

# 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.

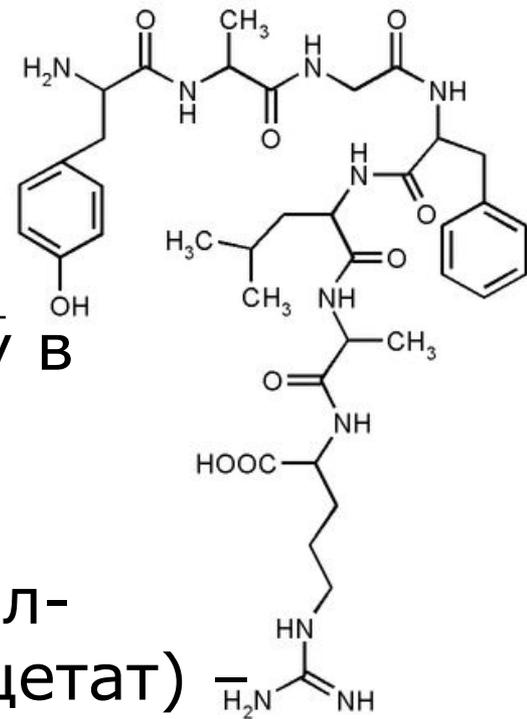
- На сегодняшний день открыто более 30 эндогенных лигандов опиоидных рецепторов.
- Синтезировано более тысячи их аналогов.

# ДАЛАРГИН

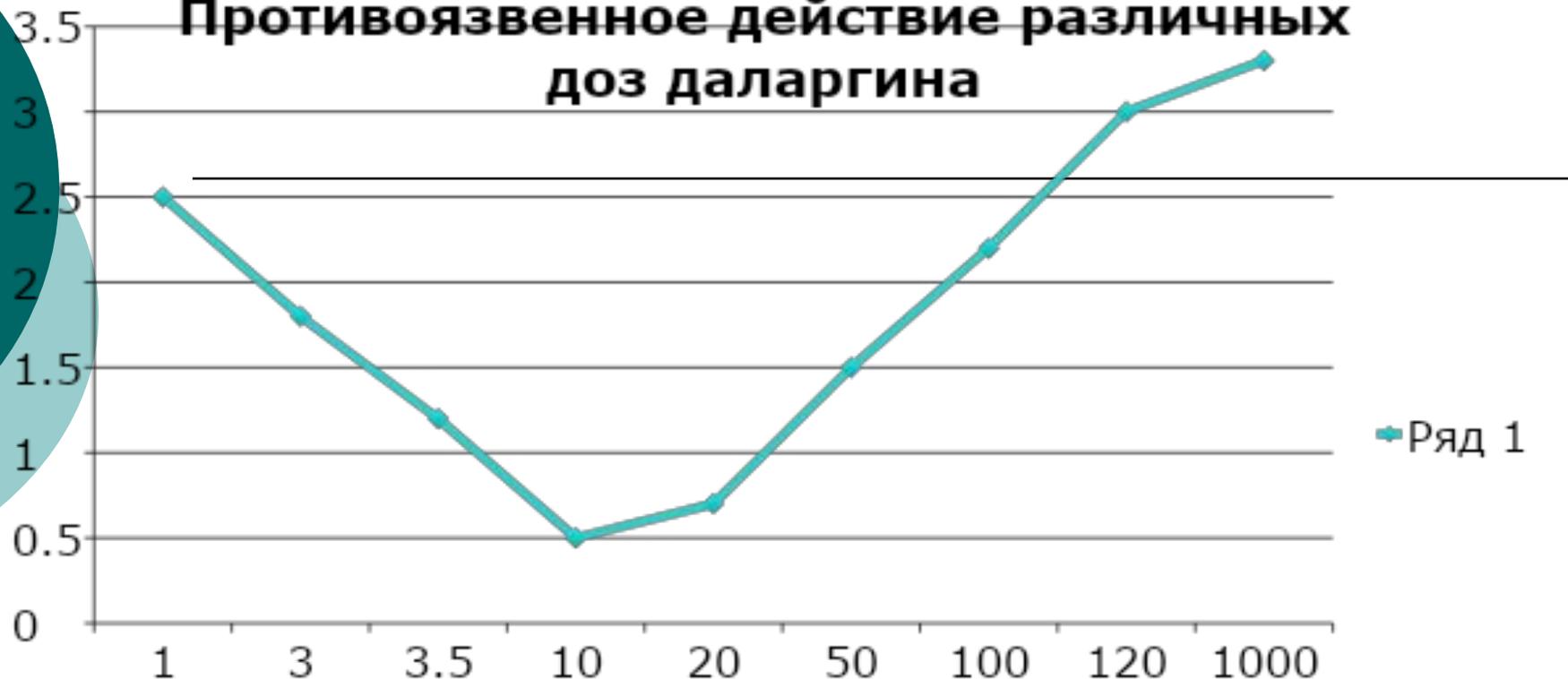
Даларгин, синтезирован в 1983 году в лаборатории синтеза пептидов

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  $\delta$ -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



## Противоязвенное действие различных доз даларгина



# 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 ВКНИИ 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 exper. терап. №4, С. 42-44*

- *Противоишемическое действие нового отечественного препарата даларгина. Соколов 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., Дониц С.Г., Гребенчиков О.А., 1990, Бюлл. exper. биологии и мед., № 3, С. 272-274*

# Исследования, доказывающие органопротекторные свойства ДАЛАРГИНА

---

Изучение активности ксантинооксидазы в ткани головного мозга на фоне миоплегии. *Короткина Р. Н., Шлозников Б.М., Дониц 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

---

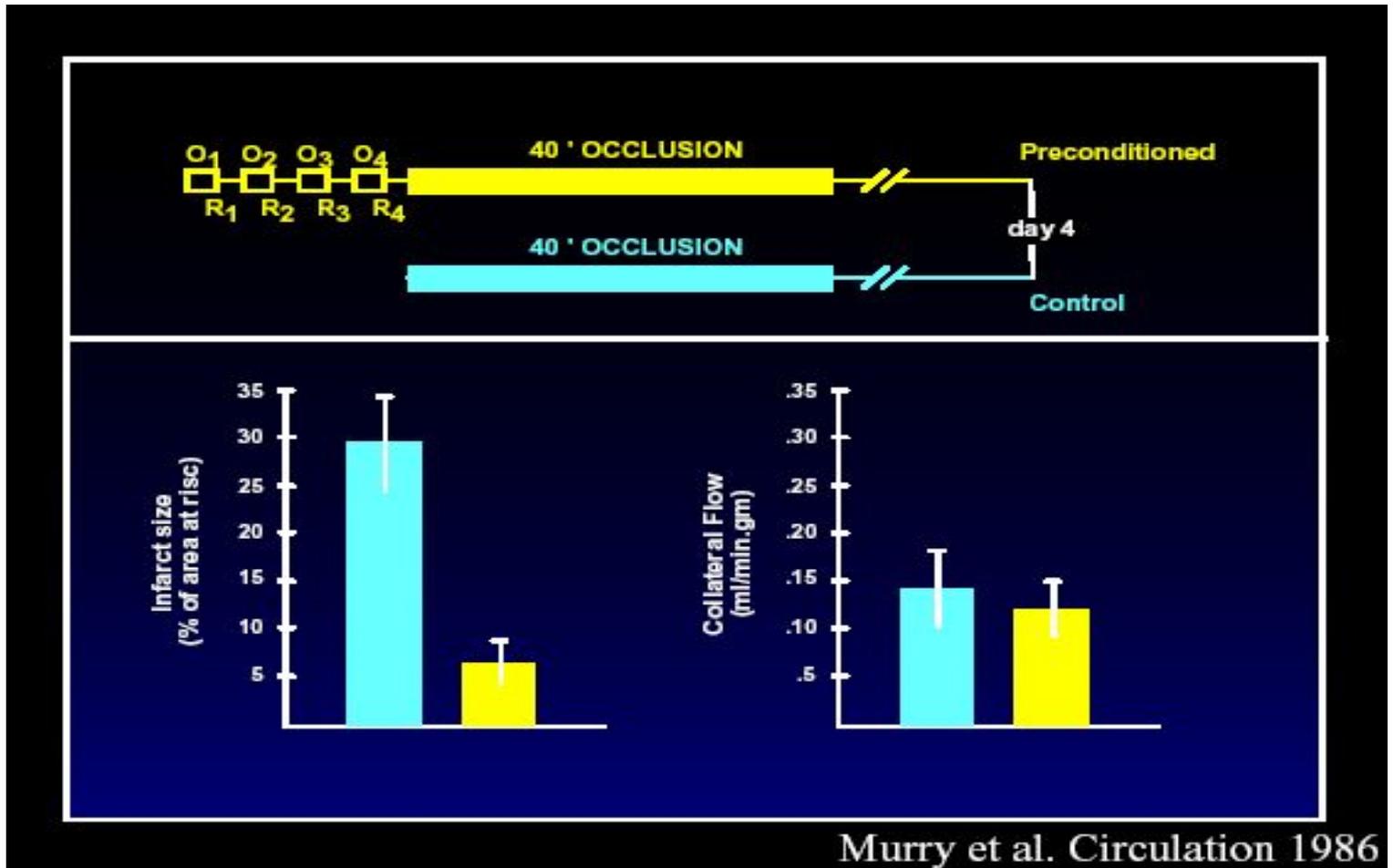
5218 пациентов, оперированных в течении 5 лет в Краснодарском центре хирургической гастроэнтерологии.

