] сообщил о позитивном опыте применения Д при сочетанных хирургических заболеваниях панкреатодуоденальной зоны. Автор считает целесообразным назначать терапию Д всем больным на до- и послеоперационном этапе лечения, что приводит к ускоренному заживлению даже осложненных гастродуоденальных язв, угнетению активности ферментовыведительной функции ПЖ, предупреждает переход отека в панкреонекроз. При остром холецистохолангиопанкреатите наряду со стиханием воспалительных явлений в желчевыводящих путях наблюдается уменьшение активности панкреатических ферментов, что отражается на ферментовыведительной функции печени.

В этом исследовании отрабатывались различные дозы и пути введения гексапептида (внутримышечный, парентеральный, эндолимфатический, электрофорез) в зависимости от комбинации заболеваний. Высказывалось мнение, что Д на момент исследования превосходил все известные противоязвенные средства (ИПП не рассматривались), а по своей активности в лечении заболеваний ПЖ превосходил ингибиторы протеаз, цитостатики, рибонуклеазу, пантрипин, соматостатин, кальцитонин, глюкагон. Синтетический гексапептид рассматривается автором как препарат системного действия и в этом случае его позитивное влияние на различные органы верхних отделов ЖКТ выглядит убедительным и естественным.

Продемонстрирована эффективность Д в комплексной терапии *хронического панкреатита* (ХП), развившегося после резекции желудка у больных язвенной болезнью — *постгастрорезекционный панкреатит* (ПП) [22]. Препарат применялся у 25 больных с ПП в дозе 1 мг внутримышечно 2 раза в день, 25 пациентов группы сравнения получали традиционную терапию, включающую спазмолитики, М-холинолитики,

ИПП, ферменты. Пептидное лекарство быстрее и в большем числе случаев (84%) купировало болевые ощущения в животе, диспептические проявления и другие жалобы по сравнению с контрольной группой (боли устранялись у 72% больных). Одновременно с этим отмечался ряд положительных изменений и со стороны функционального состояния панкреаса. В процессе лечения зарегистрировано снижение повышенного уровня гастрина и кортизола в периферической крови. Позитивное влияние пептида при ПП авторы связывают с восстановлением микроциркуляции и антиоксидантным действием лекарства. По данным отдаленных исследований эффект терапии с применением Д сохранялся в течение года [22].

В исследовании В.Н. Григорьевского и соавт. [20] Д непрерывно вводился 48 больным в дозе 50 мкг/кг в час во время операции (прямое хирургическое вмешательство на поджелудочной железе) и в 1–4-е сутки после нее. Выбранная тактика снизила риск развития послеоперационного ОП в 4 раза по отношению к схеме применения ингибиторов протеаз и в 2,4 раза по сравнению с введением 5-фторурацила. В других работах [16, 25] Д с успехом применяли с профилактической целью у пациентов с послеоперационным панкреатитом, возникшим после вмешательств по поводу злокачественных опухолей, в том числе рака ПЖ. Многочисленные позитивные результаты применения Д в лечении ОП и послеоперационных расстройств позволили профессору А.В. Калинину указать на возможность использования пептидного препарата при лечении рассматриваемой патологии не только в операционной хирургии, но и в терапевтической практике на до- и послеоперационном этапе [29].

На обширном клиническом материале — анализе состояния 1164 больных, подвергшихся радикальной дуоденопластике в связи с язвенной болезнью, были разработаны меры профилактики послеоперационного ОП на всех этапах ведения пациентов. Поочередное применение Д и октреотида на фоне стандартной терапии снизило частоту послеоперационных осложнений примерно в 12 раз [39].

В статье Н.В. Коробова [30] комбинация Д и аналогов соматостатина (октреотида и сандостатина) рассматривается как наиболее перспективное направление при использовании этих пептидных лекарств в лечении заболеваний ПЖ. При анализе отечественной и зарубежной литературы автор приходит к выводу о сопоставимости Д и октреотида (соматостатина) по эффективности результатов лечения ОП.

