

мости антропогенных загрязнений в генезе хронического бронхита // Тер. архив. - 1993. - №7. - С. 54-58.

3. Medbo A., Melbye H. Lung function testing in the elderly - Can we still use FEV-1/FVC as a criterion of COPD? // Respir. Med. - 2006. - Vol. 101. - P. 1097-1105.

4. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 773-780.

5. Walker P.P., Mitchell P., Diamantea F. et al. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 28. - P. 945-952.

6. Добрых В.А., Захарычева Т.А. Дым лесных пожаров и здоровье. - Хабаровск, 2009. - 200 с.

7. Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. - М.: Медицина, 2003. - 495 с.

8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. - М.: Медиа Сфера, 1998. - 347 с.

9. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. - М., 2004. - С. 253.

10. Гнатюк О.П. Влияние дыма лесных пожаров на возникновение и течение болезней органов дыхания: автореф. дис. .... канд. мед. наук. - Владивосток, 2003. - 24 с.

11. Добрых В.А. Диспергационный транспорт и физические свойства бронхоальвеолярного содержимого у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Л., 1989. - 32 с.

**Координаты для связи с авторами:** Добрых Вячеслав Анатольевич — доктор мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-39-50-20; Мун Ирина Енסיковна — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ; Медведева Елизавета Владимировна — канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры гигиены ДВГМУ; Тен Татьяна Климентьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ; Хрипкова Людмила Степановна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ; Ковалева Ольга Александровна — врач-цитолог 301-го ОВКГ; Гнатюк Олег Петрович — канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ДВГМУ; Уварова Ирина Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ; Макаревич Андрей Михайлович — зав. пульмонологическим отделением 301-го ОВКГ; Колосов Виктор Павлович — доктор мед. наук, директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии органов дыхания.



УДК 616.33 - 02 : 615.276.3

С.А. Алексеенко<sup>1</sup>, С.С. Тимошин<sup>1</sup>, Н.А. Болоняева<sup>2</sup>, Е.В. Ожегов<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Животова<sup>1</sup>, М.Ю. Флейшман<sup>1</sup>, М.Ю. Жавненко<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА РЕПАРАТИВНУЮ СПОСОБНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дальневосточный государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;  
ГУЗ «Консультативно-диагностический центр «Вивея»<sup>2</sup>,  
680000, ул. Запарина, 83, тел.: 8-(4212)-45-15-40, e-mail: glavvrach.viveya@inbox.ru, г. Хабаровск

Идентификация ведущей роли пептидов в функционировании интегративных систем и в работе регуляторного континуума послужила основанием для создания на их основе лекарственных форм. Модификация молекулярной структуры эндогенных пептидных регуляторов позволяет достичь их высокой избирательности. Пептидные регуляторы способны оказывать физиологические эффекты в сверхнизких концентрациях, у них минимальный уровень побочных эффектов. Важным достоинством лекарственных форм, созданных на основе пептидных регуляторов, является их физиологический метаболизм и распад в тканях без образования токсичных продук-

тов. Синтетический аналог лей-энкефалина — даларгин был первым лигандом опиоидных рецепторов, сертифицированным для клинического применения. Введение в структуру молекул D-аланина обеспечивает пептиду устойчивость к действию эндопептидаз, увеличивая период полураспада препарата. Присутствие аргинина не только предотвращает проникновение опиата через гематоэнцефалический барьер, но и обеспечивает ряд фармакологических эффектов даларгина, в частности, его цитопротективный эффект [2, 9].

В ранее проведенных работах нами впервые была установлена способность даларгина активировать репа-

ративные процессы при язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Это во многом обеспечивается стимулирующей синтезом ДНК в эпителиоцитах в зоне язвенного дефекта [7].

Целью нашего исследования являлось изучение влияния даларгина на репаративную способность слизистой оболочки верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта при заболеваниях с различным патогенезом (НПВП-гастропатия, болезнь Крона).

#### Материалы и методы

Развитие НПВП-гастропатии диагностировали у 54 больных, страдавших остеоартрозом. Среди включенных в исследование больных было 19 мужчин и 35 женщин (средний возраст  $48,6 \pm 12,5$  г.). В качестве нестероидного противовоспалительного препарата использовали диклофенак в дозе  $0,05 \times 2$  раза в сут. Указанная доза является среднетерапевтической и широко используется в практике. Диклофенак был назначен больным впервые или после 5-6 дн. периода «wash out» (без приема НПВП). Длительность лечения диклофенаком составила 28 дн. Находящиеся под наблюдением пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, индексу массы тела, характеру и длительности основного заболевания. Первую группу составили 25 пациентов, получавших только нестероидный противовоспалительный препарат. Наряду с диклофенаком 29 пациентов второй группы получали даларгин ежедневно внутримышечно в дозе 0,002 г. Длительность наблюдения и лечения составила 28 дн. Всем больным проводили фиброгастроэноскопию с биопсией слизистой оболочки желудка в динамике до начала лечения и через 4 нед. терапии НПВП. Для количественной оценки повреждений желудка использовали критерии А. Euler [10].