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.



# Преко́ндиционирование –

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

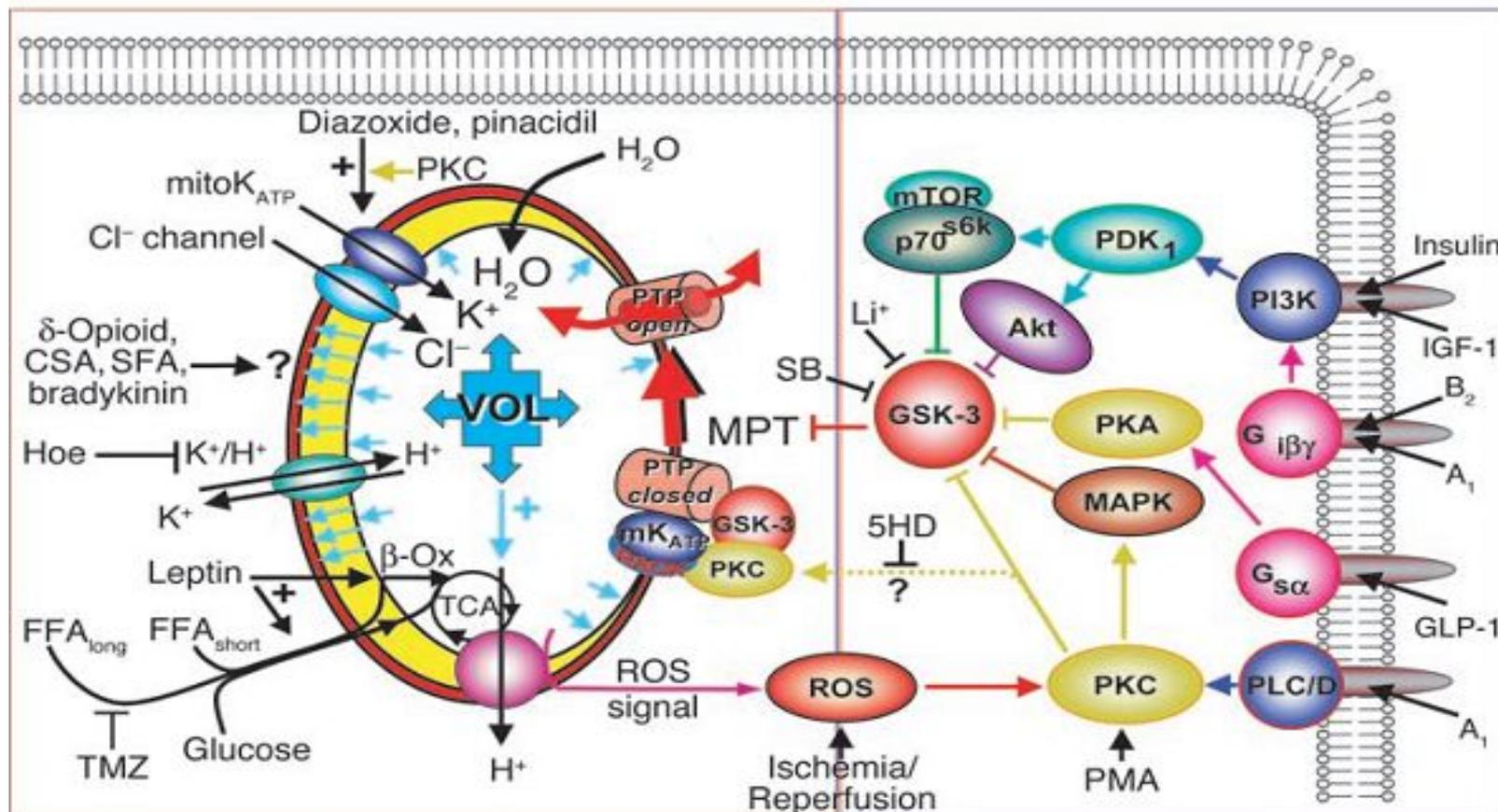
*Murry C. E.*

*Circulation 1986*

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

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

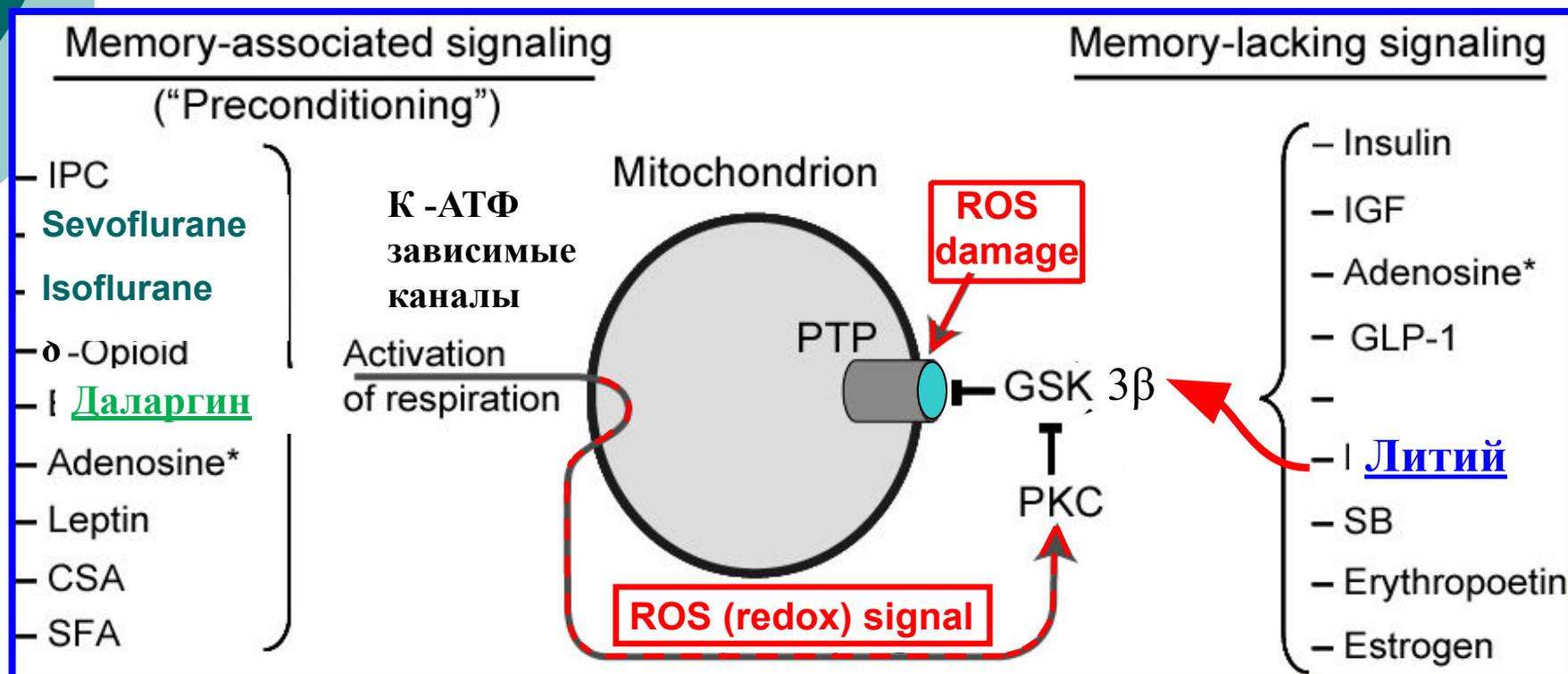
# Молекулярные механизмы ишемического preconditionирования



