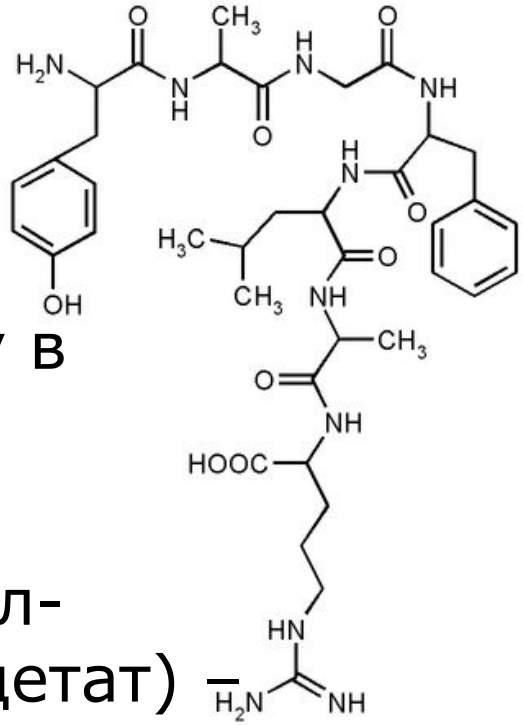
Применение Даларгина для коррекции эндотелиальной дисфункции

Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В.
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
ФНКЦ РР «НИИ Общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФАНО

ЭНДОГЕННАЯ ОПИОИДНАЯ СИСТЕМА

- 1973 г. – открытие опиоидных рецепторов
- 1975 г. – Дж. Хьюз и Г. Костерлиц. Открытие эндогенных лигандов опиоидных рецепторов – энкефалинов.
- На сегодняшний день открыто более 30 эндогенных лигандов опиоидных рецепторов.
- Синтезировано более тысячи их аналогов.

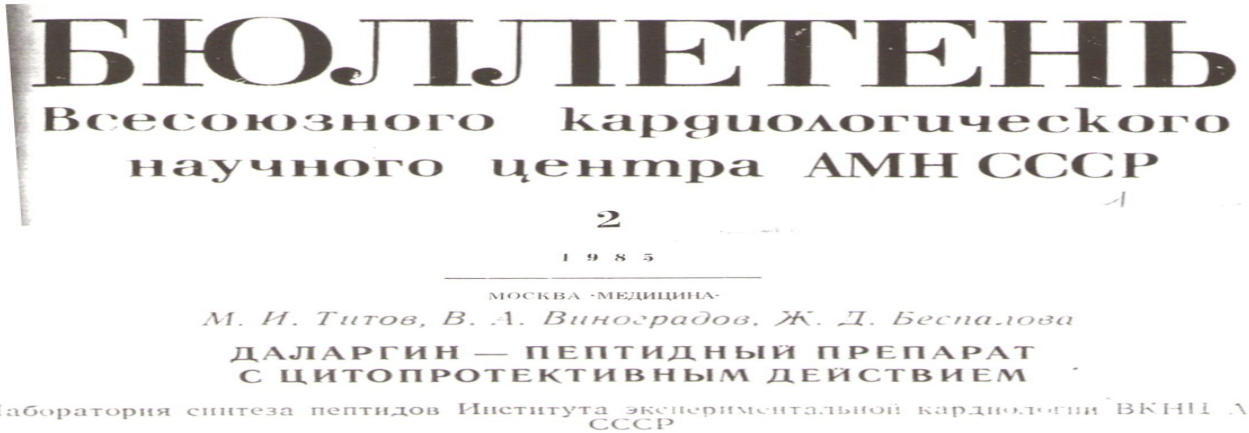
ДАЛАРГИН



Даларгин, синтезирован в 1983году в лаборатории синтеза пептидов

ВКНЦ АМН СССР (проф. М.И.Титов)

- Даларгин (тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейциларгинина диацетат) – энзимоустойчивый аналог эндогенного лейэнкефалина, эффекты которого реализуются во взаимодействии с периферическими m- и ð-ОР практически в равной степени
- Первое применения в клинической практике даларгина как средства лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А., 1987, Тер. архив., № 2, С.44-48



БЮЛЛЕТЕНЬ
Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР

2

1985

МОСКВА «МЕДИЦИНА»

М. И. Титов, В. А. Виноградов, Ж. Д. Беспалова

ДАЛАРГИН — ПЕПТИДНЫЙ ПРЕПАРАТ С ЦИТОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Лаборатория синтеза пептидов Института экспериментальной кардиологии ВКНЦ АМН СССР

ДАЛАРГИН

Впервые применен в анестезиологии в 1987 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского

Шлозников Б.М., В.В. Лихванцев, Кузнецов А.Ю. Даларгин – основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии // Анест. и реаниматол. – 1989. № 4 С. 21-25)

Даларгин обладает пульмонопротекторными свойствами, позволившие существенно улучшить вентиляционно-перфузионные соотношения в раннем постперфузионном и послеоперационном периодах

Клинико-экспериментальное обоснование применения даларгина для профилактики нарушений транскапиллярного обмена жидкости в легких в раннем послеоперационном периоде. Казеннов В.В., 1992, диссертация канд. мед. наук.

Экспериментальные исследования, доказывающие органопротекторные свойства ДАЛАРГИНА

Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза в эксперименте. Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Бабкина Н.В., 1990, Пат. физиол. и экспер. терап. №4, С. 42-44

- *Противоишемическое действие нового отечественного препарата даларгина. Соколович Г.Е., Слепушкин В.Д., Савицкий Г.Г., 1989, Воен. мед.журнал №6, С. 20-22.*
- *Изучение антиноцицептивных свойств даларгина в качестве средства анестезиологической защиты. Шлозников Б.М., Донич С.Г., Гребенчиков О.А., 1990, Бюлл. экспер. биологии и мед., № 3, С. 272-274*

Исследования, доказывающие органопротекторные свойства ДАЛАРГИНА

Изучение активности ксантиноксидазы в ткани головного мозга на фоне миоплегии. *Короткина Р. Н., Шлозников Б.М., Донич С.Г., Гребенчиков О. А.,1990, Бюлл. экспер. биологии и мед., № 2, С. 145-146*

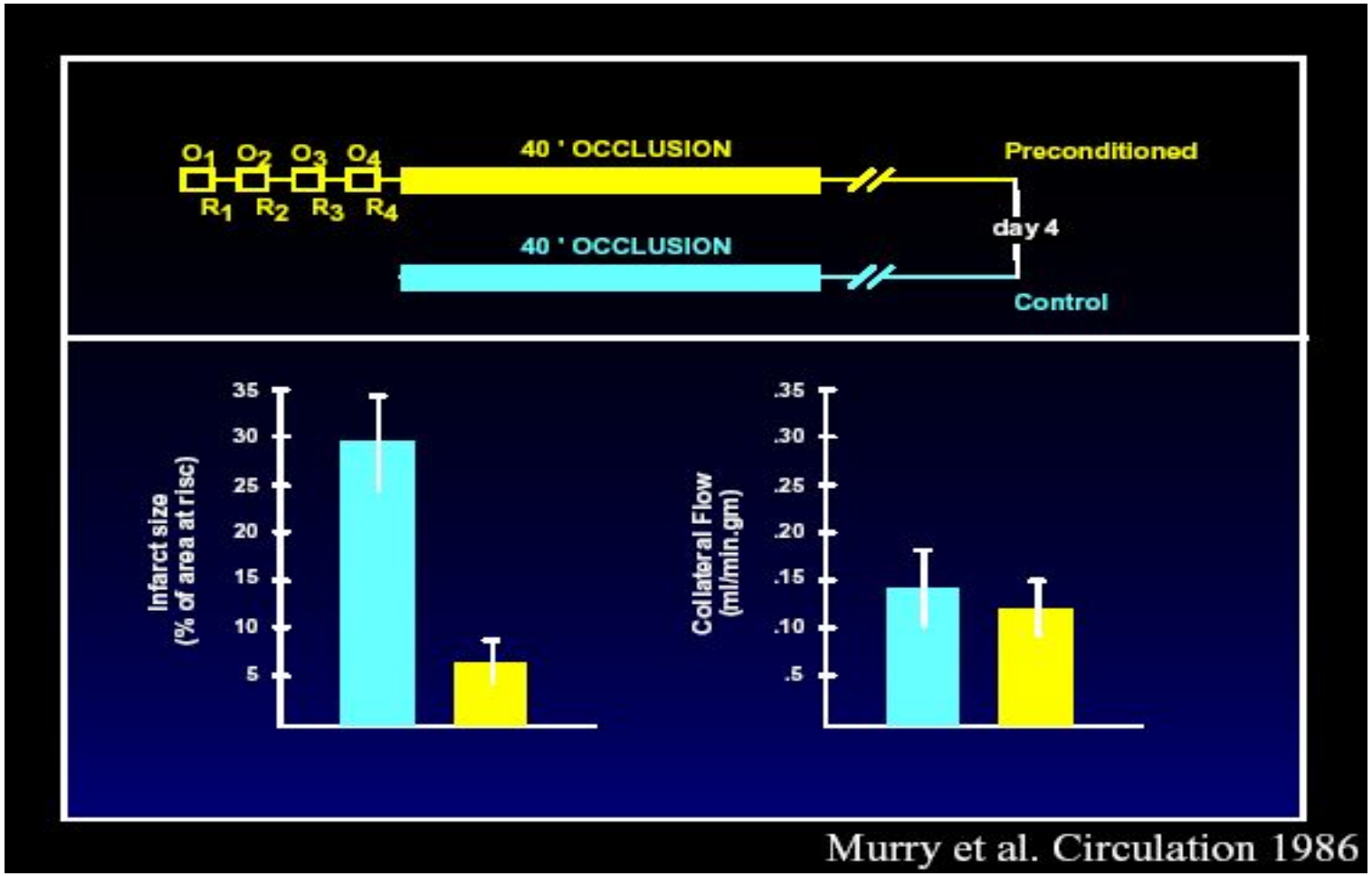
- Профилактика инфекционных осложнений Даларгином у кардиохирургических больных. *Журнал Хирургия, 1993 г. Пашутин С.Б. и соавт.*
- Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994-1998 г-х. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии, 1999 г. Оноприев В.И., Заболоцких И.Б. и соавт.*

