

## ДЕЛЬТАРАН

РУ 98/207/6 от 1 июля 1998 г.

---

- [Состав и форма выпуска](#)
  - [Исторические и концептуальные предпосылки](#)
  - [DSIP, биологическая роль](#)
  - [Распределение DSIP в организме](#)
  - [Появление препарата "Дельтаран"](#)
  - [Стресспротективная активность DSIP и механизмы её реализации](#)
  - [Сомногенный эффект Дельтарана](#)
  - [Возможность применения Дельтарана в терапии опийной наркомании и хронического алкоголизма](#)
- 

### **СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:**

ДЕЛЬТАРАН - синтетический нонапептид, структурно соответствующий своему эндогенному аналогу.

Дельтаран - смесь синтетического эндогенного нонапептида, называемого дельта-сон индуцирующим пептидом, (1 весовая часть) и аминокислоты глицина (10 весовых частей). Дельта-сон индуцирующий пептид имеет следующую аминокислотную последовательность: триптофанил-аланил-глицил-глицил-аспартил-аланил-серил-глицил-глутаминовая кислота. Дельтаран выпускается в виде ампул с лиофилизированным порошком или пористой массой белого цвета без запаха, хорошо растворим в воде. В ампуле содержится 0,3 мг дельта-сон индуцирующего пептида и 3мг глицина. Препарат предназначен для интраназального применения.

ДЕЛЬТАРАН перед употреблением разводится кипячёной водой комнатной температуры в количестве 1 мл, а затем закапывается по одной - две капли в среднюю часть носа, в зону разветвления окончаний обонятельного нерва, как известно, не имеющего синапсов на пути в ЦНС, с интервалом 10-20 минут.

После интраназального введения препарат достигает таламических ядер через 1,5-2 минуты. Стабилизирующий эффект развивается, в зависимости от уровня эндогенных пептидов, в течение от 3 минут до 1,5 часов.

### **ИСТОРИЧЕСКИЕ И КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ:**

История возникновения препарата, имеющего фармакологическое название "Дельтаран", началась в 1977 году, когда группе швейцарских учёных, исследовавших одно из наиболее загадочных явлений человеческой психики - сон, в опытах с перекрестным кровообращением кроликов удалось выделить биоактивный субстрат, влияющий на формирование дельта-фазы сна. Но исторические корни этой находки восходят к 40-овым годам нашего столетия, а точнее, к 1941 году, когда впервые Croxatto H.R. et Croxatto R. был зафиксирован совершенно новый класс биологически активных субстратов. Неожиданно, в разрез с бытовавшими тогда представлениями, в опытах *in vitro* оказалось,

что фрагменты крупных биоактивных белковых молекул с изученными свойствами обладают совершенно самостоятельными эффектами. Этот факт в то время никак не мог быть интерпретирован. Но открытие повлекло за собой волну исследовательских работ. Многие и многие годы исследовательской и экспериментальной работы учёных разных стран по изучению биологической активности пептидов и их фрагментов привели к совершенно новому осмыслению регуляции систем поддержания гомеостаза в организме. Было установлено, что биоактивные пептиды являются медиаторами большинства регуляторных систем. Несколько тысяч веществ, участвующих в передаче сигнала в нервной, иммунной, эндокринной, параэндокринной и других жизненно важных структурах, были выделены и охарактеризованы. Как оказалось, многие из этих веществ получают в организме вследствие действия трипсиноподобных энзимов и затем секретируются клеткой. Большинство из них в дальнейшем реагирует со специфическими рецепторами клетки-мишени, вызывая каскад реакций внутри клетки. Биологическая функция этой группы веществ была изучена и в последующем описана в целом ряде обзоров и монографий.