Изучение репаративной способности слизистой оболочки подвздошной кишки было проведено у 45 больных (24 мужчин и 21 женщины, средний возраст  $40,2 \pm 11,4$  г.) с впервые выявленной болезнью Крона легкой и средней степени тяжести в стадии обострения. Обследованные больные были разделены на две рандомизированные группы: первая группа, в которой 30 пациентов получали стандартную терапию месалазином 3,0 г в сут в течение 8 нед., и вторая группа, в которой 15 пациентов получали комплексную терапию (месалазин 3,0 г в сут в течение 8 нед. и даларгин). Даларгин вводили в течение 28 дн. внутримышечно в дозе 0,002 г в день. Для исследования толстого кишечника и терминального отдела подвздошной кишки проводили фиброколоноскопию по стандартной методике аппаратами фирмы «Olympus» с торцевой оптикой. Выполнялась прицельная ступенчатая биопсия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки.

Определение показателя пролиферации эпителия — экспрессию антигена Ki-67 — проводили с помощью иммуногистохимической полимерной технологии Novolink (Polymer Detection System), Novocastra™. Индекс экспрессии антигена Ki-67 выражался в процентах. Подсчет индекса метки Ki-67 позитивных клеток, после окрашивания гематоксилином, осуществлялся в процентах из расчета на 1000 подсчитанных клеток.

При статистической обработке результатов исследований в случае нормального распределения данных

#### Резюме

Изучено влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудка при НПВП-гастропатии и слизистой оболочки подвздошной кишки при болезни Крона. Введение даларгина в суточной дозе 0,002 г в течение 4 нед. достоверно снижало частоту развития НПВП-гастропатии у 29 больных с остеоартрозом. Даларгин активировал синтез ДНК в эпителиоцитах желудка, способствуя сохранению тканевого гомеостаза. У 15 пациентов с болезнью Крона включение в комплексную терапию даларгина в суточной дозе 0,002 г в течение четырех недель способствовало более выраженному снижению активности заболевания по эндоскопическим и морфологическим критериям, нормализации пролиферативной активности энтероцитов. Обсуждаются механизмы реализации протективного действия даларгина при НПВП-гастропатии и болезни Крона.

*Ключевые слова:* даларгин, пролиферация эпителия, НПВП-гастропатия, болезнь Крона.

S.A. Alekseenko, S.S. Timoshin, N.A. Bolonyaeva,  
E.V. Ozhegov, E.Y. Zhivotova, M.Y. Fleischman,  
M.Y. Zhavnenko

#### INFLUENCE OF DALARGIN ON REPARATIVE ABILITY OF THE GASTROINTESTINAL MUCOSA IN VARIOUS GASTROENTEROLOGICAL DISEASES

*Far eastern state medical university;  
GUZ Consultative and Diagnostic Center «Viveya»,  
Khabarovsk*

#### Summary

The influence of Dalargin on reparative ability of the gastric mucosa in NSAID-gastropathy and of the ileum mucosa on Crohn's disease has been studied. A daily introduction of Dalargin in the dose of 0,002 g for four weeks significantly reduced the progression rate of NSAID-gastropathy in 29 patients with osteoarthritis. Dalargin activated DNA synthesis in epithelial cells of the stomach, facilitating the tissue homeostasis maintenance. In 15 patients with Crohn's disease included in the complex therapy a daily dose of Dalargin of 0,002 g for four weeks promoted more pronounced disease activity reduction according to endoscopic and morphological criteria, and normalization of enterocytes proliferative activity. The mechanisms of protective Dalargin actions implementation in NSAID-gastropathy and Crohn's disease is the subject of the discussion.

*Key words:* Dalargin, epithelial cells proliferation, NSAID-gastropathy, Crohn's disease.

использовали t-критерий Стьюдента, при нормальном распределении изменений исходных данных — парный t-критерий Стьюдента. Все статистические расчеты осуществляли с помощью программы Statistica 5.0. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что комбинированная терапия диклофенаком в сочетании с даларгином сопровождалась меньшей частотой развития

НПВП-гастропатии в сравнении с монотерапией диклофенаком. На фоне проводимой монотерапии диклофенаком у обследованных больных остеоартрозом достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличилась степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка по данным эндоскопического исследования. Эндоскопические критерии A. Euler в баллах в первой группе составили до лечения  $3,67 \pm 0,8$ , после лечения —  $6,67 \pm 0,67$  ( $p < 0,05$ ), во второй группе соответственно  $5,08 \pm 0,51$  и  $2,91 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ).