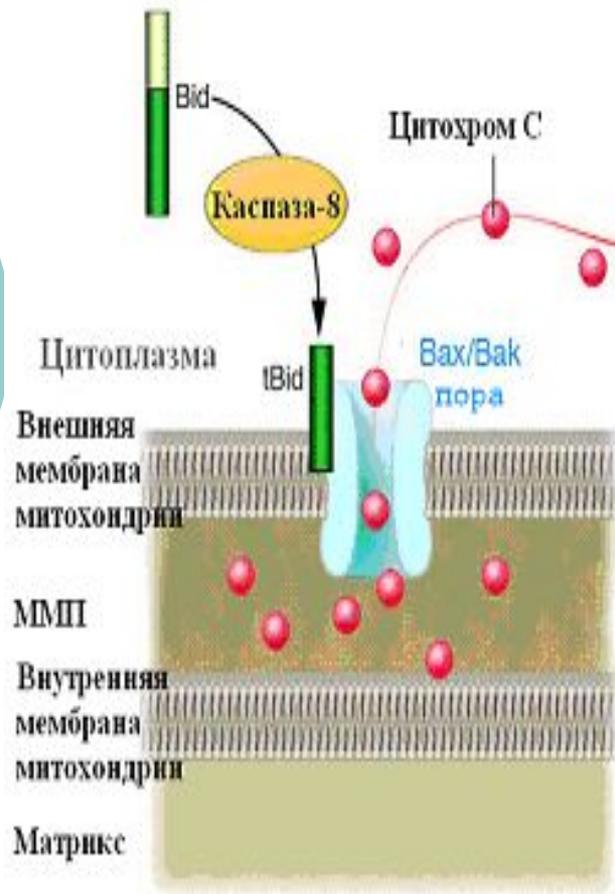
M. Junazova, D. B. Zorov, Sunn-Hee Kim.

Glycogen synthase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest* V 113 N 11 June 2004

# Механизмы фармакологического прекондиционирования







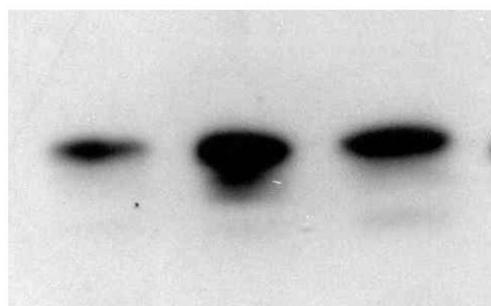
1



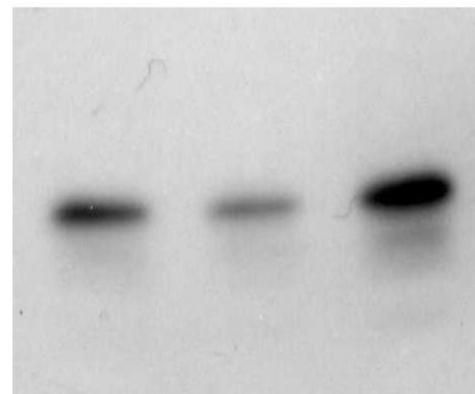
2

# Эффекты LiCl и даларгина на фосфорилирование GSK-3 $\beta$

**A**

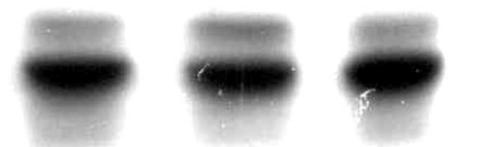


Конт    LiCl    ДА  
60мг    50мкг

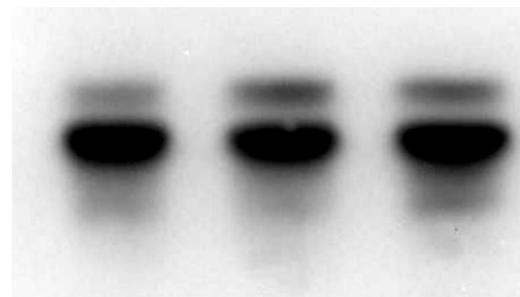


Конт    ДА    ДА  
25 мкг    50 мкг

**B**



Конт    LiCl    ДА  
60мг    50мкг

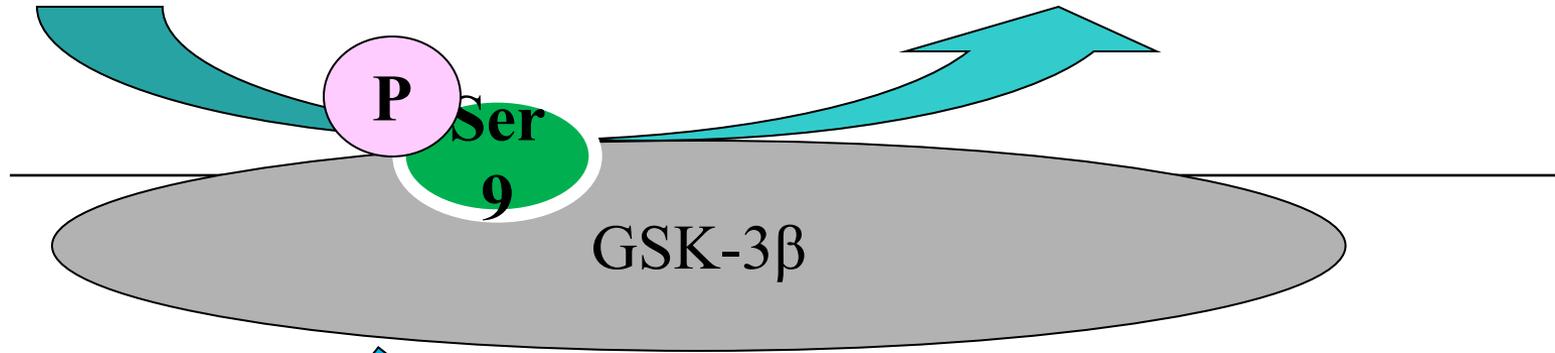


Конт    ДА    ДА  
25 мкг    50 мкг

# Inflammation

Phosphorylation

Inactivation



Monocyte

↓40-60%

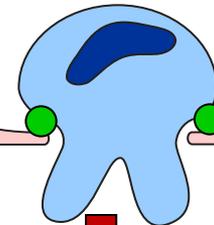
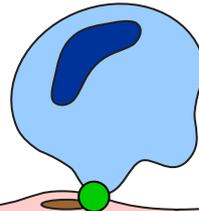
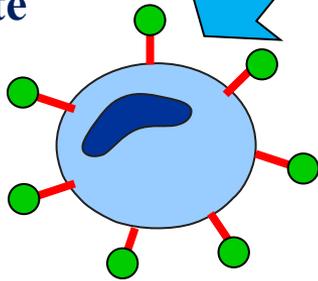
Expression

