

Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы

© Д.м.н., проф. С.А. БУЛГАКОВ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор состояния проблемы лечения заболеваний поджелудочной железы при помощи пептидных лекарств. Основное внимание уделяется анализу применения соматостатина, октреотида и синтетического аналога лейцин-энкефалина-даларгина. Несмотря на многочисленные исследования терапевтического действия этих средств при острых панкреатитах и панкреонекрозах, получить однозначный ответ об их эффективности не удается из-за отсутствия работ, выполненных в соответствии с критериями доказательной медицины. Сообщается о разработке нового лекарства Далоктин П, представляющего собой комбинацию октреотида и даларгина.

Ключевые слова: поджелудочная железа, заболевания, лекарства, пептиды.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва Россия; e-mail: av22956@akado.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9004-9400>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Булгаков С.А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):30-34.
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>.

Peptide therapeutics in pancreatology

© S.A. BULGAKOV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pancreatic disease management using peptide drugs is reviewed in the article. Somatostatin, octreotide and synthetic analogue of leucine — enkephalin dalargin are under precise attention. Despite various studies of therapeutic effect of these drugs in acute pancreatitis and pancreatic necrosis, their effectiveness is still unclear due to absent works performed according to criteria of evidence-based medicine. It is reported about new medicine «Dalocin P» that is a combination of octreotide and dalargin.

Keywords: pancreas, diseases, drugs, peptides.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bulgakov Sergey Aleksandrovich — Doc. of Med. Sci., professor, Pirogov Russian National Research Medical University of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia; e-mail: av22956@akado.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9004-9400>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bulgakov S.A. Peptide therapeutics in pancreatology. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(4):30-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>

В первом десятилетии нового века группой ученых из Цюрихского университета была опубликована статья под названием «Лечение острого панкреатита с позиции доказательной медицины. Взгляд на устоявшуюся парадигму» [1]. В ней анализировались данные, полученные различными научными группами в большом числе клинических испытаний, выполненных в соответствии с правилами, принятыми в доказательной медицине, о результатах лечения пан-

креатитов. Была представлена оценка эффективности наиболее часто применяемых средств для лечения острого панкреатита (ОП): габексилата мезилата, лексипафанта, аprotинина (контрикал, трасилол), октреотида (аналог соматостатина). Выводы метаанализов оказались весьма неожиданными: ни одно из указанных средств не может расцениваться как эффективное лекарство для лечения панкреатитов в силу их недостаточно доказанной эффективности.

Выводы этой работы заставили ученых пересмотреть значимость антисекреторных и антипротеазных препаратов в лечении ОП. И если в странах Западной Европы и США практически отказались от использования указанных средств, то в России их до настоящего момента достаточно часто назначают врачи для купирования явлений ОП. Вероятно, наиболее часто из этих средств назначают сандостатин (октреотид). Октреотид (ОК) является синтетическим аналогом октапептида соматостатина (СС). СС был выделен из гипоталамуса овцы в 1973 г. Несколько позднее его определили в ЦНС и периферической нервной системе (НС), локализовали в Д-клетках автономной НС поджелудочной железы (ПЖ), в желудке и двенадцатиперстной кишке. Были установлены две молекулярные формы природного СС — S-14 и S-28. Первая форма трактуется как нейропептид, вторая — как циркулирующий гормон. СС тормозит выделение, но не синтез гормона роста. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) он тормозит секрецию большинства интестинальных гормонов, наряду с этим выражено угнетает желудочную секрецию, секрецию панкреатических ферментов и бикарбонатов, снижает кровоток в органах брюшной полости [2, 3].

В 1982 г. швейцарская фирма «Сандоз» создала длительно действующий синтетический аналог СС, который получил название сандостатин (ОК). Это лекарственное соединение сохранило многочисленные эффекты СС, в основном ингибирующего характера в отношении гормонов пищеварительной системы, желудочной и пищеварительной секреции. Механизм действия ОК основан на угнетении аденилатциклазы и последующем уменьшении цАМФ в клетке. Ингибирующий эффект ОК на G-клетки желудка приводил к торможению продукции гормона гастрин, что сказывалось на недостаточной выработке секреции пепсина и соляной кислоты. Уменьшение концентрации другого гормона (мотилин) приводило к снижению моторной активности ЖКТ.

В 80—90 годы XX века одним из ведущих факторов развития ОП считали активизацию панкреатических ферментов, приводящую в конечном итоге к «самоперевариванию» железы. Ингибция панкреатической секреции и ферментных систем путем назначения СС или ОК выглядела перспективно. Этому способствовали первые положительные результаты клинических наблюдений воздействия СС на ПЖ больных с ОП [4]. Позднее в многочисленных клинических работах подтвердить эффективность СС в лечении ОП не удавалось [5, 6].