В 2007 г. группой авторов [5] был зарегистрирован патент на фармакологическую композицию, обладающую панкреатотропной активностью. Композиция, предназначенная для лечения ОП, содержит октреотид и Д в терапевтически эффек-

тивных количествах. Комбинация средств была применена для лечения экспериментального ОП, вызванного холодом у крыс. Композиция октреотида (0,1 мг/кг) и Д (0,8 и 0,9 мг/кг) вызывала при тяжелой степени тяжести ОП суммирование эффектов препаратов и оказывала выраженное лечебное действие, уменьшая летальность животных до 4%.

Гексапептид на протяжении многих лет применяется для купирования проявлений обострения ХП. Первоначально были проведены исследования по оценке эффективности Д у 53 пациентов с обострением ХП [26]. Пептидное лекарство вводили внутримышечно по 2–3 мг (в 3 мл физраствора) 2 раза в день. Длительность лечения составляла 5–6 дней. В контрольную группу входили лица, лечившиеся традиционными средствами. Д способствовал улучшению состояния больных: отмечалось более быстрое купирование болей или уменьшение их интенсивности по отношению к контрольной группе. Наблюдалось снижение уровней трипсина и амилазы до нормальных показателей у пациентов с исходно повышенным содержанием ферментов. По данным ультразвуковых исследований, проведенных в динамике заболеваний, тенденция к нормализации размеров ПЖ у больных, пролеченных с применением Д, отмечалась значительно раньше, чем в контроле. Е.А. Белоусова и соавт. [4] сообщали о быстром и эффективном купировании синдрома абдоминальной боли при ХП.

Результаты нашего исследования [9] указывают на эффективность Д, вводимого на фоне стандартной терапии в дозах 2 и 3 мг внутривенно капельно на 200,0 мл физраствора 2 раза в сутки (5 дней), у больных с отечной стадией алкогольного ХП. Препарат купировал боли у подавляющего числа больных (95%), улучшал самочувствие, повышал физическую активность, снижал уровень амилазы, показатели СОЭ и лейкоцитоз. Данные УЗИ ПЖ демонстрировали положительную динамику сокращения размеров железы за счет уменьшения отека, у ряда пациентов удалось достичь нормальных размеров панкреас. Каких-либо серьезных побочных эффектов в ходе исследования зафиксировано не было.

Возможность использования Д в терапии различных форм ХП подтвердили О.Н. Минушкин и Л.В. Масловский [36]. Ими же определено место Д в алгоритме лечения этого заболевания. По мнению авторов, гексапептид должен применяться в терапии алкогольного ХП (легкое и среднетяжелое течение, отечная форма), а также при ХП, когда в основе процесса лежат нарастание дистрофии с угнетением внешнесекреторной функции панкреас и эндокринная дисфункция. В этих случаях Д целесообразно использовать в комбина-

ции с другими средствами. При алкогольном ХП с тяжелым течением наряду с Д рекомендуется назначать октреотид. Имеется сообщение об удачном сочетании Д с лазерным облучением крови у больных ХП алкогольной этиологии [13].

О применении эндопанкреального электрофореза Д в комплексном лечении обострения ХП сообщил С.А. Пульников [42]. У лиц, пролеченных с использованием Д, наблюдалось более быстрое купирование болевого синдрома и вздутия живота, чем в контрольной группе. Было зафиксировано нормализующее влияние пептида на секрецию ферментов и гормонов ПЖ. Данный вариант терапии значительно уменьшил вероятность возникновения рецидивов обострения.

Таким образом, можно констатировать, что гексапептид Д, первоначально апробированный как средство для лечения язвенной болезни желудка и ДПК, благодаря научным изысканиям и клиническим исследованиям постепенно расширил сферу своего использования и панкреатит стал основной патологией, при которой препарат находит применение. В настоящее время Д официально разрешен Минздравом РФ в качестве средства для лечения язвенной болезни, ОП и панкреонекроза. Нельзя исключить дальнейшего расширения показаний для его использования.