↓60%

Adhesion

Transmigration

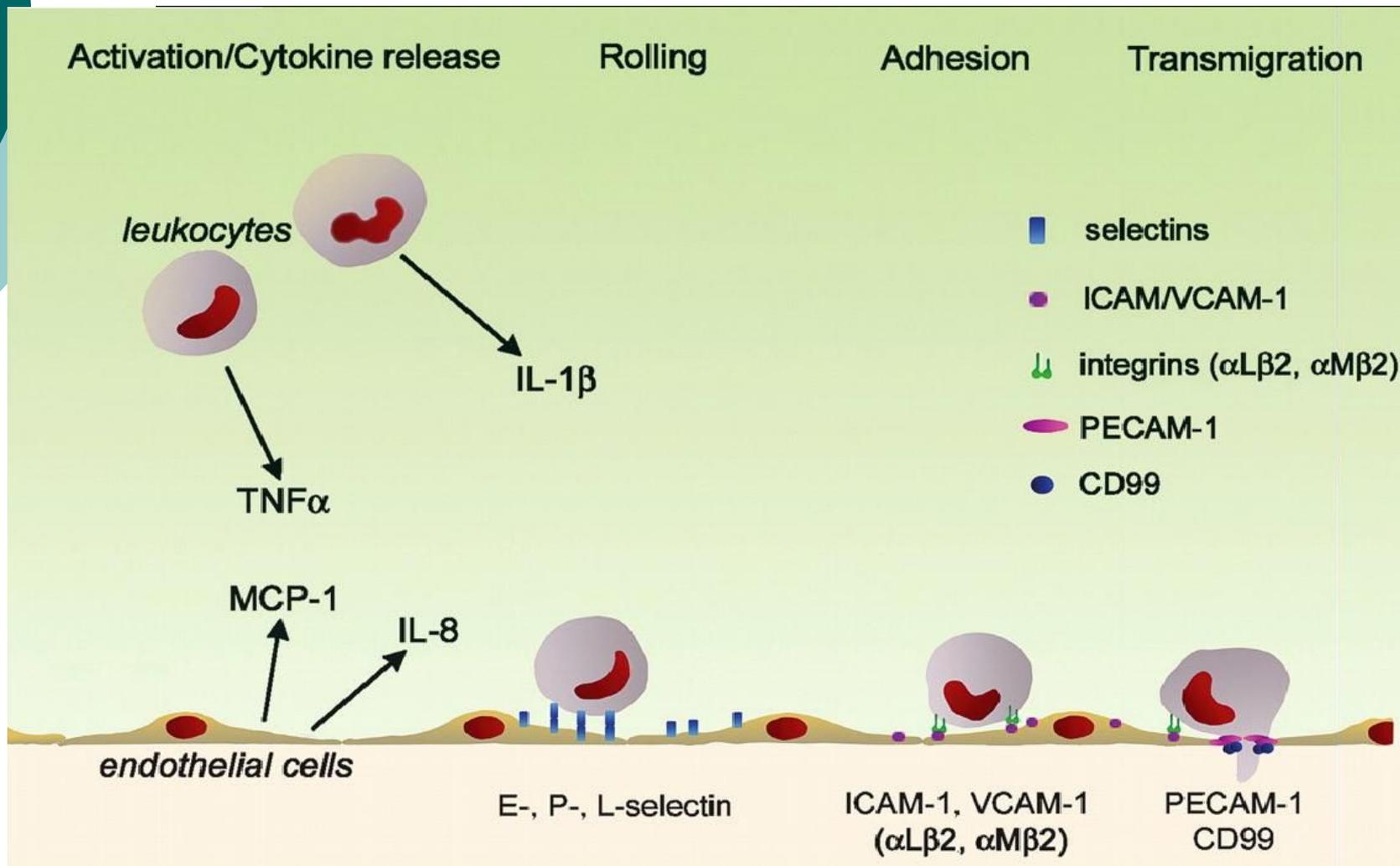
↓85%

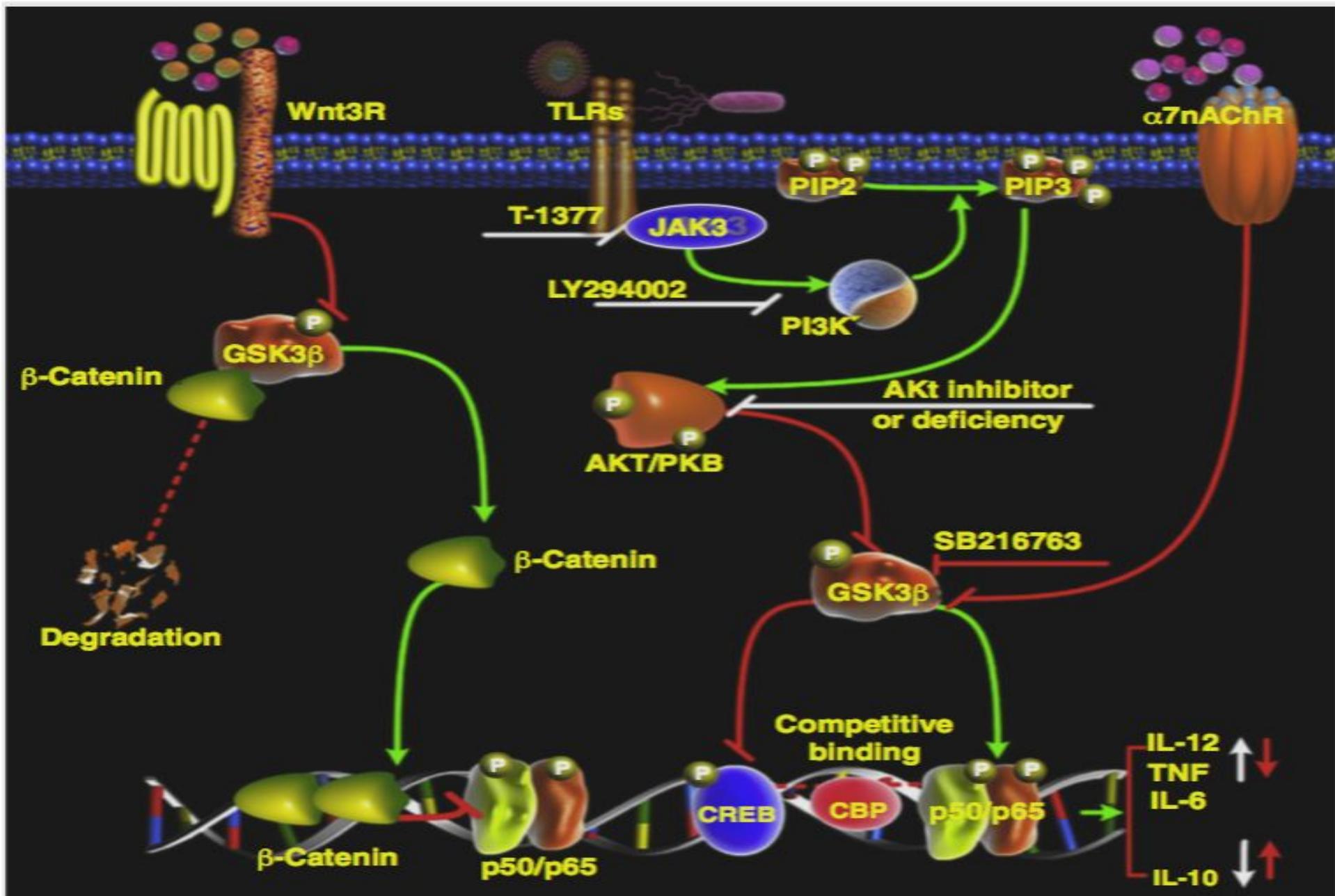


BBB

Rom S, Fan S, Reichenbach N, Dykstra H, Ramirez SH, Persidsky Y. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  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