Практически такая же ситуация возникла с использованием ОК в лечении больных ОП. Первоначально появились обнадеживающие статьи об эффективности ОК в купировании приступов панкреатитов, однако по мере накопления результатов иссле-

дований, проведенных по правилам доказательной медицины, число отрицательных отзывов об ОК как эффективном средстве нарастало. Примером может служить работа S. Heinrich и соавт. [1]. Этот метаанализ объединил четыре клинических исследования. Его результаты свидетельствовали, что ОК не уменьшает количество хирургических вмешательств у больных ОП (23,3% против 16,3%; $p=0,09$), не снижает частоту развития сепсиса, не уменьшает летальность, а также общее количество осложнений (70,6% против 63,2%; $p=0,2$). Помимо этого, не установили разницы для любого пути введения лекарства (подкожно или внутривенно). В итоге авторы не рекомендуют пациентам с тяжелым ОП назначать ОК. В других работах того же периода времени число негативных отзывов возможности применения пептидного препарата ОК при ОП постоянно нарастало, что привело к ситуации, когда медицинские стандарты Великобритании, Международной ассоциации панкреатологов не рекомендовали применение ОК и СС при ОП [7—9]. Таким образом, идея применения мощных антисекреторных и антиферментных средств (и в первую очередь СС и ОК) в лечении ОП не нашла подтверждения в клинической практике гастроэнтерологов и абдоминальных хирургов. Вместе с тем ОК и СС находят применение в современной хирургии, они эффективно останавливают кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени, применяются для профилактики рецидивов, при секреторирующих эндокринных опухолях поджелудочной железы (глюкагономы, ВИПомы, карциноидные опухоли, гастриномы, синдром Золлингера—Эллисона), могут использоваться при лечении акромегалии.

В этой ситуации в конце 80-х — в начале 90-х годов в нашей стране для лечения ОП начал широко применяться пептидный препарат даларгин. Даларгин является синтетическим аналогом лейцин-энкефалина (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Ley-Arg). Являясь синтетическим опиоидным нейропептидом, он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности [3, 10]. Фармакологическое действие опиоида преимущественно обусловлено взаимодействием с дельта-рецепторами и в меньшей степени с мю-рецепторами. Даларгин в первую очередь является активным регулятором гомеостаза организма, обладает способностью влиять на различные биологические системы. В экспериментальных исследованиях на модели цистиаминовых дуоденальных язв у крыс было показано, что даларгин обладает мощным репаративным действием в отношении язвенных поражений [11]. Установленная активность была подтверждена стимуляцией в дуоденальной слизистой маркерного энзима процессов

регенерации — орнитиндекарбониксилазы (ОДК). Выраженная способность гексапептида активировать процессы регенерации и роста тканей, наряду с выявленными умеренными антисекреторными эффектами в отношении желудочной и панкреатической секреции, улучшение микроциркуляции крови в зоне повреждения определили возможности средства в лечении целого ряда гастроэнтерологических заболеваний [12]. В качестве лекарственного средства даларгин в настоящее время применяют для лечения язвенной болезни (ЯБ), панкреатитов, в том числе ОП, панкреонекрозов.

Уже в первых работах хирургов были получены убедительные данные о способности даларгина (5 мг/сут) ограничивать или приостанавливать прогрессирующее течение деструкции экзокринной паренхимы ПЖ (было подтверждено гистологическими и электронно-микроскопическими методами) у 56 больных различными формами ОП и развивающегося панкреонекроза [13, 14]. В исследовании Р.Х. Васильева и соавт. [15] отработывались различные дозы и пути введения пептида при сочетанных гастроэнтерологических заболеваниях (например, ЯБ и ОП). Даларгин был высоко эффективен в лечении сочетанных заболеваний панкреатодуоденальной зоны. По результатам исследований, проводимых в клинике хирургии, было предложено назначать терапию гексапептидом всем больным на до- и послеоперационном этапе лечения, что приводило к ускоренному заживлению осложненных гастродуоденальных язв, предупреждению перехода отека в панкреонекроз, угнетению ферментовыделительной функции ПЖ. При сравнении терапевтической активности даларгина и других средств, применяемых в лечении ЯБ, пептидное средство по своей активности превосходило все другие противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы в работе не применяли). В терапии заболеваний ПЖ гексапептид превосходил по активности цитостатики, ингибиторы протеаз, рибонуклеазу, пантриптин, СС, кальцитонин, глюкагон. Терапевтическая эффективность даларгина расценивалась авторами как результат системного воздействия пептида на органы пищеварения.