Даларгин и инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии

5218 пациентов, оперированных в течении 5 лет в Краснодарском центре хирургической гастроэнтерологии. Ретроспективное исследование. Группа – комбинированная общая анестезия (КОА), группа КОА + Даларгин (10-20 мкг/кг/час). **Общее количество инфекционных осложнений 7,2% в группе КОА и 2,0 % КОА + Даларгин, p=0,001**

Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994-1998 г-х. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии,5-6 1999 Оноприев В.И., Заболотских И.Б. и соавт.*

Ишемическое прекондиционирование.



Прекондиционирование –

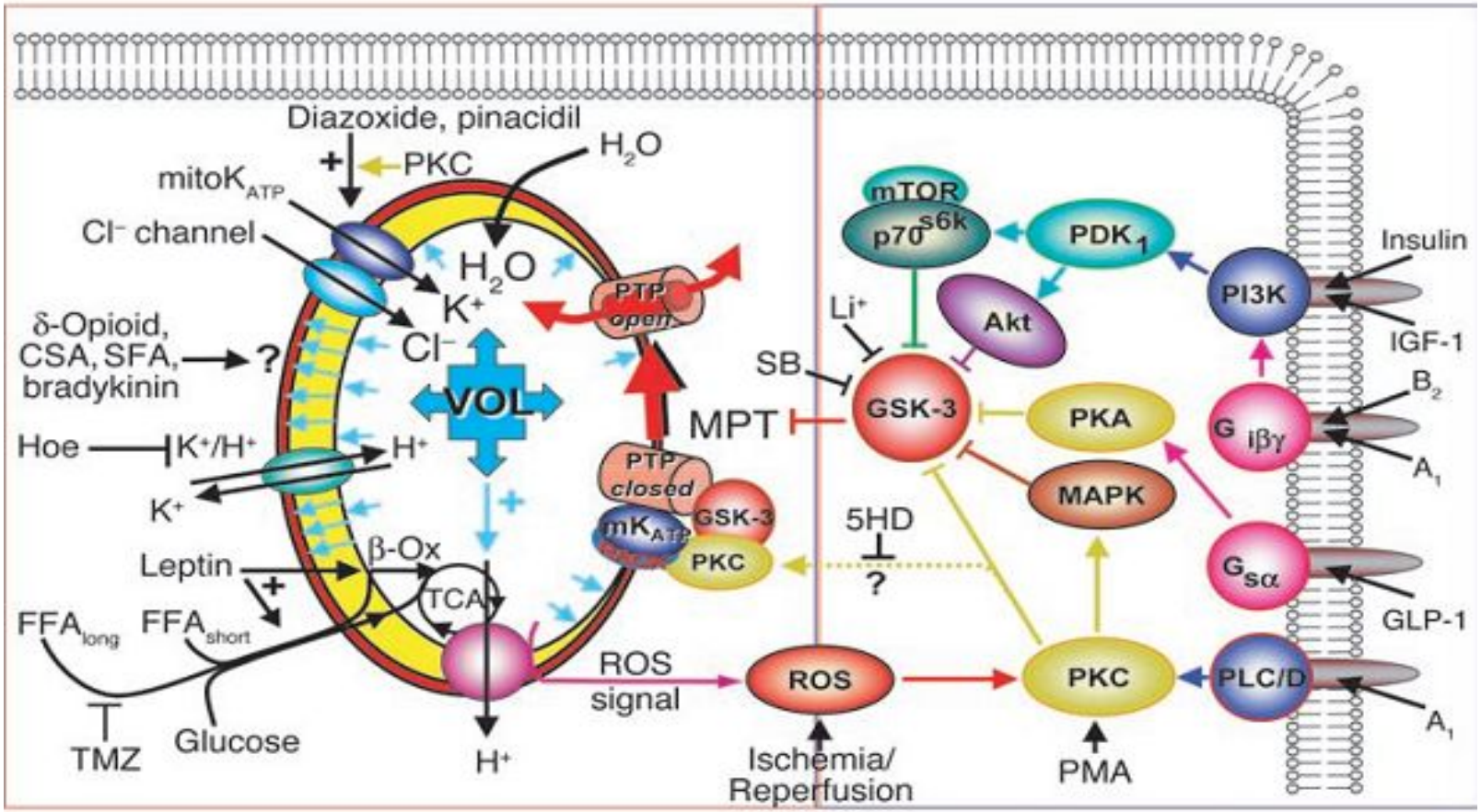
Это термин, который используется для характеристики толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния стрессорных стимулов.

Murry C. E.
Circulation 1986

Открыт эффект морфина на уменьшение зоны инфаркта при окклюзии левой коронарной артерии, сопоставимый с эффектом ишемического прекондиционирования, и отмена этого эффекта неселективным антагонистом дельта-опиоидных рецепторов налтриндолом , причем эффект ишемического прекондиционирования также отменялся.

[Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. J Mol Cell Cardiol 1997]

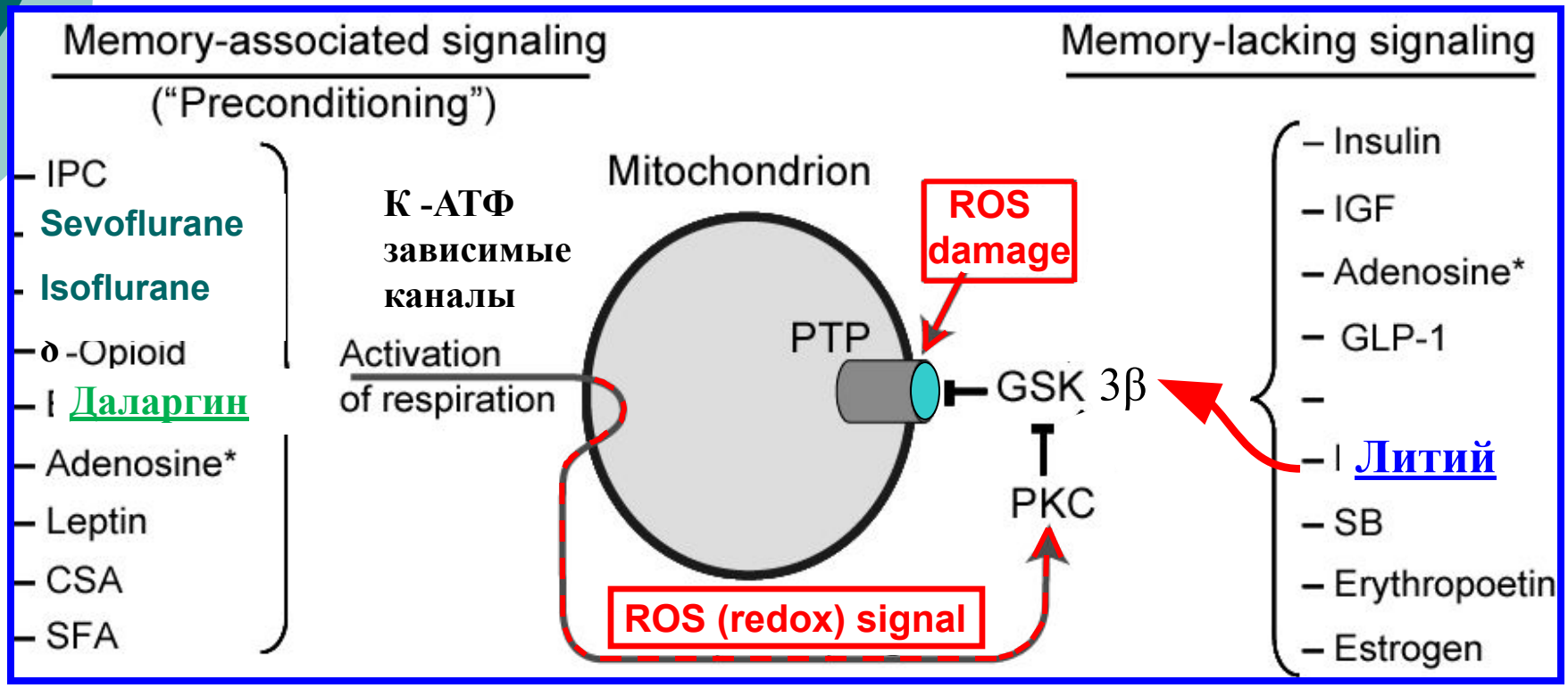
Молекулярные механизмы ишемического прекондиционирования