В стороне от изложения материала остались многие аспекты многогранного влияния на организм лекарства на основе лейцин-энкефалина. Ведь Д находит применение не только в гастроэнтерологии, но и в кардиологии, ревматологии, реаниматологии, психиатрии и т.д. В чем же здесь секрет? Во всех рассмотренных случаях положительное действие Д на пораженную систему или орган объясняется его уникальными возможностями биорегулятора, поддерживающего гомеостаз организма на должном уровне в условиях пораженного отдела, где другие эффекты препарата (антистрессорный, иммуномодулирующий и пр.) являются вторичными.

Заключение

Известно, что, в начале второго десятилетия XXI века в мире было зарегистрировано всего 60 синтетических пептидных лекарственных средств, в том числе 14 в России [32]. Осуществление 30 лет назад синтеза гексапептида и его внедрение в клиническую практику можно расценивать как большое достижение отечественной фармакологии, биомедицинской технологии, гастроэнтерологической науки. До настоящего момента Д является первым и единственным в мире лекарственным средством, созданным на основе эндогенных ОП.

Список литературы

- Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Виноградов В.А., Титов М.И. Влияние синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина на естественную цитотоксичность лимфоцитов человека. Бюлл эксперим биол мед 1988; 4:442-5.
- Aleksandrova Ye.N., Nasonov Ye.L., Vinogradov V.A., Titov M.I. Effect of synthetic analog of endogenous opioids dalargin on natural human lymphocyte cytotoxicity. Bull eksperim biol med 1988; 4: 442-5.
- Алексеев С.А. Клинико-патогенетические особенности различных видов фармакотерапии у больных с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... д-ра мед наук. Хабаровск, 1996.
- Alekseyenko S.A. Clinical and pathogenic fishes of different types of pharmacotherapy at relapse of peptic ulcer of the stomach and duodenum: PhD degree thesis. Khabarovsk, 1996.
- Алексеев С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Дальневосточный мед журн 2010; 3:24-8.
- Alekseyenko S.A., Timoshin S.S., Bolonyaeva N.A. The effect of dalargin on gastrointestinal mucosa reparative capacity in various gastroenterological diseases. Dalnevostochny med zhurn 2010; 3: 24-8.
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуrowsкая Т.С., Цодиков Г.В. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите. Фарматека 2007; 3:29-34.
- Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Mishurovskaya T.S., Tsodikov G.V. Abdominal pain syndrome in chronic pancreatitis. Farmateka 2007; 3: 29-34.
- Беспалова Ж.Д., Овчиников М.В., Черторижский Е.А., Яснецов В.В., Иванов Ю.В. Фармацевтическая композиция, обладающая панкреатотропной активностью, и способ получения фармацевтической композиции. Патент на изобретение RU2341282 от 24. 01. 2007.
- Vespalova Zh.D., Ovchinnikov M.V., Chertorizhsky Ye.A., Yasnetsov V.V., Ivanov Yu.V. Pharmaceutical compound possessing pancreatotropic activity and the method of acquisition of the pharmaceutical composition. The patent for the invention RU 2 341 282 of 24. 01. 2007.
- Богданов А.Н. Даларгин: место и методы применения в дифференцированной терапии язвенной болезни: Дис. ... д-ра мед наук. М., 1998.
- Bogdanov A.N. Dalargin: role and methods of application in the differential peptic ulcer treatment: PhD degree thesis. M, 1998.
- Буглак Н.П., Богданов Н.Н., Лукаш С.Н. и др. Электрофорез даларгина — метод лечения дуоденальных язв. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:23-9.
- Buglak N.P., Bogdanov N.N., Lukash S.N. et al. Dalargin electrophoresis - duodenal peptic ulcer treatment method. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 23-9.
- Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 49 с.
- Bulgakov S.A. Dalargin in gastroenterology. M, 2008. 49 p.