Особого внимания в этом ряду заслуживают так называемые нейротрофические факторы (НТФ), как в связи с их ролью в организме, так и в связи с предметом нашего разговора (DSIP). В эмбриогенезе и постнатальном периоде НТФ участвуют в дифференцировке, созревании и поддержании выживаемости клеток периферической и центральной нервной системы. НТФ участвуют в создании цитоархитектуры нервной ткани, в формировании фенотипа клеток, а также в супрессии запрограммированной нейрональной гибели. Во взрослом организме НТФ отвечают за дифференциацию, пластичность, выживаемость клеток нервной ткани, участвуют в репарации нарушений, вызванных повреждением мозга и периферической нервной системы, а также нейродегенеративными заболеваниями. Показано также, что фактор роста нервов играет важную роль во взаимодействии иммунной и эндокринной систем. По мнению Леви-Монтальчини, в этих взаимоотношениях НТФ играют роль "сторожевой" молекулы, способной включить как локальные, так и системные процессы защиты в ответ на повреждающие воздействия. НТФ модулируют нейро-иммунно-эндокринные функции, жизненно важные для поддержания гомеостаза. Было обнаружено, что целый ряд веществ вызывает индукцию и усиление синтеза полипептидных цепочек НТФ, в том числе и простые цепочки аминокислот - олигопептиды. Но, как оказалось, далеко не все биологически активные пептидные фрагменты - олигопептиды действуют по схеме молекула - клетка - мишень. На сегодняшний день таких пептидов выделено более 300. Но до 1993 года серьёзного исследования их структуры и функционального места не велось. Оказалось, что как их структура, так и свойства высоко тканеспецифичны. Молекулярные механизмы действия этих веществ до сих пор неизвестны. Но их биологические эффекты позволили выстроить новую схему регуляции гомеостаза. Предполагается, что их биологическая роль заключается как в поддержании гомеостаза отдельной клетки, предупреждая её "случайную" альтерацию, так и в регуляции гомеостаза на уровне целого организма, что будет показано ниже на примере реализации действия DSIP. При этом пептидергическая система филогенетически является более древней, чем нервная или эндокринная, так как подобные механизмы, по-видимому, поддерживают гомеостаз и одноклеточных организмов. На уровне же многоклеточного организма их действие может быть как клеточным, так и тканевым или системным, в зависимости от ситуации. К подобной же группе жизненно важных олигопептидов с невыясненным до конца молекулярным механизмом действия относится и DSIP, открытый, как уже было упомянуто выше, в 1977 году.

## **DSIP, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ:**

Итак, исходя из гипотезы, что инициация, глубина и продолжительность стадий сна могут быть объяснены только наличием адекватного по сложности механизма, группа Шоненберг-Монье предприняла в 60-е годы серию системных исследований для определения фактора сна. В опытах по перекрёстному кровообращению на кроликах они обнаружили, что при низкочастотной электростимуляции интраламнарных ядер таламуса донора увеличивается общая продолжительность дельта-волн на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) как у донора, так и у реципиента, а высокочастотная стимуляция вызывает аналогичное уменьшение продолжительности дельта-волн. Авторы предположили, что существует некое вещество сна, а в 1977 году этой группой был выделен и охарактеризован нонапептид Трп-Ала-Гли-Гли-Асп-Ала-Сер-Гли-Глу, который был назван дельта-сон индуцирующим протеином (DSIP).

Интенсивное изучение этого вещества, предпринятое в последующие годы различными исследовательскими группами, показало, что DSIP в свободном и связанном виде присутствует в ряде структур ЦНС, а также в различных периферических органах, тканях и жидких средах организма. DSIP способен уменьшать локомоторную активность, влияет на процессы терморегуляции, циркадные ритмы, на нейрональные электрофизиологические реакции в разных отделах мозга. Он вызывает налоксон-зависимую анальгезию, уменьшает клинические проявления алкогольной и опиатной зависимостей, существенно повышает сопротивляемость различным видам стресса. Показано его влияние на освобождение питуитарных гормонов, а также мощный стимулирующий налоксон-зависимый эффект на высвобождение метионин-энкефалинов в мозге. Одной из наиболее впечатляющих черт его мультифункционального физиологического действия является ярко выраженная стресспротективная и адаптогенная активность. Так, введённый в дозе 100-200 мг/кг в периферическую кровь в эксперименте он существенно увеличивает выживаемость животных при остром стрессе и предупреждает кардиоваскулярные расстройства, влияя на транспорт ионов Са в саркоплазматическом ретикулуме. Также отмечены его явные антиметастатические, онкопротекторные свойства, способность уменьшать тяжесть побочных эффектов при химио- и радио терапии. Большой клинический интерес представляет его антиэпилептическая активность, наряду со способностью уменьшать тяжесть и длительность абстинентного синдрома разной этиологии, снижать проявления "тяги" при лечении алкогольной и наркотической зависимостей, нивелировать проявления депрессии различного генеза.

## **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ DSIP В ОРГАНИЗМЕ:**

При помощи радиоиммунохимических и иммуногистологических исследований, проведённых рядом как зарубежных, так и отечественных авторов, выявлено распределение DSIP по органам и тканям различных видов животных и человека. По данным разных авторов наибольшее количество DSIP обнаружено в *таламусе* и несколько меньшее в *гиппокампе и гипоталамусе*. Область наиболее вероятной локализации DSIP: *нейроны рострально хвостового нерва* (связывающего важнейшую обонятельную часть коры головного мозга с боковой частью гипоталамуса), *нейроны основного нервного узла, миндалина, перегородка и таламус*. Пептид присутствует в таких важных сенсорных системах как зрительная, обонятельная и осязательная, а также в отделах мозга, связанных с внутренними органами. DSIP, вероятно, синтезируется в клетках мозга и активно транспортируется.