Даларгин успешно применялся в лечении хронического панкреатита (ХП), развивавшегося после резекции желудка у больных ЯБ, — постгастрорезекционного панкреатита (ПГРП) [15]. Гексапептид был применен у 25 больных с ПГРП в дозе 1 мг внутримышечно 2 раза/сут, и у 25 пациентов, получавших традиционную терапию. Результаты исследования свидетельствовали, что даларгин быстрее и в большем числе случаев (84%) снижал интенсивность болей в эпигастрии и улучшал общее самочувствие, чем в контрольной группе (купирование болей у 72% больных). Авторы отмечали у больных основной

группы положительную динамику изменений со стороны функционального состояния ПЖ, которая сохранялась на протяжении года, и по данным отдаленных наблюдений превосходила по эффективности стандартную терапию. Помимо этого, в ходе исследований была зафиксирована выраженная антиоксидантная активность гексапептида, что расценивается как один из патогенетических механизмов действия пептидного лекарства [15]. Известны другие работы, в которых широко использовался даларгин в лечении и профилактике послеоперационного панкреатита (ПП) с позитивным результатом [16].

На анализе состояния 1164 больных, подвергшихся радикальной дуоденопластике в связи с гастродуоденальными язвенными поражениями, были разработаны меры профилактики ПП на всех этапах ведения больных [17, 18]. Поочередное применение даларгина и ОК на фоне стандартной терапии существенно (в 10—12 раз) снижало частоту послеоперационных осложнений. Приведенная профилактическая схема назначения пептидных средств в настоящее время достаточно часто с успехом применяется абдоминальными хирургами. Известно лишь одно клинико-экономическое наблюдение, в котором приводятся данные о недостаточной профилактической эффективности комбинации даларгина с 5-фторурацилом и контрикалом по отношению к ОК и ОК-депо у больных с ПП после хирургического вмешательства по поводу рака желудка [19].

Даларгин уже многие годы применяется в лечении ХП различного генеза. Примером может служить наше исследование, в котором даларгин применялся в дозах 2 и 3 мг внутривенно капельно (в 200 мл физиологического раствора) 2 раза в сутки в течение 5 дней на фоне стандартной терапии у 38 больных отечной стадией алкогольного ХП [20]. На фоне лечения интенсивность болей купировалась (к 5-му дню у 90% больных), снижались уровень ферментемии, показатели СОЭ и лейкоцитоз. Данные УЗИ ПЖ свидетельствовали о положительной динамике размеров железы за счет уменьшения ее отека, у 14 больных удалось добиться сокращения размеров железы до нормальных размеров. На целесообразность применения даларгина в терапии алкогольного ХП указывают О.Н. Минушкин и Л.В. Масловский [21]. По их мнению, даларгин должен применяться при легком и среднем течении (отечная форма) алкогольного ХП, а также при ХП с элементами дистрофии и эндокринной дисфункцией. При алкогольном ХП авторы рекомендуют наряду с даларгинем назначать ОК. Имеются мнения других авторов [22], что комбинация даларгина и аналогов соматостатина (СС и ОК) является наиболее перспективной при использовании этих средств в терапии заболеваний ПЖ.

В 2007 г. была запатентована фармакологическая композиция, состоящая из даларгина и ОК в виде

раствора, предназначенная для лечения ОП [23]. Указанная композиция была протестирована при лечении экспериментального ОП средней и тяжелой степени, вызванного холодом, у крыс. В этой комбинации даларгин использовался в количестве 0,8 и 0,9 мг/кг, ОК — 0,1 мг/кг в качестве контроля были группы животных, получавшие только раствор NaCl, даларгина или ОК. Главным критерием оценки эффективности композиции была летальность животных, которая оценивалась на 1, 5, 10 и 15-е сутки. Помимо этого, оценивались морфологические изменения ПЖ, активность ферментов железы и продукция перекисного окисления липидов. Комбинация даларгина и ОК при тяжелой степени поражения ПЖ вызывала суммирование эффектов препаратов и оказывала отчетливый лечебный эффект, выражающийся в снижении летальности крыс до 4%. В ходе эксперимента отмечали более благоприятное воздействие на течение ОП уже к 5–10-м суткам использования комбинации пептидных средств и восстановление ацинарной паренхимы к 15-м суткам без остаточных явлений склероза и воспаления. Позитивное лечебное действие композиции и ее фармакологические свойства определяются входящими в ее состав двумя пептидными средствами, действующими синергично. Сохранение свойств биорегуляции, свойственное пептидной системе и самим пептидным компонентам, может способствовать компенсаторным возможностям нового соединения при поражении ПЖ [12, 14]. Менее значимые частные механизмы также могут приводить к позитивному общему действию, например выраженные репаративные способности гексапептида даларгина могут превалировать в этой комбинации средств и способствовать быстрой регенерации тканей животных [11].