- Булгаков С.А. Даларгин в панкреатологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; (Прил. 34):67.
- Bulgakov S.A. Dalargin in pancreatology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; (Enc. 34): 67.
- Булгаков С.А. Синтетические опиоподобные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед наук. М., 1988.
- Bulgakov S.A. Synthetic opiate-like peptides in treatment of erosive ulcerative gastro-intestinal lesions: PhD degree thesis. M, 1988.
- Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А. Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:17-9.
- Bulgakov S. A., Propisnova Ye.P., Pavlov S. A. Double blind control method in estimation of dalargin efficacy in duodenal peptic ulcer treatment. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 17-9.
- Булгаков С.А., Теплюк С.Г., Шаталов В.Н. и др. Изучение действия эндорфинов на желудочную секрецию. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. М., 1981:33-8.
- Bulgakov S. A., Teplyuk S.G., Shatalov V.N. et al. Investigation of dalargin effect on stomach secretion. Duodenal peptic ulcer. M, 1981: 33-8.
- Вахрушев Я.М., Булычев В.Ф. Лечение больных хроническим панкреатитом алкогольной этиологии и лазерным облучением крови. Клин мед 2000; 12:43-6.
- Vakhrushev Ya.M., Bulychev V.F. Alcoholic chronic pancreatitis treatment by both blood laser exposure. Klin med 2000; 12: 43-6.
- Виноградов В.А., Полонский В.М. Фармакология нового пептидного противоязвенного препарата даларгина. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.). Томск, 1985:164.
- Vinogradov V.A., Polonsky V.M. Pharmacology of new anti-ulcerative peptide dalargin. Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract). Tomsk, 1985: 164.
- Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:3-7.
- Vinogradov V.A., Smagin V.G., Titov M.I. Synthetic peptides as pharmaceuticals. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 3-7.
- Восканян С.Э., Корсаков И.Н., Найденов Е.В. Профилактика острого послеоперационного панкреатита в хирургии рака поджелудочной железы. Анн хир гепатол 2013; 2:95.
- Voskanyan S.E., Korsakov I.N., Naidyonov Ye.V. Prophylaxis of acute postsurgical pancreatitis in pancreatic cancer surgery. Ann khir gepatol 2013; 2: 95.
- Георгадзе А.К., Пермяков Н.К., Пенин В.А. и др. Эффективность даларгина в комплексном лечении больных с различными формами острого панкреатита. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.). Томск, 1985:167-8.
- Georgadze A.K., Permyakov N.K., Penin V.A. et al. Efficacy of dalargin in complex therapy of various forms of acute pancreatitis. Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract). Tomsk, 1985: 167-8.
- Георгадзе А.К., Фомин В.Б., Булгаков С.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с применением аналога лейцин-энкефалина даларгина. Хирургия 1990; 3:39-43.
- Georgadze A.K., Fomin V.B., Bulgakov S.A. Treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding by leucine-enkephaline analog dalargin. Khirurgiya 1990; 3: 39-43.
- Гомазков О.А. Мозг и нейропептиды. М.: Христианское изд-во, 1997. 170 с.
- Gomazkov O.A. Brain and neuropeptides. M.: Christian publishing house, 1997. 170 p.
- Гребенева Л.С., Максимова Н.Б., Авдеев В.Г. и др. Влияние даларгина на рубцевание дуоденальных язв и некоторые функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Нейропептиды в эксперим клин практике. М., 1986:21-3.
- Grebeneva L.S., Maximova N. B., Avdeev V.G. et al. The effect of dalargin on duodenal ulcer healing and some stomach and duodenum functions. Neuropeptides in experimental clinical practice. M, 1986: 21-3.
- Григорьевский В.Н., Короткина Р.Н., Помелов В.С. Даларгин в профилактике острого послеоперационного панкреатита. Клин хир 1989; 11:9-12.
- Grigoryevsky V.N., Korotkina R.N., Pomelov V.S. Dalargin in prevention of acute postoperative pancreatitis. Klin khir 1989; 11: 9-12.