Наличие DSIP обнаружено в мембранной фракции, выделенной из мозга крыс. Было показано также стимулирование выделения DSIP в условиях деполяризации в эксперименте, причём уровень выделения DSIP не зависел от изменения уровня ионов Ca в среде, что предполагает существенно иной механизм секреции, чем у уже существующих нейромедиаторов и нейротрансмиттеров. Показано наличие в мозге мембранно-связанной аминопептидазы, которая отщепляет N-концевой триптофан от молекулы DSIP.

Обнаружено наличие биосинтеза DSIP в надпочечниках. Исследование показало также наличие DSIP-иммунореактивных клеток в *передней части гипоталамуса и центральной околосредочковой зоне*, что позволяет предположить, что DSIP участвует в нейрогормональной регуляции. Предполагается также, что он может играть роль нейромодулятора, контролирующего зрение и ориентацию животных.

Обнаружен высокий уровень DSIP в *почках, селезёнке, ЖКТ, поджелудочной железе*. В плазме крови DSIP обнаружен как в свободном, так и в связанном состоянии. По данным некоторых авторов, 70-90% DSIP существует в плазме в виде связанных форм. По-видимому, связанная форма DSIP представляет собой как бы физиологический резервуар, из которого в последствии освобождается свободный пептид.

Изучение циркадных ритмов содержания DSIP показало, что оно максимально в вечернее время у человека. У крыс пики наблюдаются при переходе от светлого времени к тёмному с образованием седловины на уровне тёмного времени. У человека же седловина определяется перед полуднем. У крыс также выявлены сезонные колебания уровня DSIP. В ликворе выявлен, в основном, свободный DSIP, что, по-видимому, связано с недостатком в ликворе связывающих белков.

Присутствие обеих форм DSIP отмечено *в молоке*. При этом в молозиве выявлен существенно более высокий уровень содержания DSIP, примерно, в 6 раз. DSIP у новорожденных детей, по-видимому, всасывается в ЖКТ, а затем проникает через гематоэнцефалический барьер.

Хроническое применение алкоголя приводит к уменьшению содержания DSIP в мозге крыс в сравнении с животными, которые отказывались употреблять этанол. Аналогичные особенности сохраняются и у людей.

Уровень DSIP в плазме крови у больных бессонницей был понижен. После внутривенных инъекций пептида сон нормализовался.

Уровень DSIP в спинномозговой жидкости шизофреников снижен до 80%, а у людей, страдающих депрессией, до 85%. По данным некоторых авторов снижение происходит до уровня 50-56%.

Показано, что DSIP и его аналоги при системном введении влияют на процессы в ЦНС. Так, внутривенное введение DSIP млекопитающим вызывало изменение активности ЭЭГ, нормализацию сна при бессоннице, изменение температуры тела, двигательной активности, процессов запоминания, модуляцию циклов сна.

DSIP проникает через ГЭБ в обе стороны, но при низкой концентрации DSIP этот процесс ингибируется, что нехарактерно для других нейропептидов. Скорость проникновения в различные структуры мозга зависит от способа введения пептида.

## **ПОЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА "ДЕЛЬТАРАН":**

В Институте биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина - Ю.А. Овчинникова РАН ИБХ РАН) в течение многих лет под руководством академика РАН Иванова проводится изучение химии и биологии эндогенного нейрорегуляторного пептида, называемого пептидом дельта-сна.

Сотрудниками лаборатории химии пептидов ИБХ РАН (И.И. Михалева, И.А. Прудченко) совместно с исследователями из различных медицинских и биологических учреждений были выполнены широкие исследования в направлении изучения структурно-функциональных особенностей и биологических свойств этого пептида. В ходе проведенных работ были выявлены ярко выраженные стресс-протективные свойства этого природного фактора и изучены биохимические механизмы их реализации. Исследования биологической активности и механизма действия стали основой понимания широты фармакологического потенциала пептида и перспективности его применения в медицине. Разработка лекарственного препарата дельтаран на основе пептида первоначально как антиалкогольного средства была начата ИБХ РАН около 20 лет тому назад совместно с Институтом фармакологии РАМН и продвигалась медленно из-за острых финансовых проблем. После проведения экспериментальных и клинических исследований препарат дельтаран был зарегистрирован Минздравом РФ в июле 1998 года. Препарат получил Регистрационное удостоверение 98/207/6 и название ДЕЛЬТАРАН.

Дальнейшие усилия по разработке дельтарана, его клиническому изучению, изучению механизма действия, расширению спектра медицинских показаний к его применению и созданию производства проводились ИБХ РАН совместно с ООО "Исследовательский центр Комкон". Исследовательская группа была объединена в ИЦ "КОМКОН", который обладает исключительными правами на производство и распространение препарата Дельтаран.