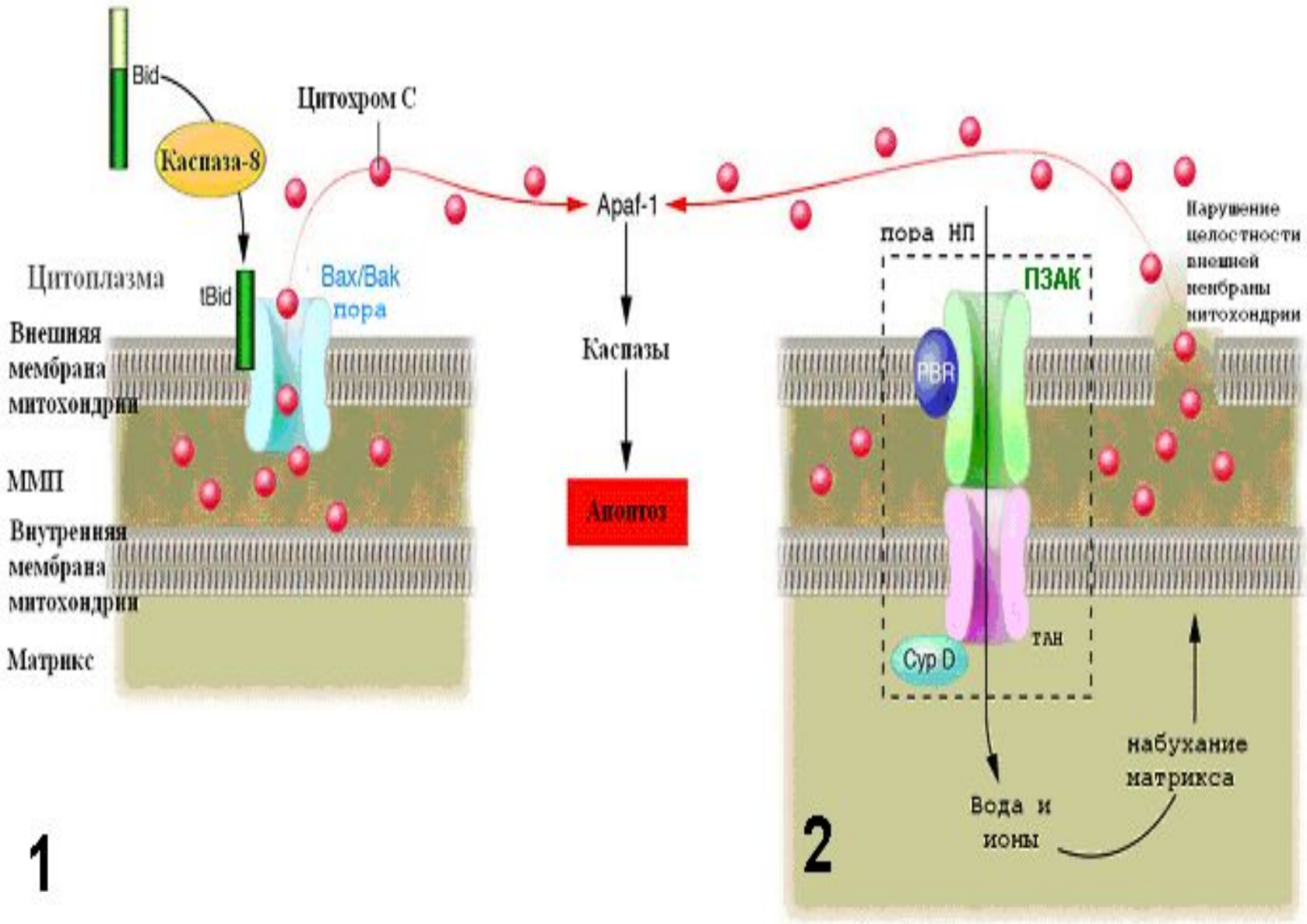
M. Junazova, D. B. Zorov, Sunn-Hee Kim.

Glycogen synthase-3β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochndrial permeability transition pore. J Clin Invest V 113 N 11 June 2004

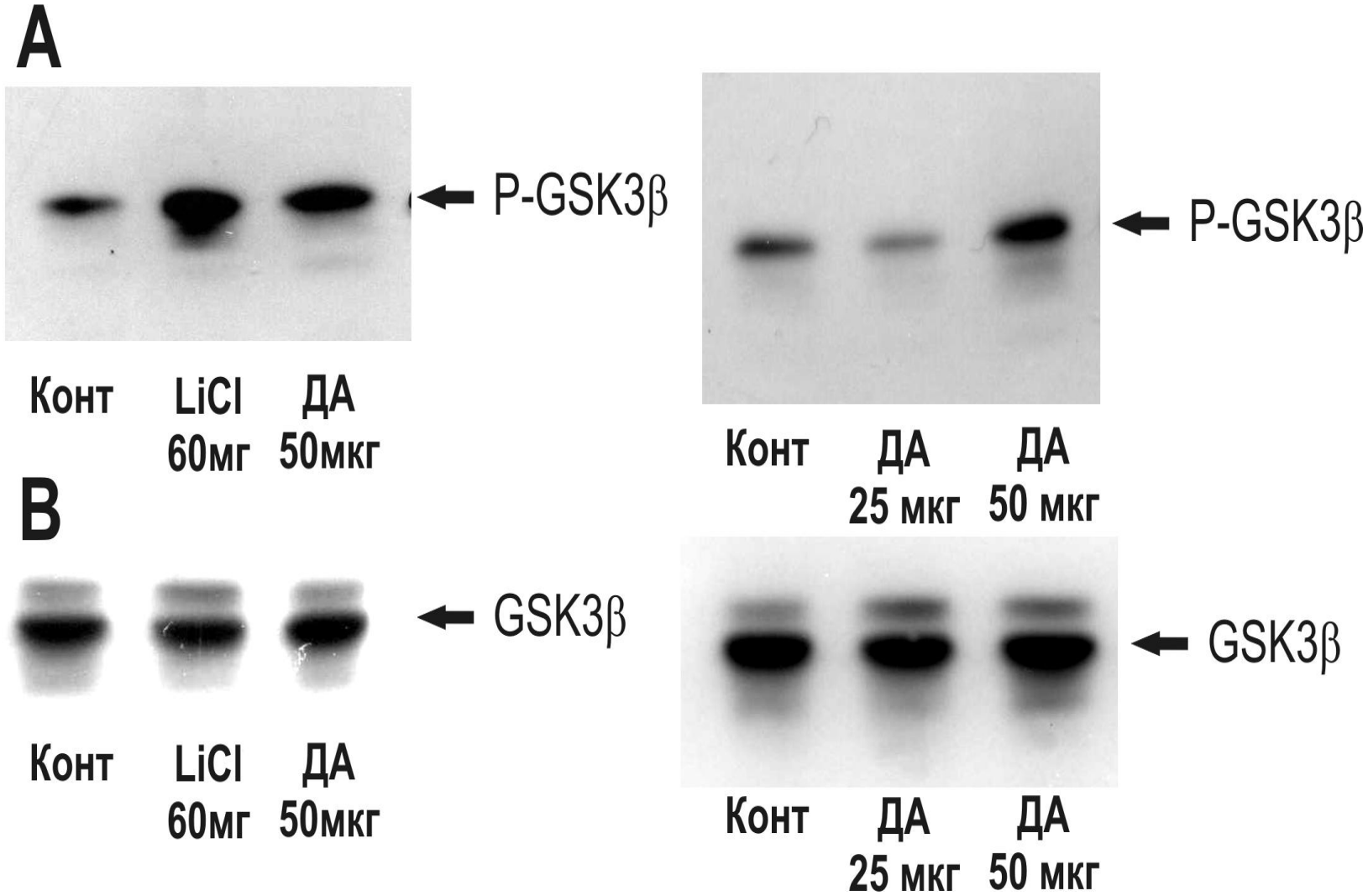
Механизмы фармакологического прекондиционирования