## 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,  $p=0,001$**

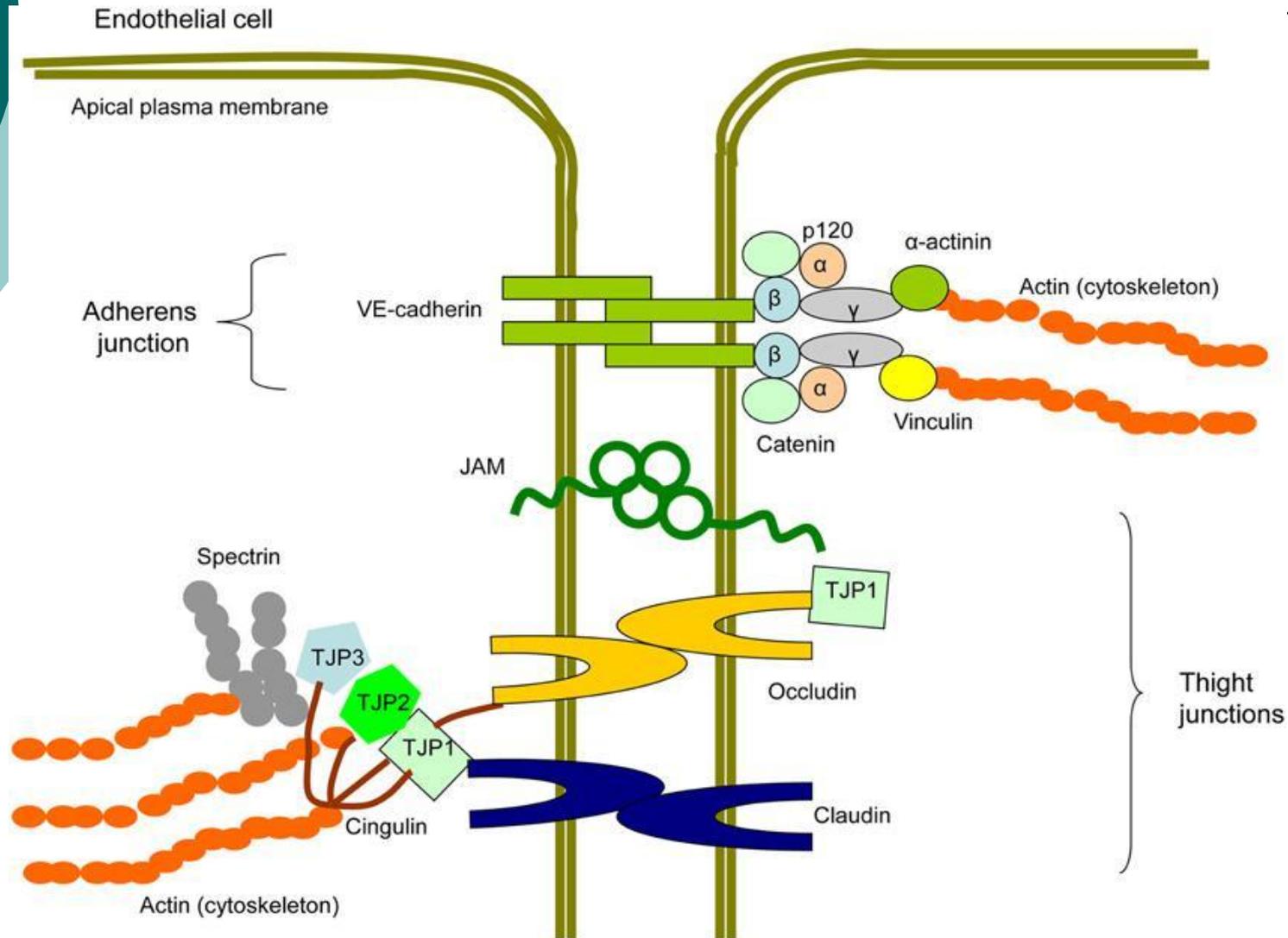
Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994-1998 г-х. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии, 5-6 1999*  
*Оноприев В.И., Заболотских И.Б. и соавт.*

# 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)

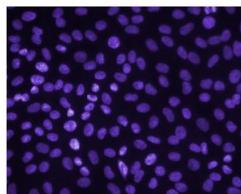
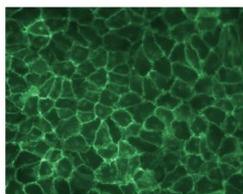
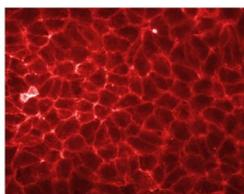
# АДГЕЗИОННЫЕ ПРОЧНЫЕ КОНТАКТЫ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ



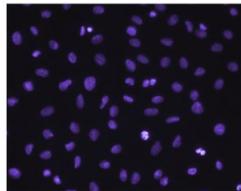
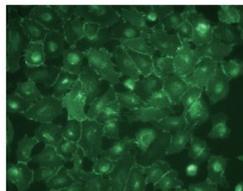
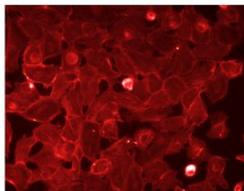
Актин

VE-кадгерин

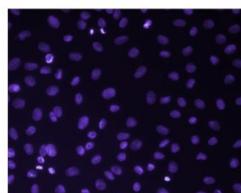
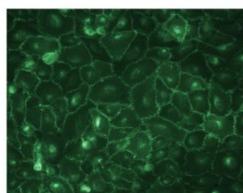
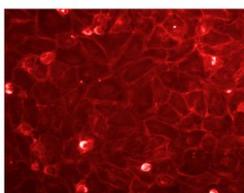
Ядра



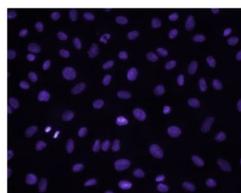
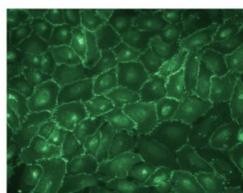
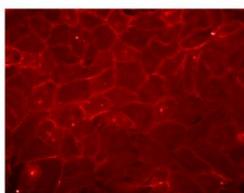
Контроль



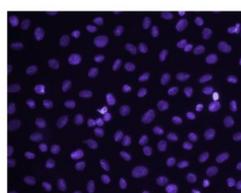
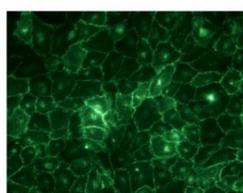
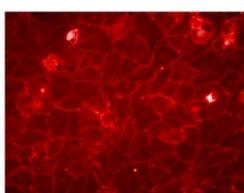
~~Септическая сыворотка~~



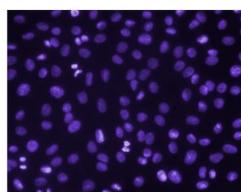
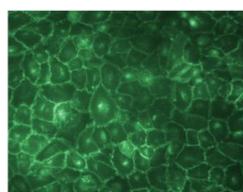
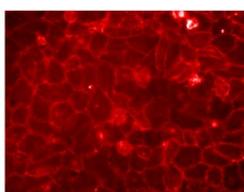
Септическая сыворотка +  
Даларгин (1 мкг\мл)