22. Григуз Я.И., Михайлова О.Д. Оценка эффективности даларгина в лечении постгастрорезекционного панкреатита. *Практ мед* 2012; 3:78-82.
22. Grigus Ya.I., Mikhaylova O.D. Assessment of dalargin affixing in treatment of postgastrectomy pancreatitis. *Prakt med* 2012; 3: 78-82.
23. Дворцин Г.Ф., Шаталов В.Н. Антистрессорный эффект при иммобилизационном стрессе у крыс. *Бюлл эксперим биол мед* 1991; 6:617-9.
23. Dvortsin G.F., Shatalov V.N. Anti-stress effect in immobilization stress at rats. *Byull eksperim biol med* 1991; 6: 617-9.
24. Жавненко М.Ю., Крапивная О.В., Алексеенко С.А. Оценка эффективности даларгина в комплексной терапии синдрома раздраженной кишки с диареей и синдромом избыточного бактериального роста. *Дальневосточный мед журн* 2012; 3:17-9.
24. Zhavnenko M.Yu., Krapivnaya O.V., Alekseyenko S.A. Assessment of efficacy of dalargin in complex therapy of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth syndrome. *Dalnevostochny med zhurn* 2012; 3:17-9.
25. Жибинова Е.В., Межин В.Ю., Поклонова И.Н., Буров И.В. Применение даларгина для профилактики послеоперационного панкреатита. Тез. 8-го Всерос. съезда анестезиол. реаниматол. Омск, 2002:304.
25. Zhibinova E.V., Mezhin V.Yu., Poklonova I.N., Burov I.V. Administration of dalargin for prophylaxis of postoperative pancreatitis. Abstracts of the 8th All-Russia. congress anesteziol. reanimatol. Omsk, 2002: 304.
26. Иваников И.О., Виноградов В.А. Результаты применения даларгина при панкреатите. *Материалы конф. ВНОГ. Смоленск*, 1991:224-6.
26. Ivanikov I.O., Vinogradov V.A. Dalargin treatment results in pancreatitis. Abstracts of VNOG conference. Smolensk, 1991: 224-6.
27. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Триада-Х, 1995. 255 с.
27. Ivashkin V.T., Megro F., Lapina T.L. *Helicobacter pylori*: revolution in gastroenterology. M.: Triada-H, 1995. 255 p.
28. Ильинский О.Б., Спевак С.Е., Шехтер А.Б. и др. Новый пептидный активатор репаративной регенерации тканей. *Фармакол токсикол* 1987; 4:64-6.
28. Ilyinsky O.B., Spevak S.E., Shekhter A.B. et al. New peptide activator of reparative angogenesis. *Farmakol toksikol* 1987; 4: 64-6.
29. Калинин А.В. Острый и хронический панкреатиты. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
29. Kalinin A.V. Acute and chronic pancreatites. M.: Medpress-inform, 2016.
30. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита. *Ведомости науч центра экспертизы средств мед применения* 2007; 4:93-8.
30. Korobov N.V. Russian innovation pharmaceuticals: their role of dalargin in acute pancreatitis treatment. *Bulletin scientific center of pharmacological agents evaluation* 2007; 4: 93-8.
31. Курзанов А.Н., Олейник В.А., Виноградов В.А. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию. *Бюлл ВКНЦ АМН СССР* 1986; 2:74-6.
31. Kurzanov A.N., Oleynik V.A., Vinogradov V.A. Dalargin affect on pancreatic secretion. *Bull. of Cardiological scientific center AMN USSR* 1986; 2: 74-6.
32. Куцылло К. Вопросы биоорганической химии. *Наука* 2011; 2:48-9.
32. Kutsyllo K. Issues of bioorganic chemistry. *Nauka* 2011; 2:48-9.
33. Ламборт И.Н. Опыт применения даларгина в терапии язвенного колита с дистальным поражением кишки. *Хрон. болезни кишечника. Респ. сб. науч. трудов. М.*, 1987:79-82.
33. Lambort I.N. Experience of distal ulcerative colitis treatment by dalargin. *Khron. bolezni kishechnika. Abstracts. M.*, 1987: 79-82.