Адекватных аналогов препарата в мире нет. Фирмой Ciba-Geigy, был создан препарат Acea 1024 и фирмой Hoffmann La Roche препарат Clinalfa. Acea 1024, который содержит субстанции, чужеродные для организма человека, в связи с чем имеет ряд побочных действий, включая аллергенное. ДЕЛЬТАРАН, благодаря своей эндогенности, побочных действий не имеет и его терапевтический интервал практически не имеет границ. В сравнении с ДЕЛЬТАРАНОм, Clinalfa имеет более узкую сферу применения /наркология и расстройства сна/, его способ употребления /внутривенный/ менее удобен, кроме того, он, по меньшей мере, в три раза дороже ДЕЛЬТАРАНа. (1 доза Clinalfa стоит 45\$).

## **СТРЕССПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ DSIP И МЕХАНИЗМЫ ЕЁ РЕАЛИЗАЦИИ:**

Одной из наиболее впечатляющих черт его мультифункционального физиологического действия является **ярко выраженная стресспротективная и адаптогенная активность.**

Стресс - общий адаптационный синдром - уже более 50 лет назад выявлен, как универсальная реакция организма на повреждение или угрозу такого повреждения. Являясь необходимым механизмом адаптации и выживания организма, стресс обеспечивает мобилизацию комплекса реакций, обеспечивающих выживание организма в экстремальных условиях. Однако эта физиологическая реакция влечёт за собой целый

спектр повреждений, являющихся своеобразной платой за каждый акт мобилизации ресурсов.

Нейроэндокринные, метаболические и иммунные нарушения, сердечно - сосудистые и другие расстройства подробно описаны в многочисленных публикациях на эту тему (Меерсон, Селье, Дильман и т.д.). Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии прямого поражения целого ряда подкорковых ядер головного мозга вследствие стресса.

Этот факт представляется крайне важным, т.к. за последние годы наши представления о механизмах реализации как стрессорной реакции, так и дистресса существенно углубились. Классические представления о роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы дополнились знаниями о том, что *глюкокортикоидная секреция главным образом регулируется избранной популяцией нейросекреторных нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса*. Имеются также неоспоримые данные о *роли amygdala в осуществлении поведенческого и кардиоваскулярного ответа на стресс*. Как оказалось, *ядра полосатого тела также влияют на ГГНС, связывая воедино миндалевидное тело, гиппокамп с системами мозга, контролирующими витальные гомеостатические функции*. Определённую роль в регуляции имеют также *глутамат-содержащие нейроны*. Все вышеописанные структуры, как правило, *стимулируют ГГНС* -ответ на стресс-стимул.

**Тормозящие же влияния** (помимо прямого тормозящего эффекта секретированных глюкокортикоидов) исходят из *гиппокампа, префронтальной коры и боковых отделов перегородки*. При этом тормозящие нейроны чаще всего оказываются *ГАМК-содержащими*. Соответственно, понятно, что повреждение регуляторных структур влечёт за собой неадекватность стрессорного ответа: либо его истощение, порой несовместимое с выживанием, либо переход в дистресс. Сегодня же базисным является представление о роли стресс-дистресс реакций в патогенезе любых, как острых, так и хронических заболеваний.

Почему же происходит гибель нейронов при стрессе, ведь их нормальная работа столь жизненно важна для организма? И что же происходит с биохимическими процессами и мембранными структурами клеток, в том числе и нейрональных, в ответ на действие стрессорного агента? "Катехоламиновое возбуждение" приводит к стимуляции тканевого дыхания в митохондриях. Было показано, что *гексокиназа - ключевой фермент утилизации глюкозы в мозгу* - имеет характерную особенность: переменную внутриклеточную локализацию. В норме 90% общей клеточной активности ГК связано с митохондриями, при стрессе же доля митохондриальной ГК снижается на 10% и более. Разобщается *окисление и фосфорилирование*, активируется *сукцинатдегидрогеназа*, окисляющая янтарную кислоту и интенсифицируются метаболические пути, обеспечивающие приток янтарной кислоты в цикл трикарбоновых кислот. Это повышает мощность энергообеспечения, но вызывает и состояние "гипервосстановленности". При этом создаются условия для генерации избыточного количества *супероксидных радикалов*. Активация катехоламинами *липаз* приводит к увеличению пула *свободных жирных кислот*. Эти два обстоятельства, в сочетании с повышенным вхождением  $Ca^{2+}$  в клетку, создают условия для активации перекисного окисления липидов *Ca-зависимыми ферментами*.