Септическая сыворотка +  
Даларгин (10 мкг\мл)

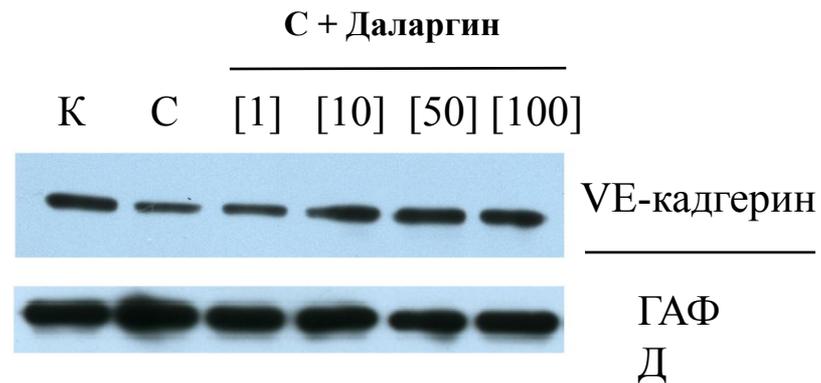
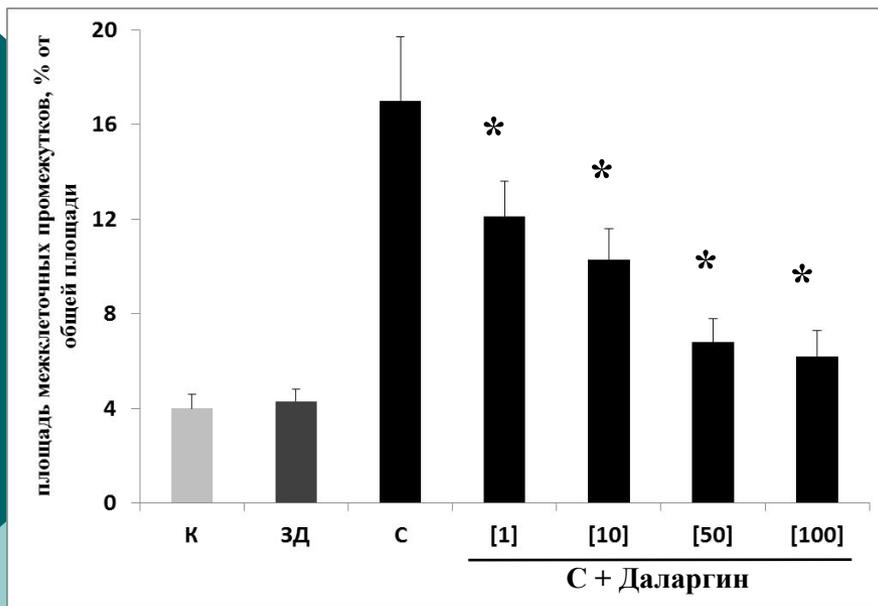


Септическая сыворотка +  
Даларгин (50 мкг\мл)

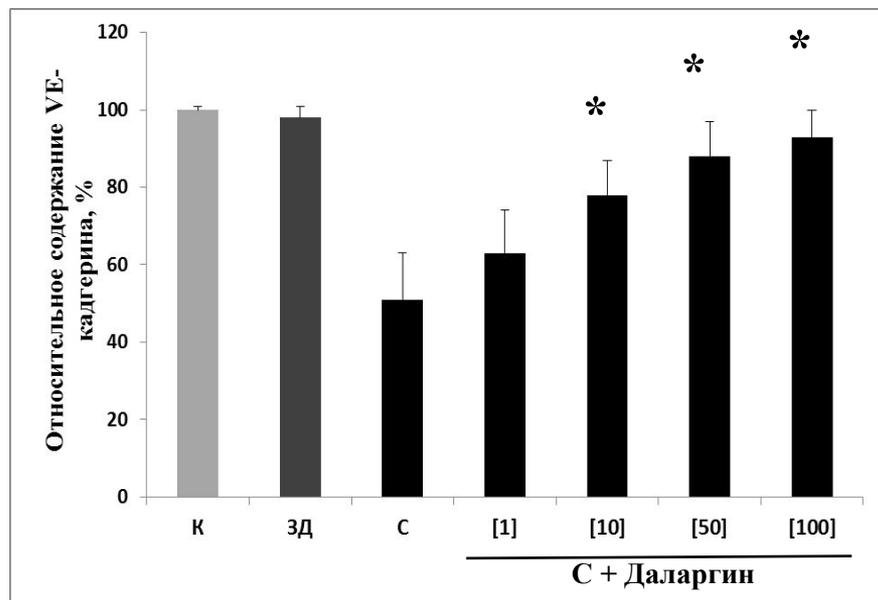


Септическая сыворотка +  
Даларгин (100 мкг\мл)

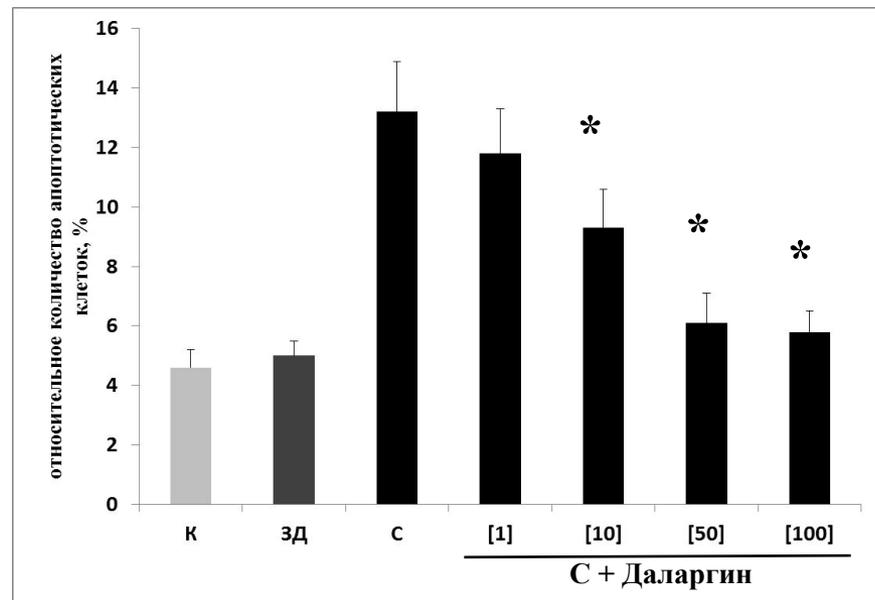
Больной  
Н., 27 лет,  
септическ  
ий шок