34. Лапина Т.Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии. *Рус мед журн* 2005; 1:23-7.
34. Lapina T.L. Pharmacological bases of antisecretory therapy. *Rus med zhurn* 2005; 1: 23-7.
35. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А. и др. Язвенная болезнь. М., 1995:150 с.
35. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Elizavetina G.A. et al. Peptic ulcer. M., 1995: 150 p.
36. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. *Consilium medicum* 2005; 6:444-7.
36. Minushkin O.N., Maslovsky L.V. Etiological aspects of chronic pancreatitis treatment. *Consilium medicum* 2005; 6: 444-7.
37. Наумова Л.А. Применение даларгина в комплексном лечении эрозивно-язвенной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2001.
37. Naumova L.A. Dalargin in treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in pediatrics: MD degree thesis. Khabarovsk, 2001.
38. Ожегов Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения месалазина и даларгина в лечении болезни Крона: Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2010.
38. Ozhegov Ye.V. Clinical and pathogenic justification of mesalazine and dalargin application in Crohn's disease treatment: MD degree thesis. Khabarovsk, 2010.
39. Оноприев В.И., Восканян С.Э., Корсаков И.Н. Профилактика острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики. *Кубанский науч мед вестн* 2006; 7-8:107-15.
39. Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Korsakov I.N. Prophylaxis of acute postoperative pancreatitis after radical duodenoplasty. *Kubansky nauch med vestn* 2006; 7-8:107-15.
40. Пенин В.А. Регуляторные пептиды в лечении хирургических заболеваний брюшной полости. 1992. 86 с.
40. Penin V.A. Regulatory peptides in treatment of abdominal surgical diseases. 1992. 86 p.
41. Пермяков Н.К., Титова Г.П., Пенин В.А. и др. Особенности морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе под влиянием лечения даларгином. *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (Тез. докл.)*. Томск, 1985:104-5.
41. Permyakov N.K., Titova G.P., Penin V.A. et al. Pattern of pancreatic morphological changes at experimental pancreatic necrosis under dalargin therapy. *Neuropeptides: their role in physiology and pathology (Abstract)*. Tomsk, 1985: 104-5.
42. Пульников С.А. Комплексное лечение хронического рецидивирующего панкреатита с применением даларгин-электрофореза: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
42. Pulknikov S.A. combined therapy of a chronic relapsing pancreatitis using dalargin electrophoresis: MD degree thesis. M., 2002.
43. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. М.: Наука, 1983. 270 с.
43. Smagin V.G., Vinogradov V.A., Bulgakov S.A. Opiate receptors ligands. M.: Science, 1983. 270 p.
44. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. и др. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни. *Тер арх* 1987; 2:44-8.
44. Smagin V.G., Vinogradov V.A., Bulgakov S.A. et al. Synthetic peptide dalargin in treatment of peptic ulcer. *Ter arkh* 1987; 2: 44-8.
45. Стайн Л., Беллуци Д. Эндорфины мозга и ощущение хорошего самочувствия: психобиологическая гипотеза // Эндорфины. М.: Мир, 1981:294-307.
45. Stein L., Bellutsi D. Brain endorphins and feeling of well-being: psychobiological hypothesis//Endorphins. M.: Mir, 1981: 294-307.