Комбинация даларгина и ОК легла в основу разработки нового лекарственного препарата в форме раствора для внутривенного и инфузионного введения, получившего название Далоктин П. В настоящее время фармакологами при создании новых лекарственных средств стали использоваться принципы синергии действующих веществ. Синергизмом обозначается одновременное действие в одном направлении двух или нескольких соединений, что обеспе-

чивает более высокую общую эффективность, чем у каждого из них в отдельности. В данном случае для оптимизации и удобства подбора схем лечения новый препарат представлен двумя дозировками с корреляцией по содержанию действующих веществ даларгина и ОК на 1 мл раствора, а именно 2 мг+0,05 мг соответственно. Предназначено новое средство с панкреотропной активностью для лечения ОП, обострения ХП, профилактики панкреонекроза. Новый препарат был всесторонне изучен в доклинических исследованиях на двух видах животных, включая изучение различных видов токсичности, фармакокинетики и путей введения, и был отнесен к 6-му классу «относительно безвредные вещества», что определяет возможность продолжения исследований в клинических условиях. Заметим, что как для ОК, так и особенно для даларгина характерным является практически полное отсутствие побочных эффектов при их использовании с лечебной целью. В настоящее время проводятся клинические испытания препарата Далоктин П в лечении заболеваний ПЖ.

Подводя итоги, можно сказать, что идея использовать пептидные лекарственные соединения в лечении заболеваний ПЖ не исчерпана. И если у специалистов в отношении ОК имеется определенный скепсис, то информация о позитивных терапевтических возможностях даларгина при различных панкреатитах заслуживает самого пристального внимания. В последнем случае необходимо проведение новых научных работ, выполненных на уровне доказательной медицины, перевод исследований в режим метаанализа. Что касается недавно созданного препарата Далоктин П, то можно полагать, что с учетом теоретических предпосылок и данных экспериментов, указывающих на его панкреатотропную активность, имеются все основания ожидать появления в арсенале гастроэнтерологов нового лекарственного средства для лечения заболеваний ПЖ, а результаты полного цикла клинических исследований дадут объективную оценку новому пептидному средству Далоктин П.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heinrich S, Schafer V, Rousson V, Clavien P.A. Evidence — based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006;243:154-168. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70>
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспективы. *Вестник интенсивной терапии.* 1998;3:19-24. Gel'fand BR, Burnevich SZ, Grojzik KL. Preparaty somatostatina v neotlozhnoj pankreatologii: sostojanie i perspektiva. *Vestnik intensivnoj terapii.* 1998;3:19-24. (In Russ.).
3. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. *Лиганды опиатных рецепторов.* М.: Наука, 1983;270. Smagin VG, Vinogradov VA, Bulgakov SA. *Ligandy opiatnyh receptorov.* M.: Nauka, 1983;270. (In Russ.).
4. Limberg K, Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. *New Eng J Med.* 1980;79:284.
5. Choi TK, Mok F, Zhan W, Fan ST, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. *Gut.* 1989;30:223-227. <https://doi.org/10.1136/gut.30.2.223>