Состояние пролиферативных процессов в слизистой оболочке желудка исследовали с помощью иммуногистохимического окрашивания на Ki-67. В неизменной слизистой оболочке желудка индекс метки Ki-67 составил  $15,75 \pm 2,64\%$ . У больных с хроническим гастритом в наших исследованиях пролиферативный компартмент составил  $27,52 \pm 1,38\%$ . После 28-дневного курса лечения диклофенаком мы не наблюдали достоверных изменений показателей регенераторного потенциала: индекс метки Ki-67 в этой группе пациентов до приема диклофенака составил  $29,97 \pm 2,95\%$ , после курса лечения —  $26,88 \pm 3,06\%$ . Пролиферативная активность эпителия слизистой оболочки желудка у пациентов, принимавших диклофенак и далаггин, достоверно увеличивалась: индекс метки Ki-67 до приема препаратов составил  $27,52 \pm 1,38\%$ , после курса лечения диклофенаком и далаггином —  $32,99 \pm 1,43\%$  ( $p < 0,05$ ).

До начала терапии у всех 45 пациентов с болезнью Крона эндоскопические (наличие эрозий) и морфологические изменения указывали на умеренную степень активности заболевания. После проведения 8-недельного курса терапии месалазином были получены данные о снижении степени активности у 6 пациентов (20%) до минимальной с заживлением эрозий ( $p < 0,05$ ). После проведения комплексного лечения месалазином и далаггином были получены данные о снижении степени активности заболевания у 11 пациентов (73,3%) до минимальной с заживлением эрозий ( $p < 0,05$ ). Согласно межгрупповому сравнительному анализу по критерию Фишера, в группе пациентов, получавших месалазин и далаггин, эффект был достоверно более выраженным.

У пациентов с болезнью Крона в подвздошной кишке до лечения имела место активация процессов пролиферации эпителия по сравнению с неизменной слизистой оболочкой (индекс метки Ki-67 =  $10,64 \pm 0,62\%$ ). Индекс метки Ki-67 составил  $24,05 \pm 1,17\%$  в группе пациентов, получавших в дальнейшем месалазин ( $p < 0,05$ ), и  $22,91 \pm 0,92\%$  в группе больных, получавших в дальнейшем месалазин и далаггин ( $p < 0,05$ ). После проведения монотерапии месалазином отмечалось достоверное уменьшение пролиферативной активности энтероцитов (индекс метки Ki-67 составил  $18,6 \pm 1,18\%$ ,  $p < 0,05$ ), направленное на нормализацию процессов клеточного деления. В группе пациентов, получавших комплексное лечение месалазином и далаггином, произошли аналогичные изменения (индекс метки Ki-67 составил  $14,38 \pm 0,82\%$ ,  $p < 0,05$ ). При межгрупповом сравнении после лечения эти изменения носили достоверно более выраженный характер у пациентов, получавших месалазин и далаггин.

Побочных эффектов при лечении далаггином у обследованных нами пациентов не наблюдалось. Способность далаггина заживлять тканевые дефекты имеет универсальный характер и проявляется в различных клеточных популяциях [8].

Полученные нами данные подтверждают эффективность далаггина в протекции и адаптации слизистой оболочки желудка и подвздошной кишки к действию повреждающих агентов. В механизмах протективного действия далаггина при НПВП-гастропатии и болезни Крона существенное значение может иметь ряд факторов:

1) далаггин является синтетическим энкефалином; энкефалины составляют значимую часть эндогенной защитной антистрессорной системы организма [1];

2) далаггин обладает выраженной антиоксидантной активностью; данные хемилуминесцентного анализа подтвердили способность далаггина существенно компенсировать проявления оксидативного стресса [4];

3) развитию эрозий при НПВП-гастропатиях предшествуют микроциркуляторные нарушения; далаггин способен нормализовать процессы микроциркуляции [6];

4) освобождающийся в ходе энзиматической деградациии далаггина аргинин является модулятором активности NO-синтазы [3]; NO является важнейшим фактором поддержки адекватного уровня кровоснабжения и сохранения тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [5];

5) далаггин способен активировать секрецию простагландинов [1];

6) далаггин усиливает репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, стимулируя или нормализуя пролиферативные процессы в эпителии, способствуя сохранению тканевого гомеостаза при различных гастроэнтерологических заболеваниях [8].

Наряду с отсутствием осложнений, связанных с применением далаггина, в качестве его преимущества перед другими препаратами следует отметить тот факт, что далаггин не является ксенобиотиком [1]. Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что у далаггина нет синдрома отмены, и он не оказывает воздействия в обычных условиях на эндокринный статус [1, 9].

## Выводы

1. Способность далаггина заживлять дефекты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта проявляется в верхних (желудок) и нижних (подвздошная кишка) отделах при различных гастроэнтерологических заболеваниях (НПВП-гастропатия, болезнь Крона).

