

Аннотация проекта

УЧАСТИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

1.1 Соответствие научной платформе. Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических методов исследования выявило значительную распространенность эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта (Белова Е.В., 2004). Независимо от этиологии, нарушение целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ) возникает вследствие дисбаланса факторов агрессии и факторов защиты. Если в отношении язвенной болезни терапевтические подходы разработаны на уровне стандартных рекомендаций, подкрепленных огромным клиническим опытом, то в отношении симптоматических гастропатий такого значительного опыта не существует.

Цель проекта: Изучение характера и закономерностей влияния регуляторных пептидов из семейства опиоидных пептидов на поддержание тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка в физиологических условиях и в условиях патологии.

Планируемое исследование предполагает изучение некоторых молекулярных механизмов регуляции событий клеточного цикла в эпителии слизистой оболочки желудка под влиянием биологически активных пептидов, что соответствует направлениям научной платформы «Регенераторная медицина»: «исследования молекулярных механизмов регуляции процессов клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации; выявление ключевых биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, физиологически активных веществ, других продуктов культивирования клеток) для стимуляции восстановления структуры и функций органов и тканей».

1.2. Актуальность исследования

Нарушения целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки встречаются от 4 до 20-30% случаев эндоскопических обследований (Лапина Т.Л., 2001; Laine L., Kivitz A.J., Bello

А.Е. et al., 2012), причем в пожилом возрасте частота эрозивных поражений возрастает до 73% (Белова Е.В., 2004).

Клиническое и социальное значение нарушений целостности СОЖ определяется не только их широкой распространенностью, но и тяжелыми осложнениями. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка являются основной причиной желудочно-кишечных кровотечений, а показатель летальности при этой патологии составляет более 10% (Лапина Т.Л., 2001; Антоненко О.М., 2009). Усугубляет опасность осложнений факт бессимптомного латентного течения эрозивных поражений СОЖ. Более 50% больных, госпитализированных в связи с желудочными кровотечениями, имели бессимптомное течение гастропатии (Yamamoto T., Isono A., Ebato T. et al., 2009; Tamura A., Murakami K., Kadota J., 2011).

Этиологические факторы и патогенетические механизмы развития эрозивно-язвенных поражений желудка сложны и многообразны. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка чаще всего являются следствием стрессового состояния организма - психогенного стресса, травмы, ожогов, хирургического вмешательства. Эрозивно-язвенные поражения СОЖ у пострадавших с травмами наблюдаются в 24-89%) случаев, осложнения острых язв кровотечениями - от 13,8 до 86,3% случаев. Летальность при кровотечениях составляет около 64% (Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Шипилова О.С., 2003).

Очевидно, что задачей терапии должно быть комплексное повышение устойчивости СОЖ к повреждающим факторам - развитие адаптивной цитопротекции (Jones M.K. et al., 2010). Сложность механизмов нарушения целостности СОЖ определяет либо неизбежность полипрагмазии, либо необходимость поиска новых комплексных лекарственных средств, обеспечивающих поддержание целостности СОЖ. Такие лекарственные средства должны обладать цитопротективным и антиоксидантным действием, модулировать процессы регенерации, улучшать микроциркуляцию, нормализовывать вегетативный баланс организма, оказывать седативное

влияние на ЦНС. Подобным комплексным воздействием на организм обладают некоторые регуляторные пептиды (РП) (Каменский А.А., 2010; Wu G. et al., 2011).

Таким образом, анализ литературы и результаты проведенных предварительных исследований позволяют предполагать участие ряда регуляторных пептидов в балансе факторов агрессии и факторов защиты СОЖ. Однако механизмы позитивного влияния одних и негативного влияния других РП остаются малоизученными. Высокая клиническая и социальная значимость проблемы поражения СОЖ, а также перспектива широкого внедрения препаратов на базе различных семейств РП в медицинскую практику определили выбор темы данного исследования.

1.3. Научный коллектив

Работа выполняется:

- 1) Тимошин С.С. – руководитель проекта, д.м.н., заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России;
- 2) Животова Е.Ю. – исполнитель проекта, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с курсом оперативной хирургии ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России;
- 3) Лебедько О.А. – консультант, д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России;
- 4) Животов С.С. – исполнитель проекта, студент 5 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России;
- 5) Пузикова Т.В. – исполнитель проекта, студентка 5 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России.

1.4. Финансовая модель

Предполагаемое исследование представляет собой экспериментальное обоснование по использованию даларгина для коррекции нарушений

тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка при симптоматических гастропатиях.

Финансовые затраты на 3 года выполнения проекта:

- 1) заработная плата руководителя проекта и стипендия исполнителя проекта – 486 000 руб.
- 2) стоимость экспериментальных животных и уход за ними – 90 000
- 3) реактивы для проведения морфологических, автордиографических, гистохимических исследований – 350 000 руб.

Итого = 926 000 руб.