Увеличение количества свободных радикалов может происходить также вследствие изменений в распределении *MAO-A и MAO-B*. MAO-A в норме содержится в митохондриях клеток мозга, при стрессе её активность снижается, она появляется в

цитоплазме и её цитоплазматическая составляющая становится приблизительно равна митохондриальной, вследствие чего резко увеличивается объём катализируемых этим ферментом реакций, что способствует увеличению перекисных остатков. Источником активированного кислорода в тканях может быть также процесс окисления имеющегося при стрессе избытка *адреналина в адренохром*, а также образование флаво- и убисемихинонов.

Поскольку супероксидные радикалы являются нормальными метаболитами живой клетки, утилизирующей кислород в процессах обмена, то для поддержания стационарной концентрации перекисных радикалов существуют защитные ферменты семейства супероксиддисмутаза (СОД). При исследовании содержания СОД в клетках разных тканей при стрессе было обнаружено падение её содержания и активности в разные, но определённые сроки после воздействия стрессорного фактора, зависящее как от типа исследуемой ткани, так и от природы стрессорного агента. Поэтому ПОЛ, обусловленное увеличением количества перекисных радикалов, свободных жирных кислот и Са-зависимых ферментов не встречает адекватного ограничения. Интенсификация процессов ПОЛ неизбежно приводит к деформации, деструктуризации мембран митохондрий, в результате чего меняется как их ионная проницаемость, так и ухудшается связь с мембранно-связанными ферментами (МАО, ГК, креатинфосфокиназа и др.). Меняется также мембранная структура и самих клеток. На изменение мембранной структуры реагируют скэвнджер-рецепторы микроглии. Активизация микроглии ведёт к развитию классического каскада воспалительных реакций, которые, протекая в важнейших мозговых структурах, приводят к разнообразным нейродегенеративным изменениям, в том числе и к непосредственной гибели нейронов вследствие апоптоза. Поражённая в процессе стрессорной реакции ЦНС теряет согласованность в осуществлении комплекса реакций, необходимых для выживания организма, что приводит к трудно корригируемым нарушениям гомеостаза вплоть до полиорганной недостаточности в результате сильного стресса (травма, инфекционный процесс и т.д.). Накопленные в последние годы данные указывают на то, что вызванная стрессами нейродегенерация является одним из основных механизмов формирования комплекса признаков старения организма.

Какова же роль DSIP во всех этих процессах? Как было упомянуто выше, его стресспротекторные эффекты изучались на протяжении многих лет. В эксперименте было выявлено его предотвращающее кардиоваскулярные расстройства действие, улучшение адаптации к холоду, гипокинетическому стрессу и др. Но за счёт чего? В литературе преобладает точка зрения, что его модулирующее, улучшающее скоординированность всех функциональных звеньев ЦНС влияние реализуется через классические нейромедиаторные системы: адренергические, серотонин- и ГАМК-ергические. Так, в работе Менджеричко, 1990, было показано увеличение содержания ГАМК в структурах мозга после системного введения DSIP. С помощью радиоиммунного анализа было выяснено, что DSIP-подобные субстанции содержатся внутриклеточно, главным образом, в митохондриях, и показано проникновение DSIP через гематоэнцефалический барьер.

В блестящей работе, осуществлённой НИИ мозга ВНЦ психического здоровья АМН СССР, Института биоорганической химии АН СССР и Горьковского мединститута (Хватова, Доведова, Михалёва, 1987г.), было показано его выраженное влияние на активность и внутриклеточное распределение ферментов *МАО-А*, *МАО-Б* и *ГК* в условиях острого стресса. Введение DSIP приводило к выраженному уменьшению падения активности МАО - А в митохондриях, повышая её активность в сравнении с контролем в 2-4 раза. Уменьшалась также наблюдаемая при стрессе активация МАО-Б.

Изменения в показателях **окислительного фосфорилирования** в митохондриях при гипоксическом стрессе существенно проявляются в снижении скорости фосфорилирования АДФ и некотором понижении в скорости фосфорилирующего дыхания. Предварительное введение DSIP полностью предупреждает изменения этих показателей.

В условиях гипоксического стресса выявлено существенное изменение в уровне содержания адениновых нуклеотидов. Достоверно снижается концентрация АДФ и АТФ при одновременном повышении содержания АМР. В системе гуаниновых нуклеотидов отмечено резкое снижение концентрации ГТФ (на 79%) при одновременном нарастании количества ГДР. После предварительного введения DSIP концентрация АДФ и АТФ у гипоксических животных выравнивается и приближается к исходному уровню, количество же АМР меняется мало. Заметные изменения происходят в содержании ГТФ, его количество увеличивается, хотя окончательный уровень ещё остаётся ниже, чем у интактных животных.