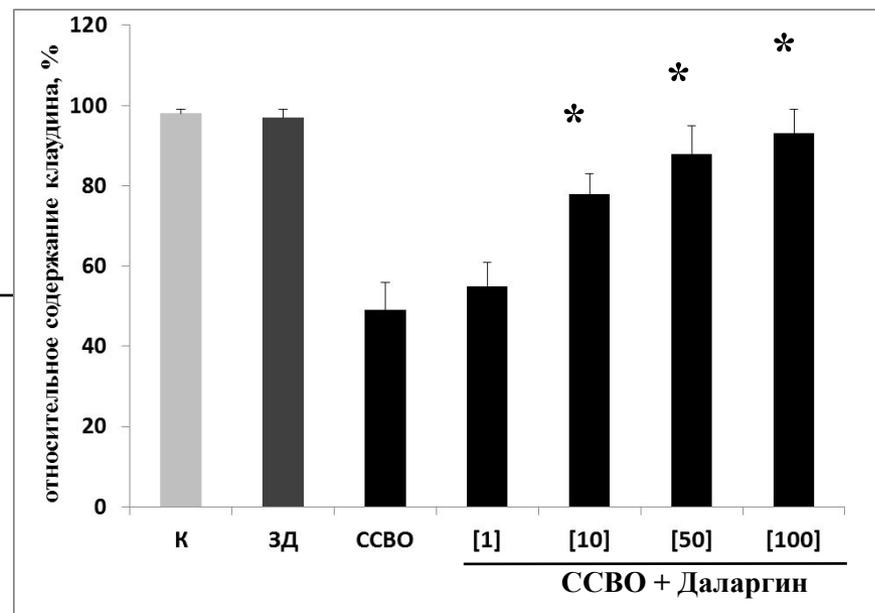
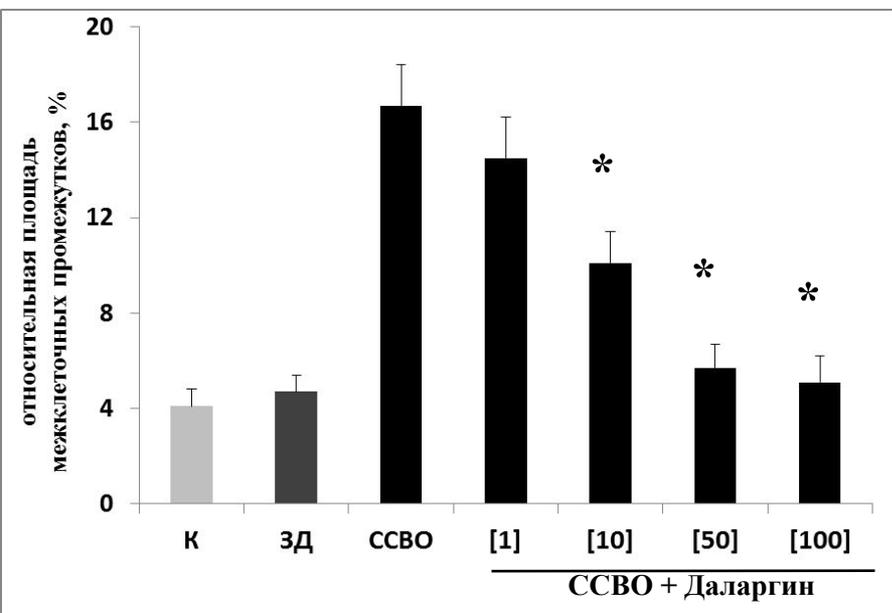