46. Станулис А.И. Регуляторные пептиды в хирургической гастроэнтерологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
46. Stanulis A.I. Regulatory peptides in surgical gastroenterology: PhD degree thesis. M, 1992.
47. Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А. Влияние даларгина на репаративную возможность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Клинический журнал 1991; 3:75-8.
47. Timoshin S.S., Alekseyenko S.A., Shtuka A.A. Dalargin effect on reparative potential of gastroduodenal mucosa in duodenal peptic ulcer. Klin med 1991; 3: 75-8.
48. Тимошин С.С., Сазонова Е.Н. Влияние регуляторных пептидов на процессы поддержания структурного гомеостаза. Дальневосточный медицинский журнал 2005; 3:94-6.
48. Timoshin S.S., Sazonova Ye.N. Regulatory peptides effect on structural homeostasis regulation processes. Dalnevostochny med zhurn 2005; 3: 94-6.
49. Чамсутдинов Н.У. Патология желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой и ее терапевтическая коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. Махачкала, 2005.
49. Chamsutdinov N.U. Gastro-intestinal pathology in bronchial asthma and its therapeutic treatment: PhD degree thesis. Makhachkala, 2005.
50. Чорбинская С., Гасилин В., Булгаков С. Современные противоязвенные препараты и их взаимодействие с другими лекарственными средствами. М.: Испо-Сервис, 1998. 120 с.
50. Chorbinskaya S., Gasilin V., Bulgakov S. Modern drugs for peptic ulcer treatment and their interaction with other pharmaceuticals. M.: Ispo-Service, 1998. 120 p.
51. Ярыгин К.Н., Шитин А.Г., Полонский В.М. и др. Влияние периферического введения даларгина на активность орнитиндекарбоксилазы в слизистой двенадцатиперстной кишки крыс с экспериментальными дуоденальными язвами. Бюлль АМН СССР 1986; 2:76-8.
51. Yarygin K.N., Shitin A.G., Polonsky V.M. et al. Dalargin peripheral injection effect on duodenal mucosa ornithine decarboxylase activity in rats with experimental duodenal ulcers. Bull. USSR Academy of Medical Sciences of 1986; 2:76-8.
52. Ambinder R.F., Scyuster M.M. Endorphins: New gut peptides with a familiar face. Gastroenterology 1979; 77:1132-40.
53. Bueno L., Fioramonti J. Action of opiates on gastrointestinal function. Baillieres Clin Gastroenterol 1988; 2:123.
54. Goldstein A., Jowney L., Pal B.K. Sterospecific and non-specific interaction of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. Proc Nat Acad Sci USA 1971; 68:1742-5.
55. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., et al. Identification of two related forms from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975; 258:577-9.
56. Konturek S.J., Tasler J., Schally A., et al. Enkephalin inhibits the release and action of secretin on pancreatic secretion (abs.). Gastroenterology 1979; 7:1174-8.
57. Konturek S.J., Tasler J., Cieszkowski M., et al. Comparison of metionine - enkephalin and morphine in the stimulation of gastric acid secretion in the dog. Gastroenterology 1980; 78:294-300.
58. Morley J.E., Levine A.S. Stress - induced eating is mediated through endogenous opiates. Science 1980; 209:1259-61.
59. Shabbazian A., Heinemann A., Schmidhamme H., et al. Involvement of kappa, but not delta - opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea pig intestine. Br J Pharmacol 2002; 135:741-50.
60. Shea-Donohue P.T., Price R., Dubois A. The role of endogenous opiates in the gastric response to a water load. Gastroenterology 1981; 80:1282.
61. Snyder S.H. Brain peptides as neurotransmitters. Science 1980; 209:976-83.
62. Terenius L., Wahlstrom A. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids. Acta pharmacol toxicol 1974; 35:55-7.
63. Walker J.S. Anti-inflammatory effects of opioids. Adv Exp Med Biol 2003; 521:148-60.