2. Далаггин усиливает репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, опосредуя свой эффект через модуляцию пролиферативных процессов в эпителии, способствуя сохранению тканевого гомеостаза при различных гастроэнтерологических заболеваниях (НПВП-гастропатия, болезнь Крона).

3. Результаты наших исследований позволяют рекомендовать далаггин для использования в гастроэнтерологической практике при НПВП-гастропатии и болезни Крона.

## Л и т е р а т у р а

1. Виноградов В.А., Полонский В.М. Далаггин — первый аналог энкефалинов, применяемых в гастроэнтерологии // Тер. архив. - 1988. - №8. - С. 147-153.

2. Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Лебедев О.А. и др. Влияние далаггина на процессы синтеза ДНК в слизистой оболочке желудка белых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2007. - Т. 144, №9. - С. 288-290.

3. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. - Новосибирск, 1994. - 203 с.

4. Ожегов Е.В., Алексеенко С.А., Лебедев О.А. и др. Применение даларгина в комплексной терапии болезни Крона // Дальнев. мед. журнал. - 2009. - №2. - С. 11-13.

5. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Рос. журнал гастроэнтерологии. - 1998. - №1. - С. 53-60.

6. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В., Ушакова О.В. Даларгин в комплексном лечении язвенных поражений при синдроме диабетической стопы. - Хабаровск, 2002. - 80 с.

7. Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А. Влияние даларгина на репаративную способность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клини. медицина. - 1991. - №3. - С. 75-78.

8. Тимошин С.С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта // Рос. журнал гастроэнтерологии. - 2001. - №4. - С. 38-43.

9. Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д. Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием // Бюл. ВКНЦ АМН РАМН. - 1985. - №2. - С. 72-76.

10. Euler A.R., Popiela T., Tytgat G.N. A multiclinic trial evaluating arboprostil as a therapeutic agent for gastric ulcer // Gastroenterology. - 1989. - Vol. 96, № 4. - P. 967-971.

**Координаты для связи с авторами:** Алексеенко Сергей Алексеевич — зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-98-05-36, e-mail: alexeenko@mail.fesmu.ru; Тимошин Сергей Серафимович — зав. ЦНИЛ ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-32-99-64, e-mail: timoshinss@yandex.ru; Болоняева Наталья Александровна — гл. врач Консультативно-диагностического центра «Вивея», тел.: 8-(4212)-45-15-40, e-mail: glavvrach.viveya@inbjox.ru; Ожегов Евгений Владимирович — аспирант кафедры госпитальной терапии ДВГМУ; Животова Елена Юрьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ; Флейшман Марина Юрьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ; Жавненко Мария Юрьевна — клин. ординатор госпитальной терапии ДВГМУ.



УДК 616.441 - 038 : 616.12

Р.В. Захаренко

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ) по своей суммарной частоте в популяции занимают первое место в структуре эндокринной патологии. Нередко они формируют клинические симптомы других тяжелых расстройств, включая сердечно-сосудистые нарушения, либо сочетаются с уже существующей кардиальной патологией. Главным образом это относится к пациентам пожилого возраста, т.к. частота и ЗЩЖ, и кардиальная патология увеличиваются с возрастом.

В последние десятилетия детализированы механизмы взаимодействия тиреоидных гормонов с клеточными структурами, а также изучены клинические особенности сочетанной тиреоидной и кардиальной патологии. В настоящее время имеется много доказательств непосредственного действия гормонов щитовидной железы на сердечную мышцу. Так, рецепторы для тиреоидных гормонов были обнаружены на мембранах миокардиальных клеток. Основные эффекты тиреоидных гормонов (ТГ) на миокардиоциты реализуются на уровне ядра (генома), хо-

тя они действуют и вне его на плазматическую мембрану клетки, цитоплазму, митохондрии и другие внеядерные клеточные структуры. Поступив в клетку, ТГ проникают в ядро, где связываются с ядерными рецепторами, образуя комплекс-лиганд, влияющий на экспрессию генов, что в свою очередь изменяет синтез мРНК и соответствующих белков [3].

Внеядерными или внегеномными эффектами ТГ являются те, которые осуществляются без участия ядерных рецепторов этих гормонов. Многие негеномные эффекты ТГ играют, по-видимому, гомеостатическую роль. К ним относятся регуляция внутриклеточного уровня некоторых ионов, транспорт глюкозы, аминокислот. Следует отметить, что клеточная мембрана содержит ряд энергозависимых транспортных систем для тиреоидных гормонов. Негеномные эффекты, например, инактивация Na<sup>+</sup>-каналов или стимуляция активности Ca<sup>++</sup>-АТФ-азы в эритроцитах соотносятся с известными физиологическими сдвигами: изменением содержания Ca<sup>2+</sup> в миокарде