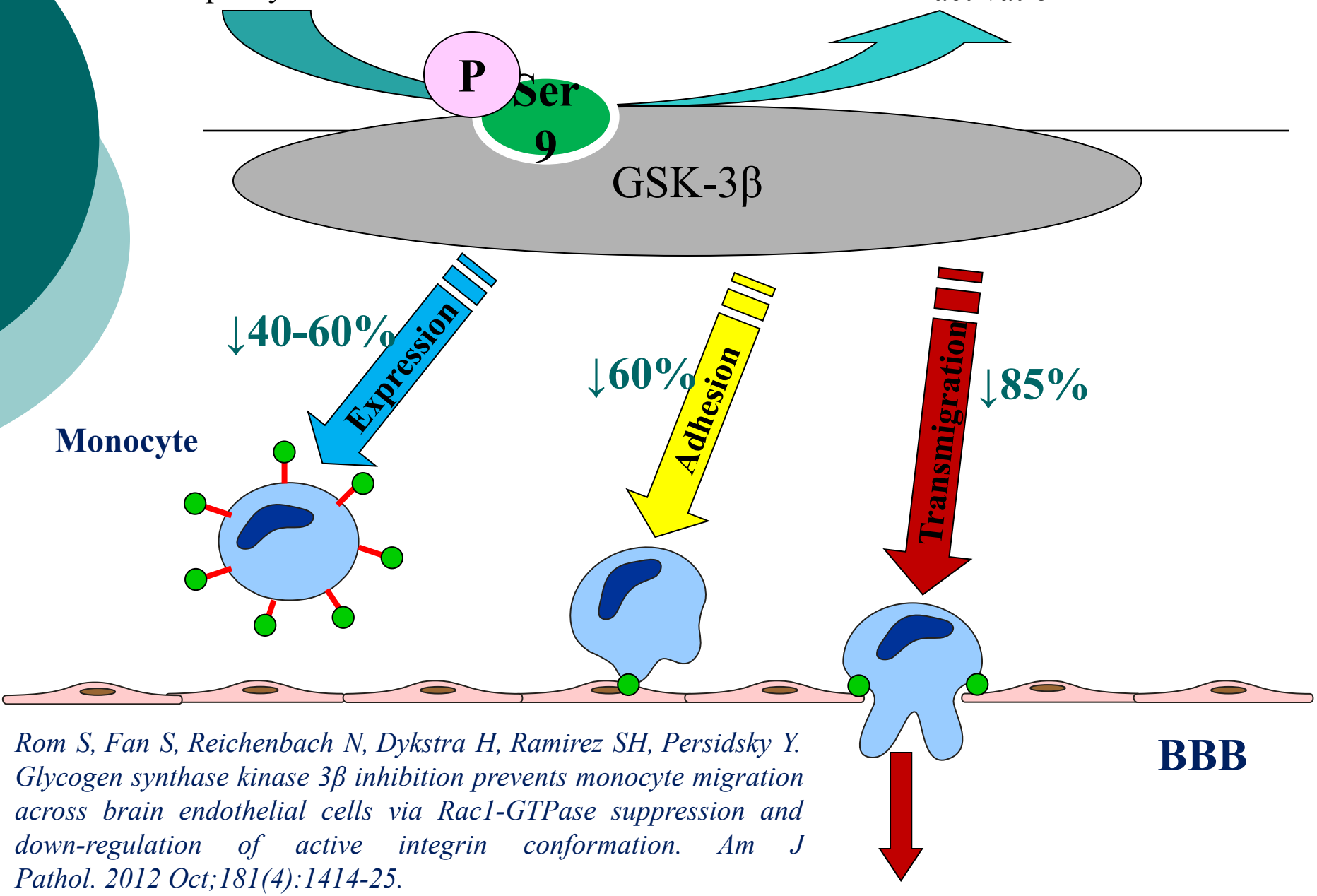
233–244 The Journal of Clinical Investigation Volume 113 Number 11 June 2004 1535-1549


Bid
Каспаза-8
Цитохром С
Apaf-1
Цитоплазма
tBid
Bax/Bak
пора
Внешняя
мембрана
митохондрии
ММП
Внутренняя
мембрана
митохондрии
Матрикс
Каспазы
Апоптоз
пора НП
ПЗАК
Нарушение
целостности
внешней
мембраны
митохондрии
PBR
ТАН
Cyp D
набухание
матрикса
Вода и
ионы
1
2