6. Usadel KH, Uberla KK, Leuschner U. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: results of the multicenter double-blind trial (APTS). *Dig Dis Sci*. 1985;30 A 992.
7. McKay C, Baxter J, Imrie C. A randomized, controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1997;21:13-19.
8. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomized, double blind, multicenter trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45:97-104. <https://doi.org/10.1136/gut.45.1.97>
9. Uhl W, Warshaw A, Imrie C. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2:565-573. <https://doi.org/10.1159/000067684>
10. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества. *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. М. 1986;3-7. Vinogradov VA, Smagin VG, Titov MI. Sinteticheskie peptidy kak lekarstvennyye veshhestva. *Nejropeptidy v jeksperimental. i klinich. praktike*. М. 1986;3-7. (In Russ.).
11. Булгаков С.А. Агонисты опиатных рецепторов в гастроэнтерологической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2015;4(1):14-18. Bulgakov SA. Agonisty opiatnyh receptorov v gastrojenterologicheskoy praktike. *Dokazatel'naja gastrojenterologiya*. 2015;4(1):14-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro201541-214-18>
12. Ильинский О.Б., Спевак С.Е., Шехтер А.Б. Новый пептидный активатор репаративной регенерации тканей. *Фармакология и токсикология*. 1987;4:64-66. Il'inskij OB, Spevak SE, Shekhter AB. Novyj peptidnyj aktivator reparativnoj regeneracii tkanej. *Farmakol. i toksikol.* 1987;4:64-66. (In Russ.).
13. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М. 2008. Bulgakov SA. *Dalargin v gastrojenterologii*. М. 2008. (In Russ.).
14. 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*. Томск. 1985;167-168. Georgadze AK, Permjakov NK, Penin VA, et al. Jefferektivnost' dalargina v kompleksnom lechenii bol'nyh s razlichnymi formami ostrogo pankreatita. *Nejropeptidy: ih rol' v fiziologii i patologii*. Tomsk. 1985;167-168. (In Russ.).
15. Васильев Р.Х., Станулис А.И., Осадчая Л.В., Панфилов С.А., Каминский Н.В. Лазеры и нейропептиды в лечении сочетанных заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. *Актуальные вопросы лазерной медицины*. М. 1991;88-89. Vasil'ev RKh, Stanulis AI, Osadchaya LV, Panphilov SA, Kaminskij NV. Lazery i nejropeptidy v lechenii sochetannyh zabolevanij zheludka, dvenadcatiperstnoj kishki i podzheludochnoj zhelezy. *Aktual'nye voprosy lazernoj meditsiny*. М. 1991;88-89. (In Russ.).
16. Григус Я.И., Михайлова О.Д., Булычев В.Ф., Горбунов А.Ю. Оценка эффективности даларгина в лечении постгастрорезекционного панкреатита. *Практическая медицина*. 2012;3:78-82. Grigus YaI, Mikhajlova OD, Bulychyov VF, Gorbunov AYu. Ot-senka jefferektivnosti dalargina v lechenii postgastrorezekcionnogo pankreatita. *Prakticheskaja meditsina*. 2012;3:78-82. (In Russ.).
17. Восканян С.Э., Корсаков И.Н., Найденов Е.В. Профилактика острого послеоперационного панкреатита в хирургии рака поджелудочной железы. *Гепатология*. 2013;2:95. Voskanjan SJe, Korsakov IN, Najdyonov EV. Profilaktika ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita v khirurgii raka podzheludochnoj zhelezy. *Gepatol*. 2013;2:95. (In Russ.).
18. Оноприев В.И., Восканян С.Э., Корсаков И.Н. Профилактика острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006;7-8:107-115. Onopriev VI, Voskanyan SJe, Korsakov IN. Prophylaktika ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita posle radikal'noj duodenoplastiki. *Kubanskij nauch med vestnik*. 2006;7-8:107-115. (In Russ.).
19. Крылов Н.Н., Егоров А.В., Латифова Л.В., Вычужанин Д.В. Клинико-экономические аспекты медикаментозной профилактики острого послеоперационного панкреатита. *Вестник хирургии и гастроэнтерологии*. 2011;1:10. Krylov NN, Egorov AV, Latiphova LV, Vychuzhanin DV. Kliniko-jekonomicheskie aspekty medikamentoznoj profilaktiki ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita. *Vesti hirurg gastrojenterol*. 2011;1:10. (In Russ.).
20. Булгаков С.А. Даларгин в панкреатологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;5:67. Bulgakov SA. Dalargin v pankreatologii. *Ros zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2009;5:67. (In Russ.).
21. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. *Consilium medicum*. 2005;6:444-447. Minushkin ON, Maslovskij LV. Jetiologicheskie aspekty terapii hronicheskikh pankreatitov. *Consilium medicum*. 2005;6:444-447. (In Russ.).
22. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2007;4:93-98. Korobov NV. Otechestvennyye innovacionnyye lekarstvennyye sredstva: mesto dalargina v lechenii ostrogo pankreatita. *Vedomosti nauchnogo tsentra jekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2007;4:93-98. (In Russ.).
23. Беспалова Ж.Д., Овчиников М.В., Черторицкий Е.А., Яснецов В.В., Иванов Ю.В. Патент РФ на изобретение №RU 2341282/24.0.2007. Фармацевтическая композиция, обладающая панкреатотропной активностью, и способ получения фармацевтической композиции. Беспалова ЖД, Овчиников МВ, Черторицкий ЕА, Яснецов ВВ, Иванов ЮВ. Патент РФ на изобретение №RU 2341282/24.0.2007. Farmaceuticheskaja kompozicija, obladajushhaja pankreatotropnoj aktivnost'ju, i sposob poluchenija farmaceuticheskoy kompozicii. (In Russ.).

Поступила 03.05.18

Received 03.05.18