Исследование активности ГК показало, что DSIP препятствует стрессорным изменениям распределения и активности ГК. Введение DSIP при стрессорном состоянии полностью предотвращает выход ГК из митохондрий. Если при стрессе способность митохондриальной мембраны связывать ГК падает в 3 раза, то на фоне предварительного введения DSIP она сохраняется на уровне нормы. Эти данные свидетельствуют о прямом защитном влиянии введённого DSIP на митохондрии тканей головного мозга. В этой же работе было изучено изменение содержания серотонина в мозгу при стрессе, у интактных животных и после введения DSIP. Оказалось, что при гипоксическом стрессе уровень серотонина в мозге возрастает в 1,5 раза; введение же DSIP снижает его содержание при стрессе практически до нормы.

Оказалось также, что в условиях гипоксического стресса введение DSIP предупреждает возрастание уровня **глюкозы в крови** (увеличивается в 2 раза у подвергнутых стрессу животных), доводя его практически до нормы, и не влияет на содержание глюкозы в крови интактных животных.

Детали биохимического действия DSIP привлекают столь пристальное внимание, поскольку в понимании его места и роли в эндогенной регуляции стрессорного ответа организма во всём многообразии механизмов и взаимосвязей и лежат представления о его **возможном клиническом применении при целом спектре патологических процессов и просто в условиях как физического, так и психоэмоционального, интеллектуального перенапряжения.**

При этом хочется ещё раз подчеркнуть, что DSIP является исключительно эндогенным веществом. Поэтому и созданный на его основе препарат "ДЕЛЬТАРАН", по своему биологическому и биохимическому смыслу являющийся его структурным аналогом, не есть чужеродное человеческому организму вещество. Эта структура, которая есть как в организме каждого из нас, так и в организмах позвоночных и др. животных. Молекула филогенетически консервативная, невидоспецифична, и, в силу этого, не может нести в себе аллергенной информации. К тому же, цепочка аминокислот в ней столь коротка, что даже получение антител к ней для проведения экспериментальных работ представляет собой весьма трудо- и наукоёмкий процесс, сам по себе являющийся научным достижением. Добавляя извне DSIP в организм, мы всего-навсего (!!!) восполняем дефицит, абсолютный или функциональный, данного субстрата, позволяя управляющим нейронам работать максимально адекватно в условиях стресса любого генеза.

**"ДЕЛЬТАРАН" не тонизирует нервную систему, но и не является седативным препаратом. Он всего лишь (!!!) оптимизирует функционирование ЦНС в сложных условиях напряжения или перенапряжения.**

### **СОМНОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ДЕЛЬТАРАНА:**

Несмотря на то, что DSIP был открыт именно как пептид, вызывающий у кроликов дельта-сон, его первичная сомногенная функция долго оставалась под сомнением, так как полученные в эксперименте результаты оказались весьма противоречивы. При этом ни системное введение пептида, ни непосредственное его введение в желудочки мозга не показали его влияния на продолжительность и фазы сна.

Однако дальнейшие исследования, как его распределения, так и функции в организме, позволили предположить, что введённый извне эндогенный субстрат очень быстро разрушается эндогенными пептидазами. Оказалось, что выявленный короткий период его полу жизни в организме, не превышающий нескольких минут, обусловлен воздействием специфической аминопептидазы.

Лишь создание модифицированных молекул DSIP повышает их устойчивость к аминопептидазам и в эксперименте даёт выраженный сомногенный эффект, зависящий как от способа введения, так и от способа защиты концевых молекул. Эффект длится на протяжении первых 8 часов введения в эксперименте.

Эти результаты позволили предположить, что при введении модифицированного и эндогенного DSIP возможны три варианта событий:

1. реализация сомногенного действия;
2. агрегация/образование комплекса с защитным белком носителем?
3. деградация под влиянием протеаз.

Так как для частично защищённых аналогов возможно разрушение под действием карбоксипептидаз, то их деградация всё же наступает, но существенно позднее, что и обуславливает появление выраженного сомногенного эффекта в эксперименте. Природа влияния DSIP на сон полностью пока не изучена. Имеются данные о воздействии DSIP на серотонинергическую и ГАМК-ергическую передачи в головном мозге. Кроме того, было показано участие эндогенного DSIP в регуляции целого ряда пептидных гормонов: подавлении выброса тиреотропина, кортикотропина, соматолиберина, стимуляции лютеинизирующего гормона, соматолиберина и гормона роста. Известно, что ГАМК является "медиатором медленного сна" (Steriade M.,1992). Соматолиберин обладает способностью увеличивать парадоксальный и отчасти медленный сон. Таким образом, метаболически устойчивые аналоги DSIP могут осуществлять своё действие путём модуляции выброса вышеперечисленных медиаторов и гормонов, имитируя модуляторную и рилизинговую/ингибирующую функцию эндогенного DSIP.