Эффекты LiCl и даларгина на фосфорилирование GSK-3β

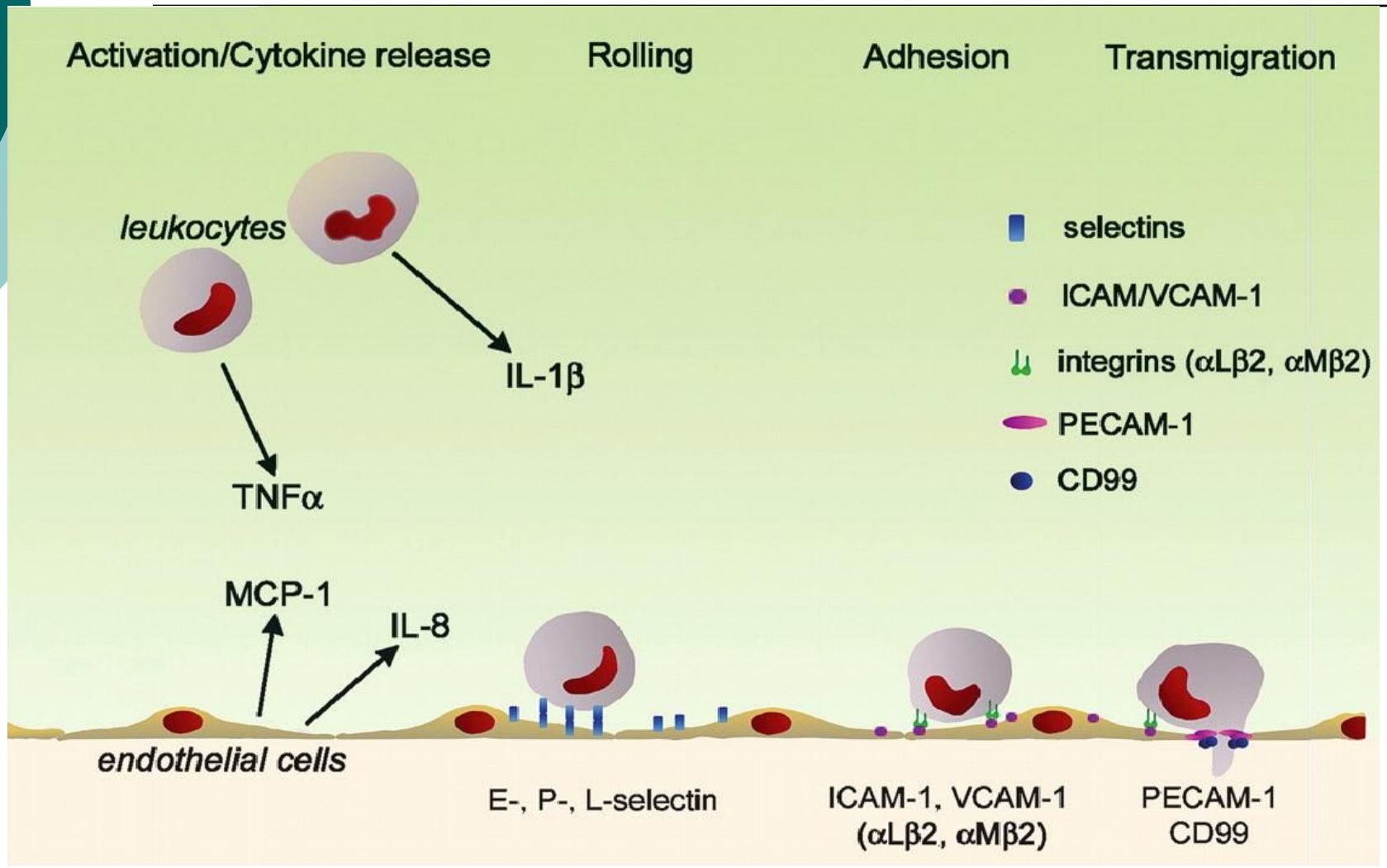


Inflammation

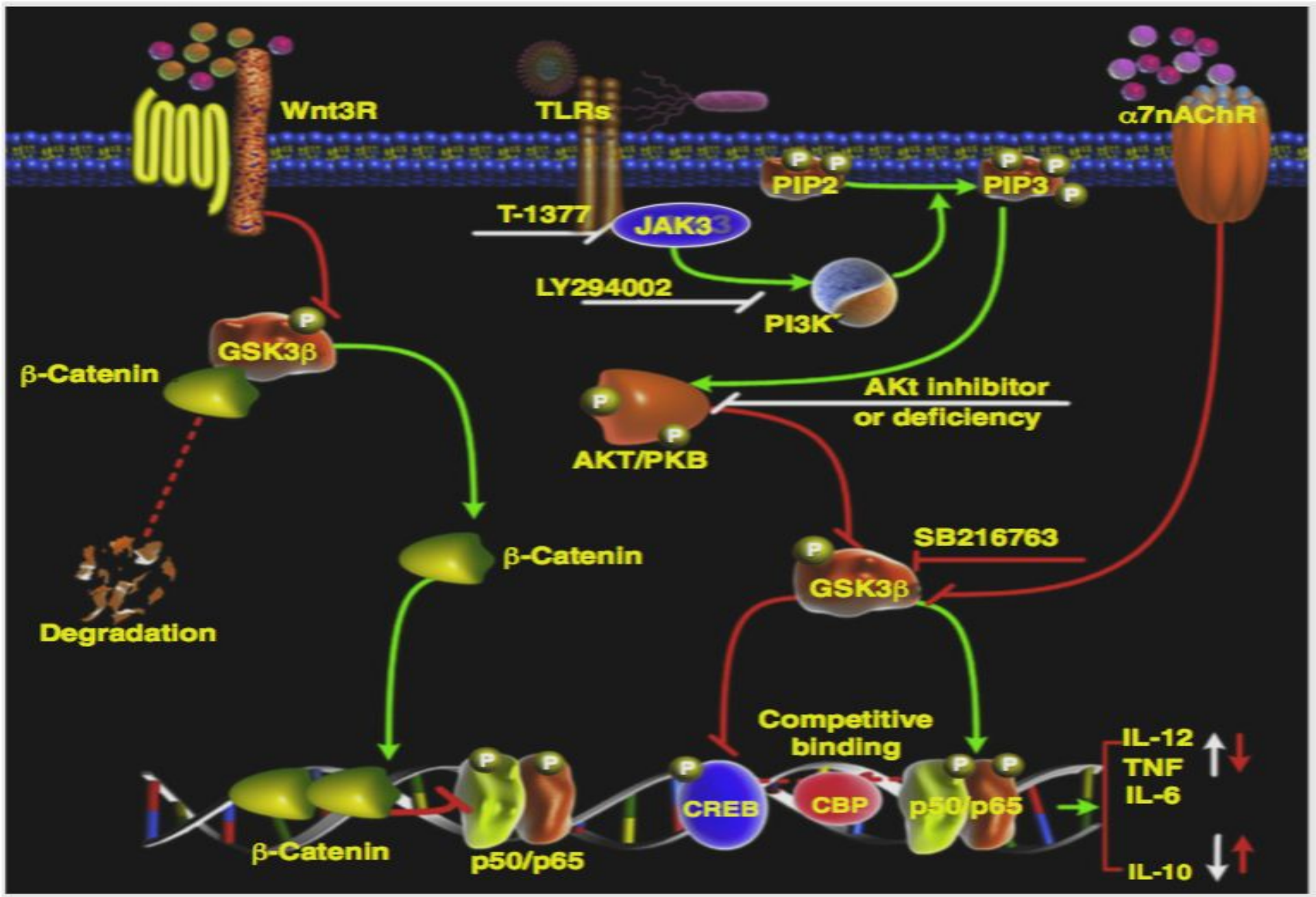


Rom S, Fan S, Reichenbach N, Dykstra H, Ramirez SH, Persidsky Y. Glycogen synthase kinase 3β inhibition prevents monocyte migration across brain endothelial cells via Rac1-GTPase suppression and down-regulation of active integrin conformation. Am J Pathol. 2012 Oct;181(4):1414-25.

Механизм адгезии лейкоцитов к эндотелию и ICAM1



Cardiovasc Res (2003) 60 (1): 49-57.



GSK3b and the control of infectious bacterial diseases

Huizhi Wang, Akhilesh Kumar, Richard J. Lamont, and David A. Scott

Даларгин и инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии

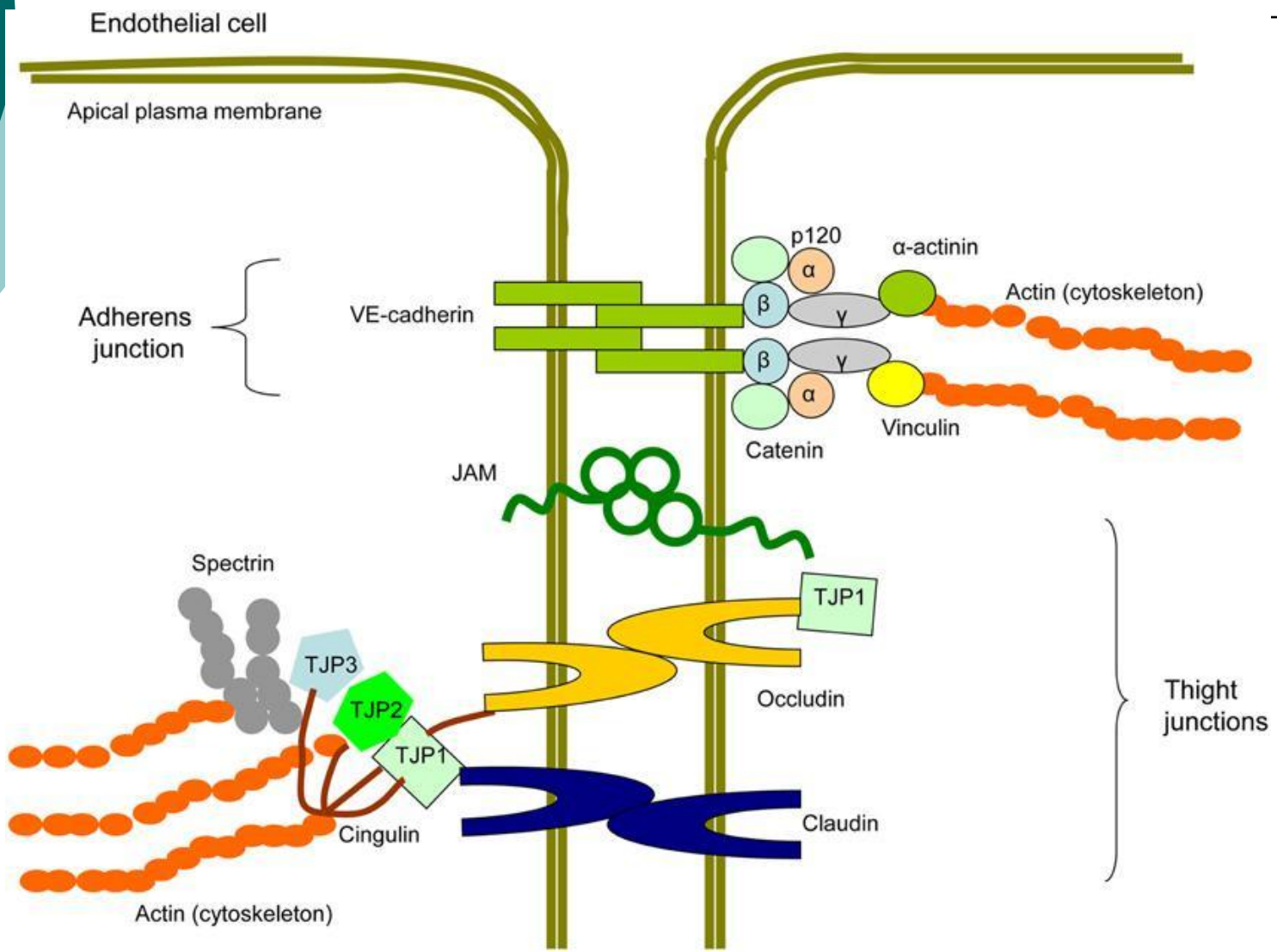
5218 пациентов, оперированных в течении 5 лет в Краснодарском центре хирургической гастроэнтерологии. Ретроспективное исследование. Группа – комбинированная общая анестезия (КОА), группа КОА + Даларгин (10-20 мкг/кг/час). **Общее количество инфекционных осложнений 7,2% в группе КОА и 2,0 % КОА + Даларгин, p=0,001**

Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994-1998 г-х. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии,5-6 1999 Оноприев В.И., Заболотских И.Б. и соавт.*

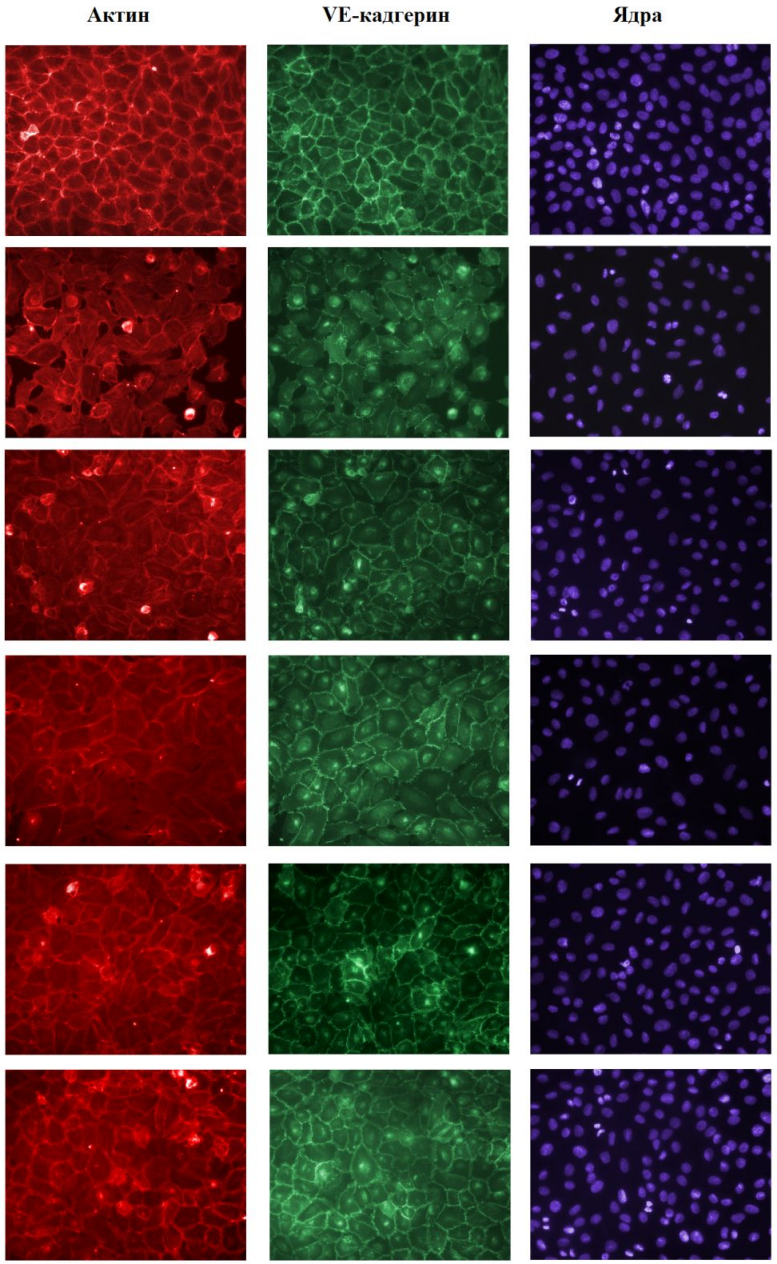
ЭНДОТЕЛИЙ И СЫВОРОТКА КРОВИ СЕПТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