*B*

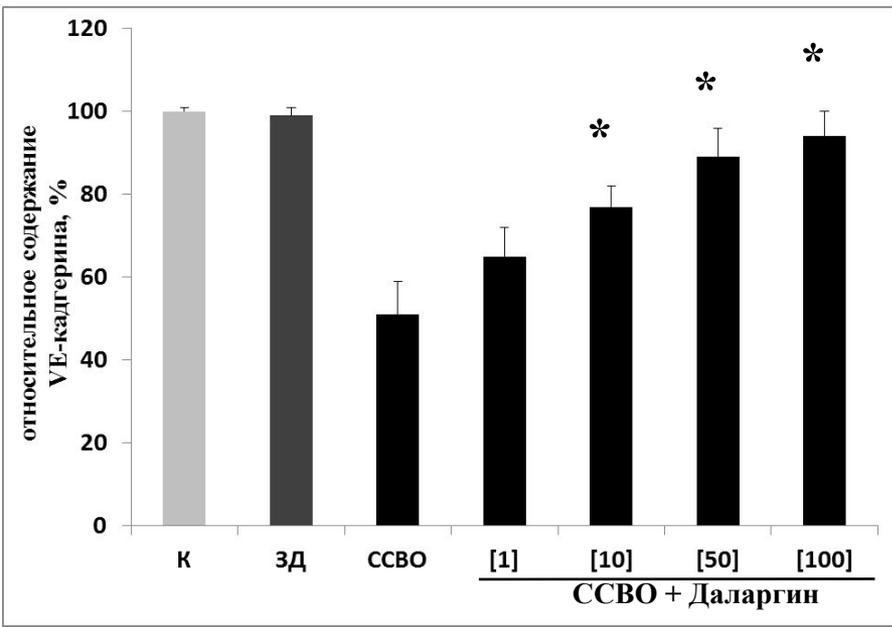


*Г*

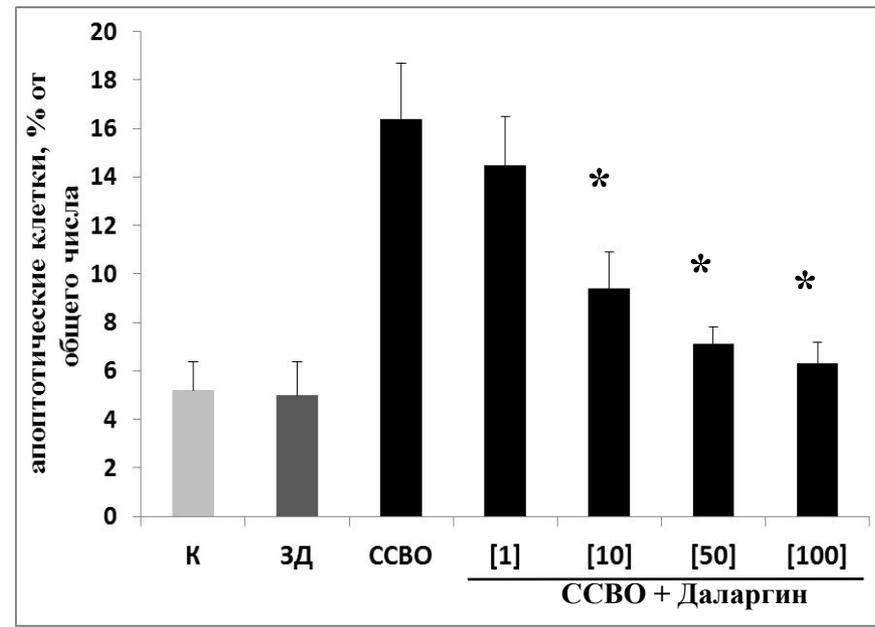




*B*



*Г*



септическая сыворотка

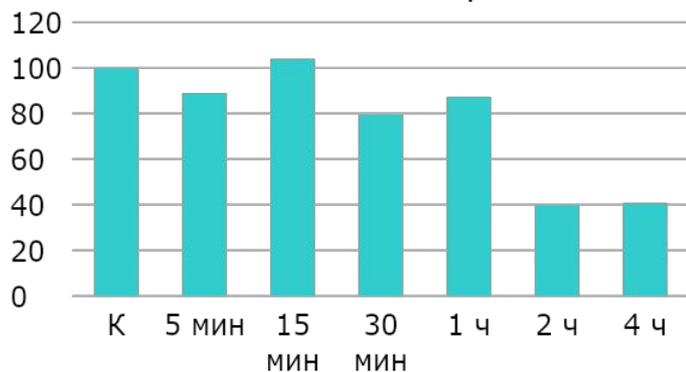
даларгин 50 мкг/мл

К 5' 15' 30' 1ч 2ч 4ч 5' 15' 30' 1ч 2ч 4ч



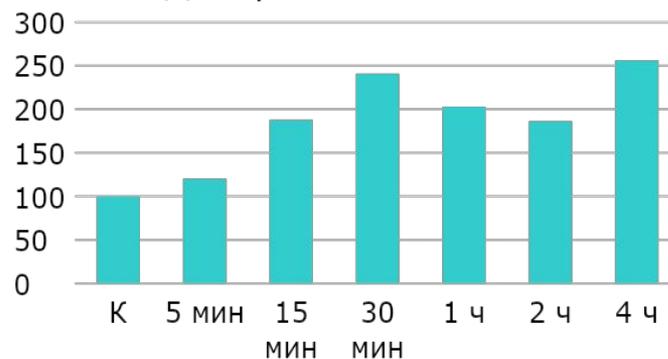
Относит. Фосфор-GSK3β, %

Септическая сыворотка

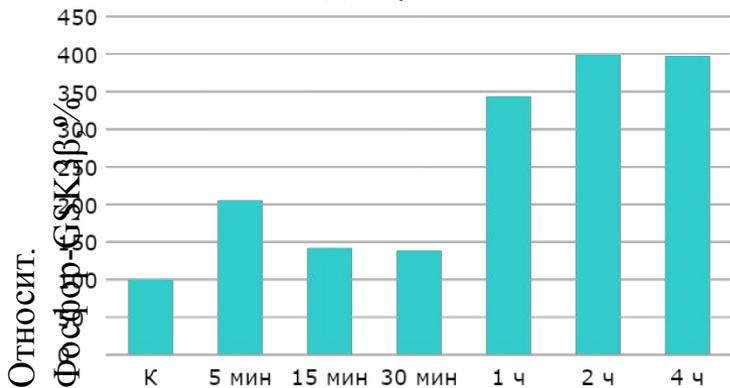


Относит. Фосфор-GSK3β, %

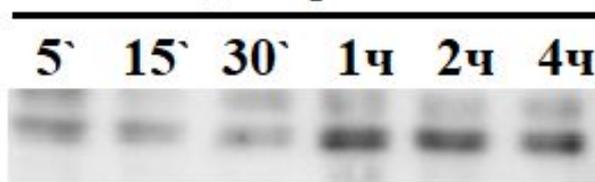
Даларгин 50 мкг/мл



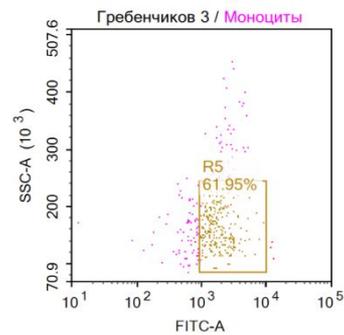
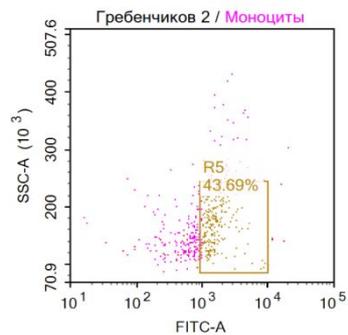
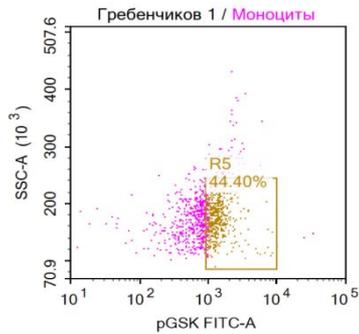
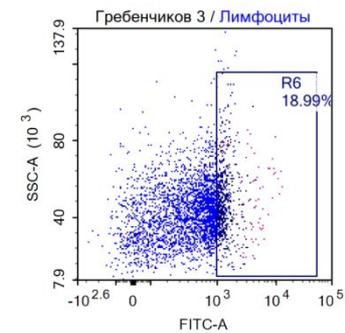
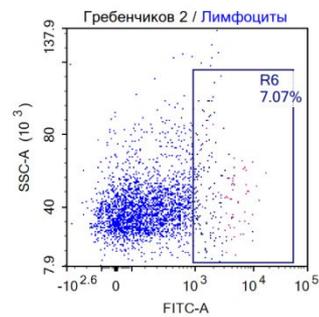
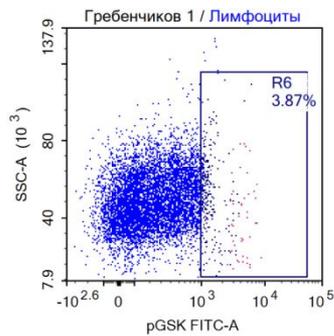
Септическая сыворотка + 50  
Даларгин



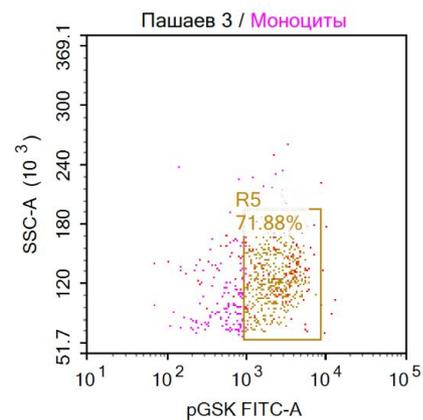
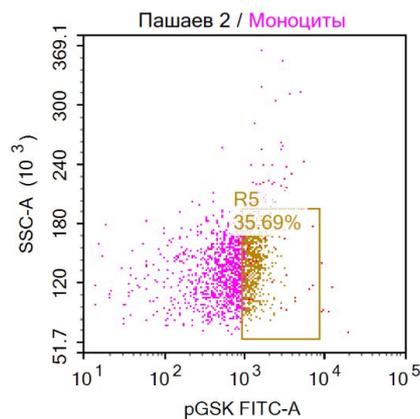
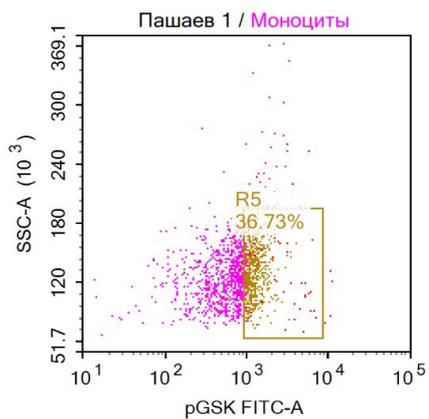
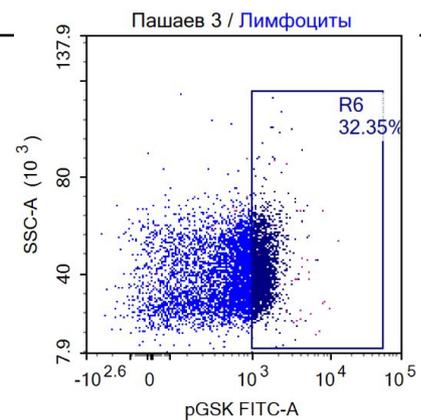
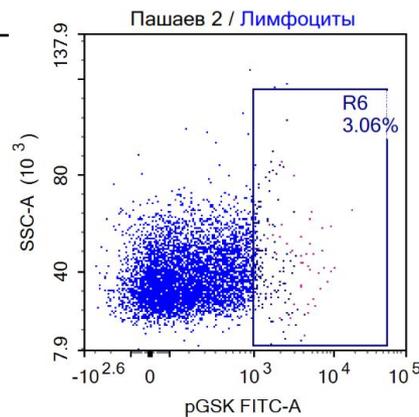
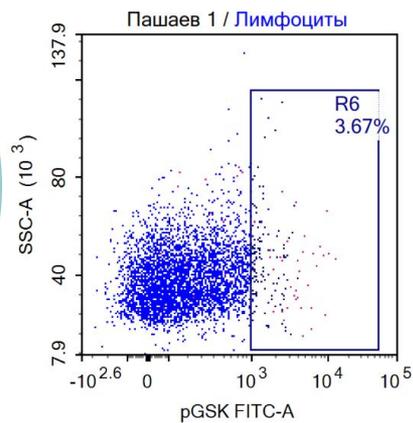
септическая сыворотка  
+ даларгин



# Ось абсцисс, FITC



# рGSK Ось абсцисс, FITC





ГЛАВНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ КОРПУС

**Спасибо за внимание!**