Применение препарата ДЕЛЬТАРАН показало полную справедливость экспериментальных данных. Абсолютно во всех работах по клиническому использованию препарата ДЕЛЬТАРАН первым ярким и устойчивым эффектом являлся его сомногенный эффект. Как уже было сказано, у людей, страдающих бессонницей и иными нарушениями ритма и продолжительности сна, уровень собственного DSIP резко снижен, поэтому введение экзогенного аналога вызывает нормализацию процесса. При этом, как и всегда,

нормализующий эффект проявляется лишь на фоне нарушений и яркость его тем больше, чем выше исходный уровень патологических сдвигов. У людей без нарушений сна ДЕЛЬТАРАН не влияет на нормальный ритм труда и отдыха, лишь повышая выносливость и работоспособность при необходимости бодрствования в стандартное для сна время.

Сомногенный эффект проявляется на 1-2 сутки интраназального применения в дозе 3-6 мг в сутки. Препарат может широко использоваться в амбулаторной практике для коррекции вышеуказанных нарушений.

## **ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛЬТАРАНА В ТЕРАПИИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ И ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА:**

Потенциальные возможности применения препарата, как при хроническом алкоголизме, так и при опийной наркомании вытекают как из его стресспротективных свойств, так и из особенностей его воздействия на управляющие нейроны. Разумеется, эта идея не могла пройти мимо внимания исследователей и клиницистов.

Так, Dick, Tissot et al, 1984, исследовали действие DSIP при использовании его для *купирования синдрома отмены при опийной наркомании*. Субстрат вводился внутривенно 4-6 раз в день на протяжении 3-6 дней. В 97% случаев авторы отмечали быстрое исчезновение клинических проявлений абстиненции.

Рядом авторов показано, что *хроническое применение алкоголя приводит к уменьшению содержания эндогенного DSIP в мозге, как крыс, так и людей*. Майский и др. выявили снижение уровня эндогенного DSIP более, чем в 1,5 раза у животных с предрасположенностью к потреблению этанола, а также после длительной алкоголизации. Уровень DSIP в плазме крови у страдающих бессонницей также оказался снижен. Уровень DSIP у страдающих депрессией снижен, по данным разных авторов, на 85-56%. Эти данные позволили предположить, что применение DSIP может оказаться эффективным как при купировании абстинентного синдрома у пациентов с алкоголизмом или опийной наркоманией, при которых проявления дистресса оказываются среди ведущих патогенетических факторов, так и в дальнейшей терапии и реабилитации пациентов с вышеуказанной патологией. Дальнейшие лабораторные и клинические испытания блестяще подтвердили это предположение. В обширном исследовании под руководством заведующего Лабораторией по изучению и изысканию средств для профилактики и лечения наркоманий Института Фармакологии РФ Майского А.И., проведённом совместно с НИИЭПиТ АМН СССР (лаб. психофармакологии) и кафедрой фармакологии Семипалатинского мединститута было показано его *влияние на алкогольную мотивацию* у крыс и мышей в условиях свободного выбора. Оказалось, что введение DSIP в дозе 100 мкг/кг *уменьшает потребление этанола* после 3-х и 10-месячной алкоголизации на 54-44% соответственно, причём эффект сохранялся после отмены DSIP и даже наблюдалось ещё большее снижение потребления алкоголя. Другие препараты (антабус, феназепам и др.), используемые при лечении хр. алкоголизма, не сохраняют эффект после отмены, а также вызывают развитие к ним толерантности и зависимости и создают дополнительную нагрузку на печень, что весьма существенно в условиях длительной алкоголизации. Аналогичные эффекты показаны, как при внутривенном, так и при интраназальном применении.

Оценено также влияние DSIP на *выраженность абстиненции при отнятии морфина*. Выявлено уменьшение на 67% проявлений морфиновой абстиненции у животных под действием пептида. При проведении исследований на обезьянах оказалось, что введение

DSIP в дозе 300 мкг на животное, у алкоголизованных обезьян вызывает *стимуляцию эмоционально-позитивных форм поведения, подавление агрессивных реакций* и появление выраженного сомногенного состояния. Было также показано, что в условиях острого эмоционального стресса, как у интактных, так и у алкоголизованных животных, введение DSIP оказывает *выраженный стрессопротективный эффект, предупреждает развитие постстрессорных психотических депрессий и дефицита поведения.*

Передозировка препарата исключена /см. выше/. Не вызывает привыкания. Совместим с любыми препаратами и способами лечения, усиливая их действие, уменьшая курсовые дозы и побочные эффекты.

Ниже приводятся результаты клинического применения препарата ДЕЛЬТАРАН в терапии алкоголизма и опийной наркомании.