- Эндотелиальные межклеточные контакты выполняют важнейшую роль в поддержании целостности сосудов
- Повышение проницаемости эндотелия при действии ФНО обеспечивается за счет реакций фосфорилирования и убиквитинилирования VE-кадгерина (Основного компонента адгезивных межклеточных контактов)

АДГЕЗИОННЫЕ ПРОЧНЫЕ КОНТАКТЫ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ



Больной Н., 27 лет, септический шок



Контроль

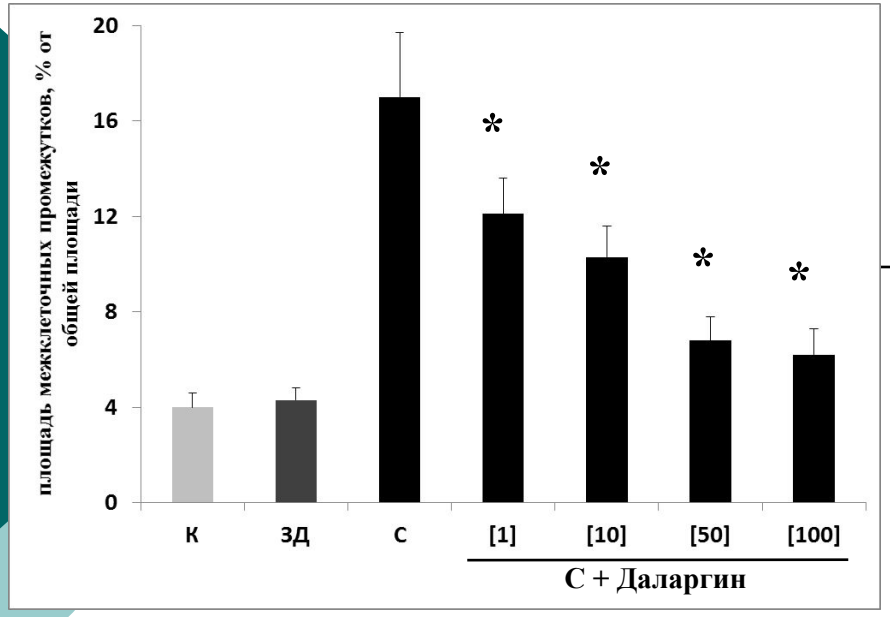
~~Септическая сыворотка~~

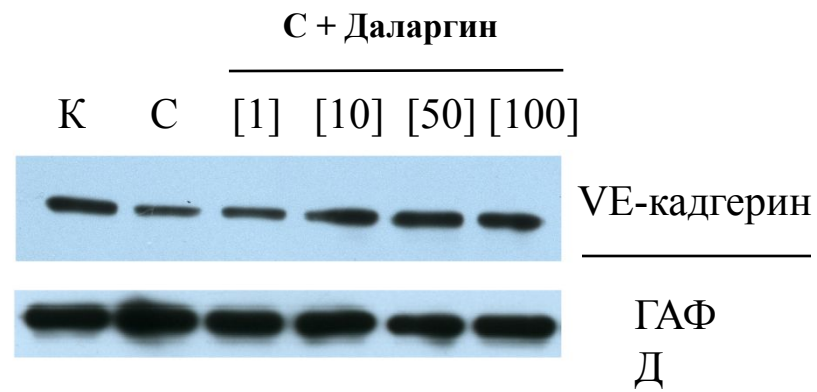
Септическая сыворотка + Даларгин (1 мкг\мл)

Септическая сыворотка + Даларгин (10 мкг\мл)

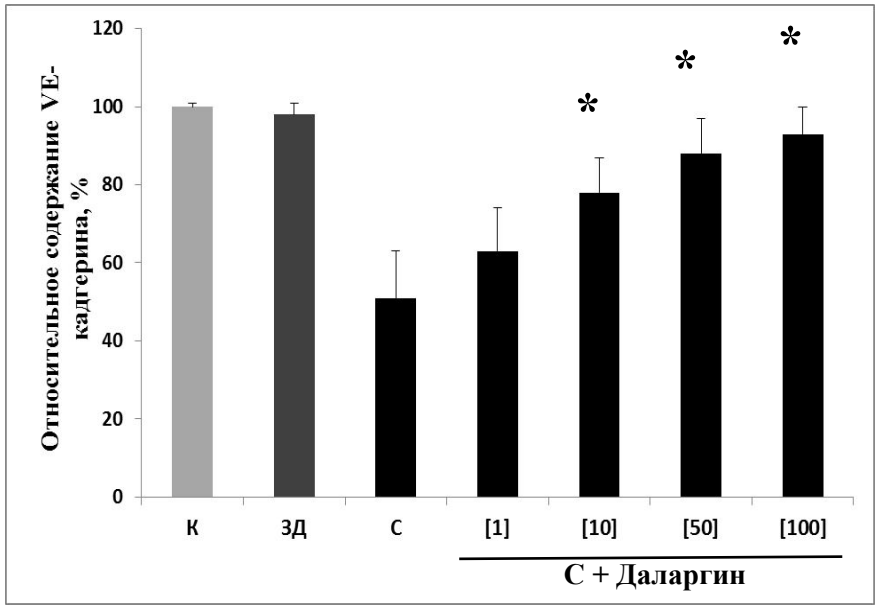
Септическая сыворотка + Даларгин (50 мкг\мл)

Септическая сыворотка + Даларгин (100 мкг\мл)

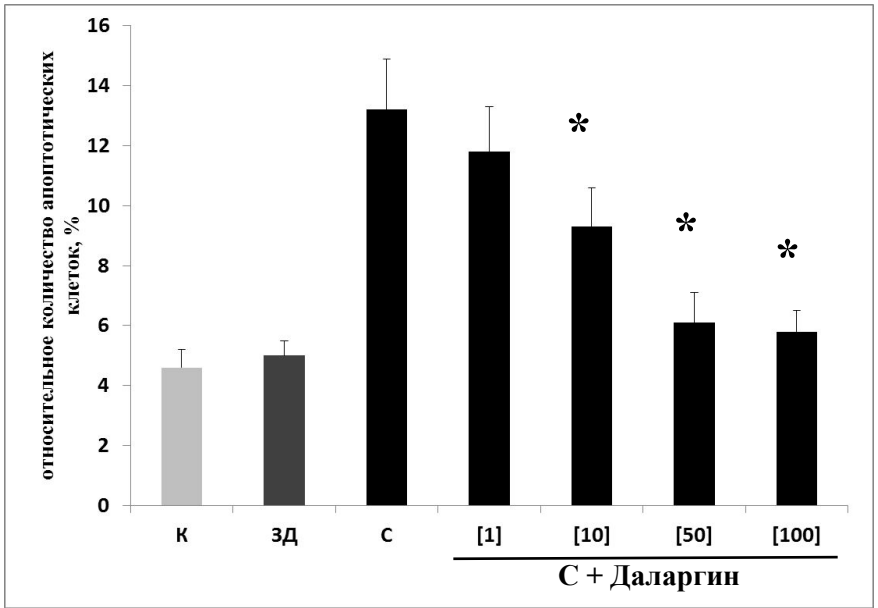

площадь межклеточных промежутков, % от общей площади
20
16
12
8
4
0
*
*
*
*
К
ЗД
С
[1]
[10]
[50]
[100]
С + Даларгин