1.5. Конкурентное преимущество

Имеющиеся в распоряжении клиницистов терапевтические подходы позволяют в той или иной степени корригировать отдельные компоненты патогенетических механизмов, участвующих в нарушении целостности СОЖ. Главенствующим направлением традиционной терапии является применение различных антисекреторных средств (антацидных и антихолинергических препаратов, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов, ингибиторов протонной помпы). Антисекреторные препараты в большинстве стран Западной Европы занимают 3-е место по финансовым объемам продаж. Вместе с тем, это направление терапии не всегда достаточно эффективно и зачастую сопровождается выраженными побочными эффектами. Частым осложнением антисекреторной терапии является учащение диареи [Kim J.W., Lee K.L., Jeong J.B. et al., 2010; Kim Y.G., Graham D.Y., Jang B.I., 2012]. Блокаторы H₂-рецепторов способны индуцировать побочные реакции в виде беспокойства, дезориентации, делирия и галлюцинаций; приводить к анафилаксии; отрицательному ино- и хронотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде [Kim Y.I., Park C.K., Park D.J., et al., 2010; Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W. et al., 2011; Furr M., Cohen N.D., Axon J.E. et al., 2012]. Нередко длительное использование антисекреторных препаратов приводит к «ускользанию» эффекта: имеет место вторичное повышение кислотопродукции

в желудке за счет компенсаторного возрастания уровня гастрина [Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001].

Синтетический аналог простагландинов E2 мизопростол обладает цитопротективными и антисекреторными свойствами. Однако многие пациенты вынуждены отказываться от применения этого препарата из-за выраженного побочного эффекта - диареи. Кроме того, показана способность препаратов этой группы увеличивать инвазивность и способствовать прогрессии роста опухолей (Abrahao A.C., Castilho R.M., Squarize C.H. et al., 2010)].

Попытки комплексного патогенетического подхода к решению проблемы эрозивно-язвенных поражений СОЖ привели к использованию в лечении целого ряда препаратов. В литературе приводятся единичные сведения о позитивном влиянии ряда биологически активных пептидов на состояние СОЖ. Хорошо известна высокая эффективность синтетического лей-энкефалина даларгина в комплексной терапии язвенной болезни (Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А., 1991; Алексеенко С.А., Тимошин С.С., 1996). Проведенное нами ранее клинико-экспериментальное исследование выявило выраженное позитивное влияние даларгина на течение НПВП-гастропатии (Болоняева Н.А., Животова Е.Ю. и соавт., 2005). Хотя по проблеме участия опиоидных пептидов в регуляции функционирования гастроинтестинального тракта выполнены многочисленные исследования, механизмы их защитного действия на эпителий слизистой оболочки желудка остаются неясными (Булгаков С.А., Белоусова Е.Л., 2011).

Проект предполагает разработать научно-обоснованную концепцию применения регуляторных пептидов для восстановления и поддержания тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка; доказать наличие закономерностей высокой биологической активности синтетического аналога лей-энкефалина – даларгина – в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка в условиях патологии; ввести понятия об универсальности нормализующего действия регуляторных пептидов на тканевой гомеостаз слизистой оболочки желудка.

Все это позволит расширить спектр показаний к использованию даларгина, как препарата обеспечивающего поддержание тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка при симптоматических гастропатиях.

1.6. Инновационность

Предполагается разработать и внедрить теоретические основы применения даларгина для профилактики и лечения нарушений целостности слизистой оболочки желудка при НПВП-гастропатиях;

определить перспективы практического использования результатов исследования при лечении НПВП-гастропатий в работе учреждений практического здравоохранения;

создать экспериментальную модель эффективного применения даларгина для профилактики и лечения нарушений целостности слизистой оболочки желудка при НПВП-гастропатиях.

1.7. Публикации по теме:

1. Применение даларгина для профилактики и лечения НПВП-гастропатий / Н. А. Болоняева, Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2005.- № 2. - С. 62-66.
2. Влияние даларгина на процессы синтеза ДНК в слизистой оболочке желудка белых крыс / Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман, О. А. Лебедько [и др.] // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2007. - № 9. – С. 288-291.
3. Гастропротективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман, О. А. Лебедько [и др.] // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2009. - № 4. – С. 422-426.
4. Роль аминокислоты аргинин в механизмах влияния даларгина на регенерацию слизистой оболочки желудка / Е. Ю. Животова, Н. А. Болоняева, Е. Н. Сазонова, С. С. Тимошин // Морфология. – 2009. – № 4. – С. 57.

5. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях / С. А. Алексеенко, Н. А. Болоняева, С. С. Тимошин, М. Ю. Флейшман, Е. Ю. Животова // Дальневост. мед. журн. – 2010. - № 3. – С. 15-18.
6. Морфогенетические эффекты аналогов дерморфина в различных клеточных популяциях (от экспериментов к практике) / С. С. Тимошин, М. Ю. Флейшман, О. А. Лебедько, Е. Ю. Животова // Дальневост. мед. журн. – 2010. - № 3. – С. 62-66.
7. Система NOS-NO – универсальное звено в реализации гастропротективных эффектов опиоидных пептидов / Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман, О.А. Лебедько [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2011.- № 4. С. 83-86.
8. Влияние даларгина при лечении и профилактике НПВП-гастропатий на выраженность оксидативного стресса и процессов апоптоза в слизистой оболочке желудка (экспериментально-клиническое исследование) / Е. Ю. Животова, Н. А. Болоняева, М. Ю. Флейшман [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2011.- № 4. - С. 29-32.
9. Животова, Е. Ю. Влияние структурных аналогов лей-энкефалина на процессы синтеза ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка белых крыс / Е. Ю. Животова, С. С. Тимошин, О. А. Лебедько // Дальневост. мед. журн. – 2012. - № 1. – С. 109-112.
10. Участие регуляторных пептидов в регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка / Е. Ю. Животова, О. А. Лебедько, М. Ю. Флейшман [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2013. - № 1. – С. 101-105.