**В НВП "Сибирская клиника" (Директор Бохан Н.А.) совместно с НИИ ПЗ ТНЦ РАМН (Директор-академик РАМН Семке В.Я.)** в 1994 году было проведено клиническое изучение препарата ДЕЛЬТАРАН для купирования влечения к этанолу и абстинентного синдрома при ассоциированных формах алкоголизма. Исследование проведено на 45 больных 2-й стадией алкоголизма с применением двойного слепого метода с использованием плацебо. Препарат назначали как в комплексном лечении абстинентного синдрома, так и в последующей терапии влечения к этанолу в дозах, рекомендованных НИИ Фармакологии РАМН. Сравнительное изучение клинической динамики проводили как в соответствии с рекомендациями НИИ Фармакологии РАМН, так и с использованием квантифицированной шкалы оценки.

В 72% имела место ускоренная редукция вегетативно-астенических расстройств при абстинентном синдроме в сравнении с контрольной группой. При дальнейшем курсовом лечении препарат оказывал выраженное влияние на первичное влечение к алкоголю за счёт нормотимолептического и вегетостабилизирующего действия.

Аналогичные результаты получены при использовании препарата ДЕЛЬТАРАН в клинической практике терапии алкоголизма в Одессе, Екатеринбурге, Москве и др. **В ГНЦ наркологии МЗ РФ под руководством профессора Врублевского А.Г.** проводились клинические испытания по купированию опийного абстинентного синдрома. Обследовано и проведено 27 больных опийной наркоманией. У 23 больных препарат назначался в качестве единственного средства интраназально в дозе 0,3-1,2 мг в сутки. Результаты оценивались по динамике 104 признаков абстинентного синдрома по 4-х бальной шкале.

Эффект препарата проявлялся через 15-20 минут после интраназального введения. Обнаружено выраженное влияние на соматовегетативную симптоматику. Быстро купировались такие проявления опийной абстиненции как потливость, слезотечение, насморк, ознобы и т.д. ДЕЛЬТАРАН снимал симптом тревоги, а также уменьшал проявления психической дезадаптации, снижая выраженность патологического влечения к наркотикам. Длительность терапии абстинентного синдрома составляла от 3-х до 10 дней. Был сделан вывод, что препарат клинически эффективен и может быть использован в комплексном лечении опийного абстинентного синдрома. Очень впечатляющие данные получены в г.Екатеринбург при клинических исследованиях, проведённых совместно **Областной Клинической Больницей и Екатеринбургским Мединститутом (кафедра психофармакологии)** при опийном абстинентном синдроме и при курсовой последующей терапии. На протяжении 1,5 лет в разные сроки обследовано 98 человек как

с опийной (49 чел.), так и с полинаркоманией (49 чел.). Все обследованные ранее обращались в разные лечебные учреждения по поводу наркомании и получали общепринятую терапию. ДЕЛЬТАРАН назначали интраназально с первого дня поступления в стационар в суточной дозе 0,6 мг. Наблюдалась редукция вегетососудистой и психотической симптоматики в сравнении с контрольной группой, а также уменьшение влечения к наркотикам, как в процессе купирования абстинентного синдрома, так и при последующей курсовой терапии ДЕЛЬТАРАНОм. В 2-х случаях признаков абстиненции не возникло, хотя, по данным анамнеза, ранее абстиненция протекала очень выражено. При применении ДЕЛЬТАРАНа наблюдалось отчётливое улучшение сна.

Время ремиссии у пациентов, получавших ДЕЛЬТАРАН, во много раз превосходит контрольную группу. Максимальное время ремиссии составило 18 и 1 месяц соответственно.

При срыве приём наркотиков не сопровождался привычными ощущениями, отсутствовала эйфория (13 чел.), 2 чел. испытали головокружение, тошноту, рвоту, как при первом опыте приёма наркотика. Это может свидетельствовать о восстановлении нормальной чувствительности опиатных рецепторов в этой группе, что нуждается в дальнейшем исследовании.

При срыве пациенту вновь предлагали начать приём ДЕЛЬТАРАНа, но не постоянно, а только во время возникновения "тяги". Отмечено значительное снижение влечения к наркотикам.

Таким образом, все вышеуказанные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. ДЕЛЬТАРАН эффективен в комплексной терапии абстинентного синдрома, как при алкоголизме, так и при опийной наркомании. В некоторых случаях может использоваться в виде монотерапии.
2. ДЕЛЬТАРАН эффективен в последующей терапии алкоголизма и наркомании, уменьшая первичное патологическое влечение, редуцируя вегето-астенический и депрессивный синдромы.
3. ДЕЛЬТАРАН эффективен при лечении алкоголизма и наркомании, осложнённых с посттравматическими нарушениями ЦНС.
4. Возможно, ДЕЛЬТАРАН способен восстанавливать генетически детерминированную чувствительность опиатных рецепторов.

Источник: БИОМЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Medline.ru  
<http://www.medline.ru/public/art/tom2/art16.phtml>