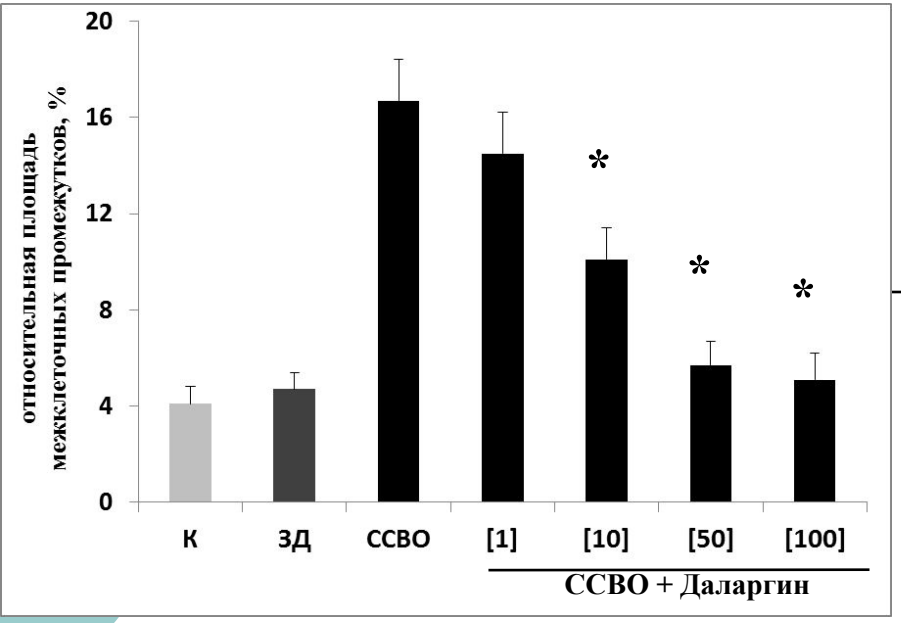

С + Даларгин
К
С
[1]
[10]
[50]
[100]
VE-кадгерин
ГАФ
Д

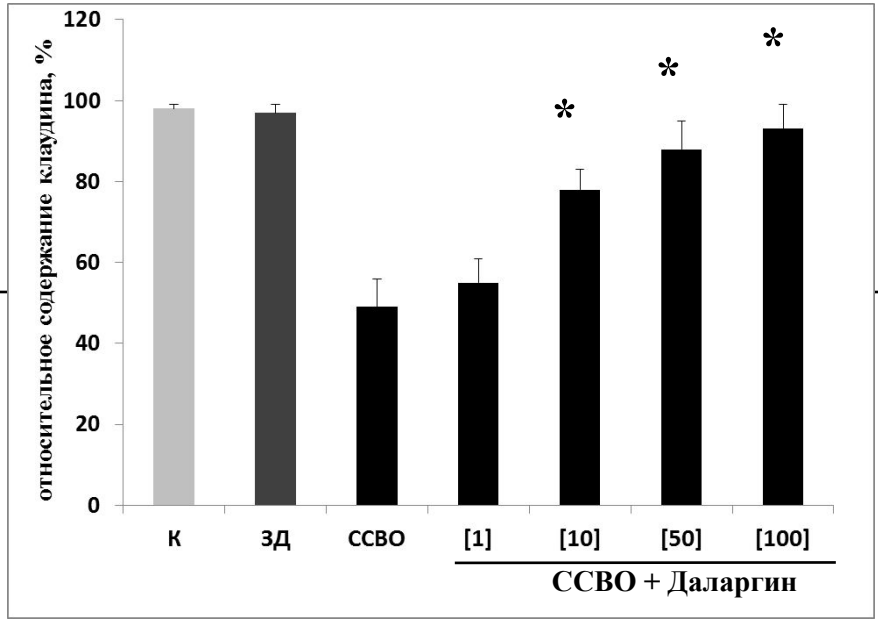
В


Относительное содержание VE-кадгерина, %
120
100
80
60
40
20
0
*
*
*
К
ЗД
С
[1]
[10]
[50]
[100]
С + Даларгин

Г

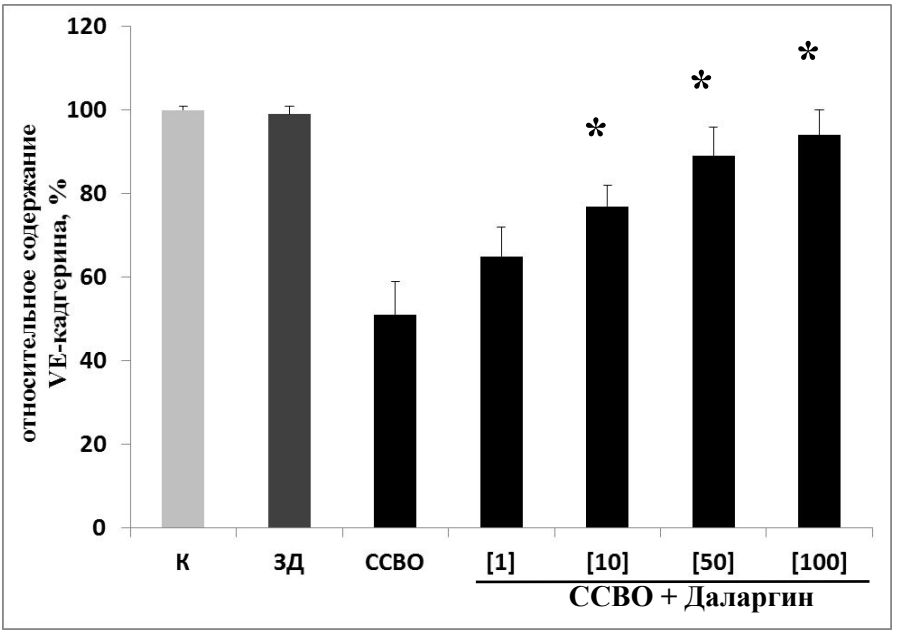

относительное количество апоптотических клеток, %
16
14
12
10
8
6
4
2
0
*
*
*
К
ЗД
С
[1]
[10]
[50]
[100]
С + Даларгин

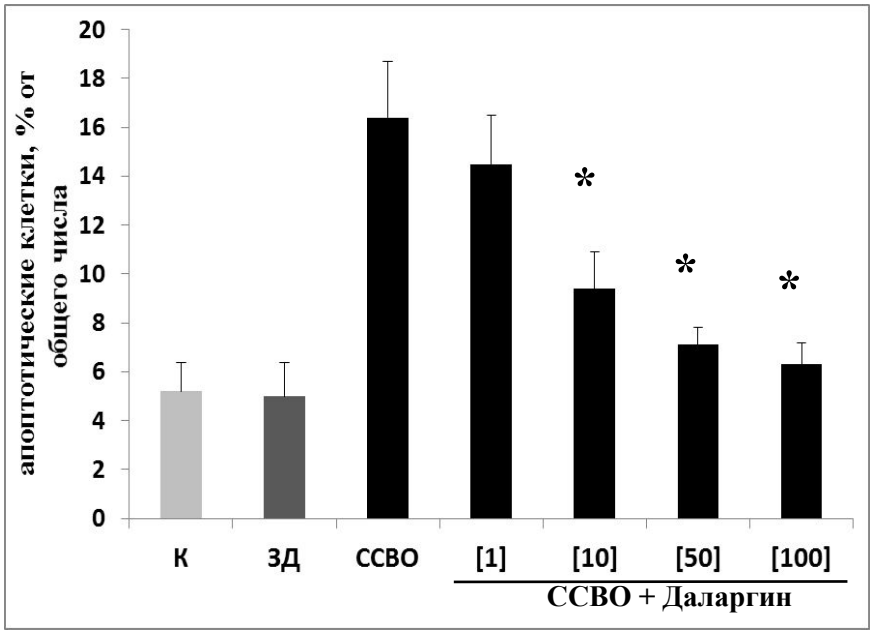

относительная площадь межклеточных промежутков, %
20
16
12
8
4
0
К
ЗД
ССВО
[1]
[10]
[50]
[100]
ССВО + Даларгин
*
*
*

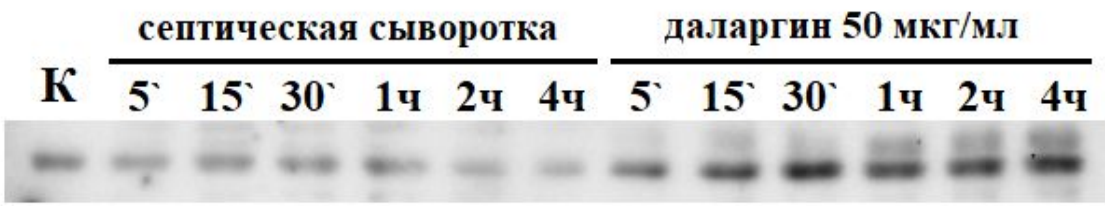

относительное содержание клаудина, %
120
100
80
60
40
20
0
К
ЗД
ССВО
[1]
[10]
[50]
[100]
ССВО + Даларгин
*
*
*

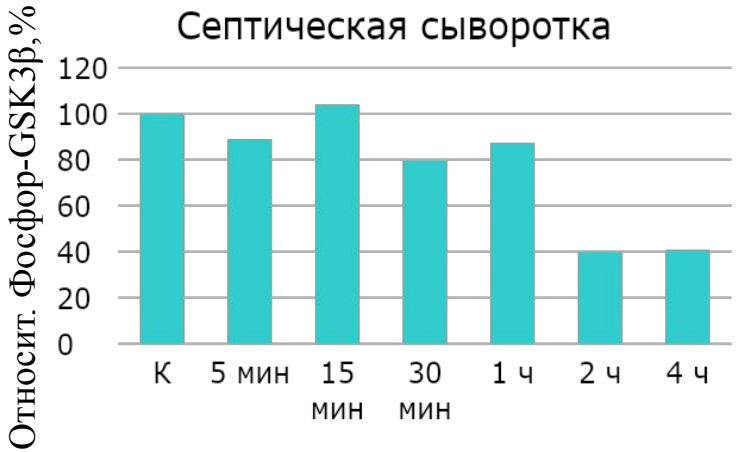
В

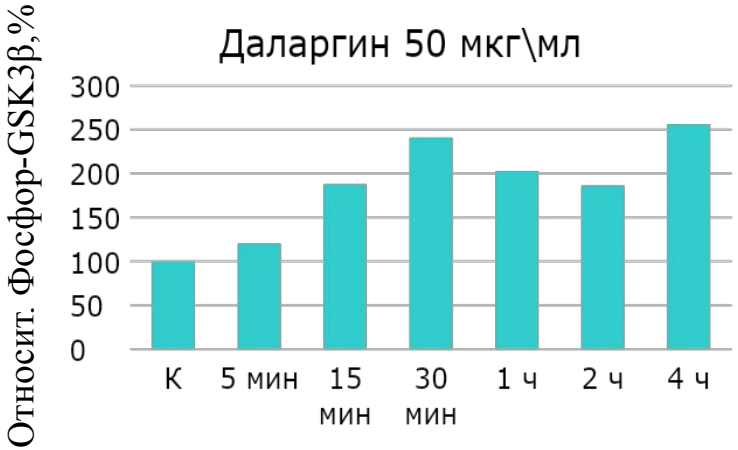
Г

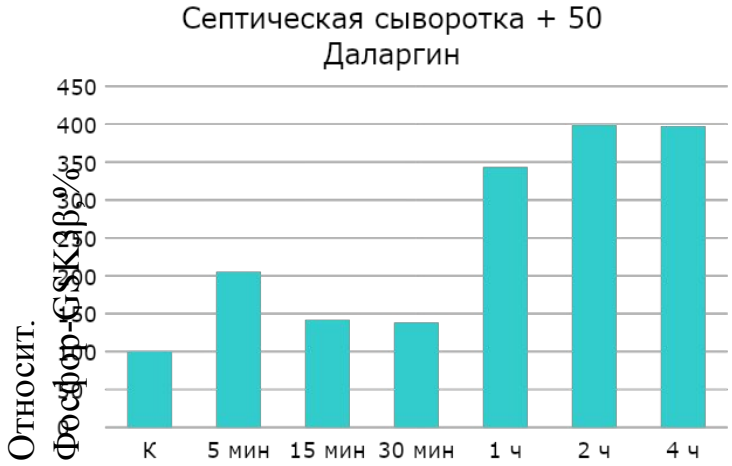

относительное содержание VE-кадгерина, %
120
100
80
60
40
20
0
К
ЗД
ССВО
[1]
[10]
[50]
[100]
ССВО + Даларгин
*
*
*

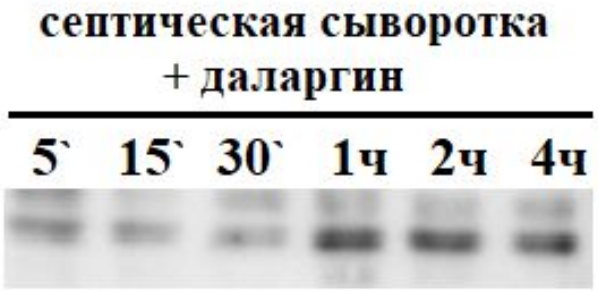

апоптотические клетки, % от общего числа
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
К
ЗД
ССВО
[1]
[10]
[50]
[100]
ССВО + Даларгин
*
*
*


septическая сыворотка
даларгин 50 мкг/мл
К
5`
15`
30`
1ч
2ч
4ч
5`
15`
30`
1ч
2ч
4ч

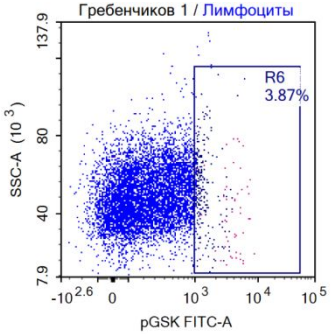

Septическая сыворотка
Относит. Фосфор-GSK3β,%
120
100
80
60
40
20
0
К
5 мин
15 мин
30 мин
1 ч
2 ч
4 ч

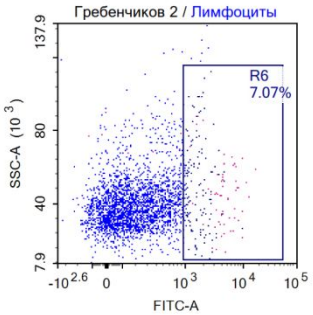

Даларгин 50 мкг\мл
Относит. Фосфор-GSK3β,%
300
250
200
150
100
50
0
К
5 мин
15 мин
30 мин
1 ч
2 ч
4 ч

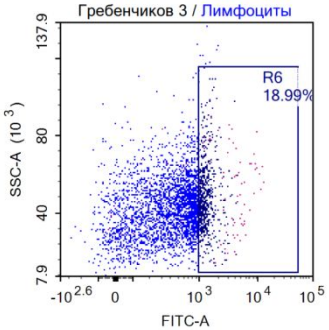

Septическая сыворотка + 50 Даларгин
Относит. Фосфор-GSK3β,%
450
400
350
К
5 мин
15 мин
30 мин
1 ч
2 ч
4 ч

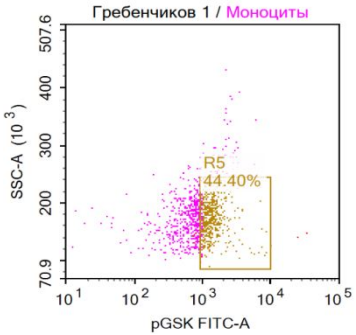

septическая сыворотка
+ даларгин
5`
15`
30`
1ч
2ч
4ч

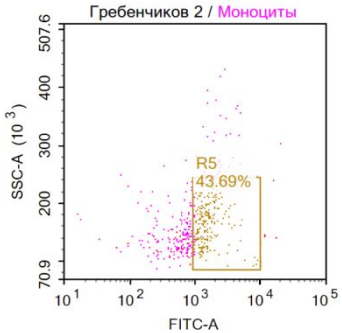
Ось абсцисс, FITC

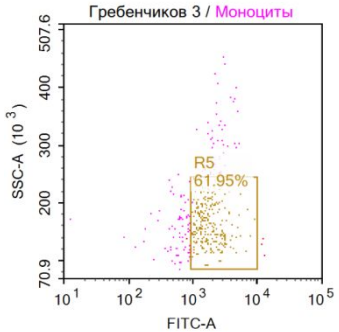




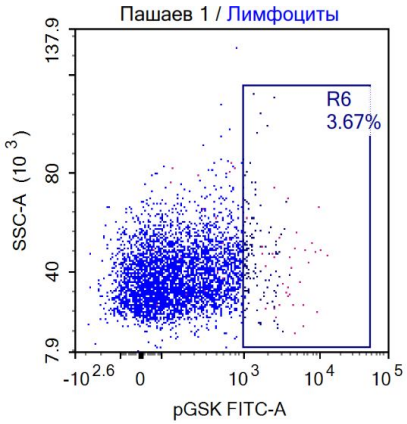


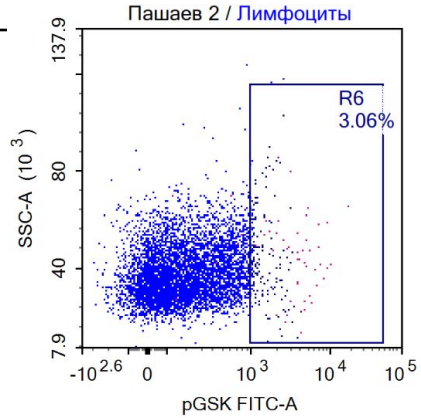


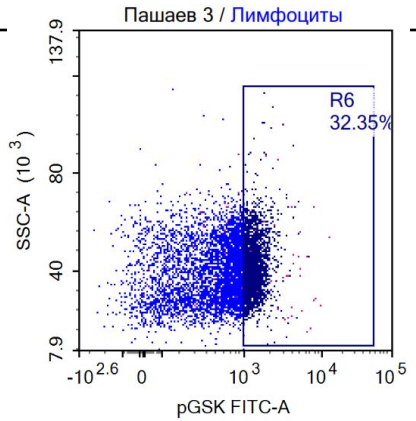


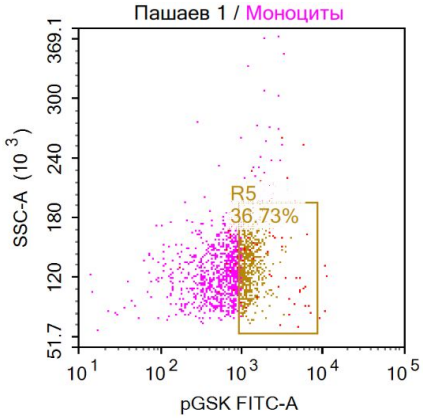


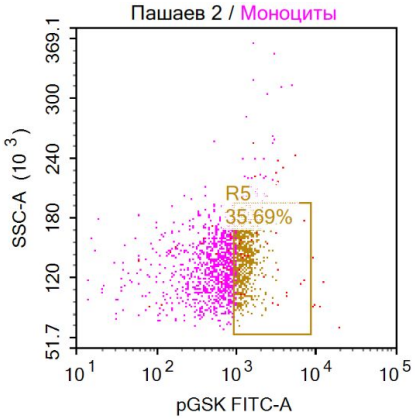
pGSK Ось абсцисс, FITC

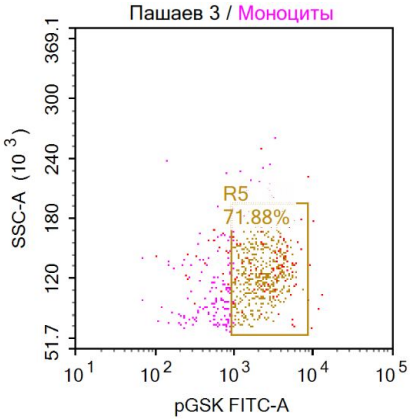












Спасибо за внимание!