

PHARMACY

UDC 615.035.1

DOI 10.36074/2663-4139.11.01

АНАЛІЗ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДАЛАРГІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ COVID-19

МАРТИНОВ Юрій Ігоровичздобувач вищої освіти медичного факультету №2
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»**КУКОВСЬКА Ірина Любомирівна**канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

УКРАЇНА

Анотація.

У статті розглянуто біохімічні властивості та механізми впливу даларгіну – аналогу лей-енкефаліну на організм людини. Встановлено взаємозв'язок між властивостями препарату та патогенетичними механізмами хвороби COVID-19 та її ускладнень. Зроблено висновки стосовно доцільності проведення досліджень з метою вивчення можливості використання препарату в комплексній терапії при лікуванні коронавірусної хвороби.

Ключові слова: даларгін; COVID-19; гострий респіраторний дистрес-синдром; цитокиновий шторм; ожиріння; гематоенцефалічний бар'єр; антиоксидантна система.

Постановка проблеми. Для отримання лікарських засобів досить часто використовують біологічно активні речовини природного походження. Створений на основі ендогенних опіоїдів синтетичний препарат даларгін (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) – аналог лей-енкефаліну, має широкий спектр фармакологічної активності. Для підвищення стійкості до дії ендопептидаз здійснена заміна Gly на D-Ala², а приєднання в С-положенні негативно зарядженого залишку Arg запобігає проходженню пептидом гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ).

Препарат даларгін успішно використовується в гастроентерології, при лікуванні серцево-судинних захворювань, володіє кардіопротекторними, нефропротекторними, гепатопротекторними панкреатопротекторними властивостями, противиразковою активністю, здатний справляти імунomodуючу дію [2]. В ряді досліджень були встановлені його анальгетичні і протизапальні властивості. Даларгін активно впливає на процеси проліферації і володіє антиоксидантною активністю [1]. Приймаючи до уваги той факт, що опіатні рецептори до енкефалінів знайдені в більшості органів і

© Мартинов Ю.І., Куковська І.Л., 2020

© Martynov Yu., Kukovska I., 2020

<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/2663-4139><https://doi.org/10.36074/2663-4139.11.01>

тканин, виявлення і дослідження ефектів аналога нативного лей-енкефаліна – даларгіну і дотепер є актуальним.

З появою і стрімким поширенням по всьому світу вірусу SARS-CoV-2, який викликає хворобу COVID-19, вчені багатьох країн працюють над розробкою вакцини а також досліджують можливість використання різних лікарських препаратів в комплексному лікуванні атипової пневмонії, викликаній цим вірусом. Вивчаються не тільки препарати, які володіють власне протівірусною активністю, а й засоби, що можуть полегшувати перебіг коронавірусної хвороби чи зменшувати її негативні наслідки. Таким препаратом який, серед багатьох інших, привернув увагу дослідників, є даларгін. Зокрема, Федеральний медичний біофізичний центр ім. А.І.Бурназяна. проводить дослідження, суть якого полягає у вивченні ефективності схеми лікування із застосуванням даларгіну в якості додаткового препарату. Так, хворим на COVID-19 пропонується використання гідроксихлорохіну по 400 мг двічі на день перші два дні лікування, по 200 мг двічі на день впродовж наступних шести днів, 500 мг азитроміцину в перший день лікування і по 250 мг в день впродовж наступних чотирьох днів, та інгаляції даларгіну по 10 мг в день до зникнення легеневих симптомів і внутрішньом'язеві ін'єкції даларгіну по 1 мг в день впродовж десяти днів лікування [3].

Мета статті. Метою статті є аналіз джерел літератури щодо властивостей даларгіну, особливостей його ефектів та можливості використання препарату при лікуванні COVID-19.

Виклад основного матеріалу. Чисельні спостереження доводять, що клінічні прояви COVID-19 варіюють від безсимптомного носійства до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності. До основних симптомів в дебюті захворювання належать лихоманка, стомлюваність, відчуття важкості в грудній клітці, закладеність носа, чхання, непродуктивний кашель, задишка, біль у горлі, міалгії, озноб, головний біль, діарея, які дуже схожі та майже не відрізняються від симптомокомплексу при інших респіраторних інфекціях [4]. Разом з тим, спостереження показують, що пацієнти з критичним перебігом COVID-19 можуть мати більш високий ризик виникнення тромботичних ускладнень, гострої ниркової недостатності та ураження серця, спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів [5,6].

Одним із найбільш частих проявів коронавірусної інфекції є розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) – загрозового для життя запального ураження легень, для якого характерна масивна дифузна інфільтрація «імунними клітинами» і клінічно проявляється тяжкою гіпоксією, яка настає в результаті розвитку гіпергідратації легень і потребує проведення реанімаційних заходів, включаючи

штучну вентиляцію легень (ШВЛ) та екстракорпоральну мембранну оксигенацію. У результаті досліджень, проведених Васильевой Н.Н. та Брындиной И.Г., було показано, що даларгін впливає на рівень гіпергідратації та кровонаповнення в легенях [7]. З літературних джерел відомо, що даларгін через стимуляцію опіоїдних рецепторів в ендотелії артерій, сприяє підвищенню синтезу NO, який викликає вазодилатацію та зниження периферичного судинного опору [8]. В той же час в деяких роботах в експериментах на ізольованих легенях щурів було продемонстровано, що введення лей-енкефаліну викликало дозозалежну вазоконстрикцію легеневиx судин [9]. На підставі отриманих результатів автори роблять висновки, що лей-енкефалін надає пряму судинозвужувальну дію на судини малого кола кровообігу. У ряді інших робіт було з'ясовано, що при введенні опіоїдів у легеневу артерію кішок і собак відбувалося звуження переважно венозної частини судинного русла легень [10]. Вазоактивні ефекти лей-енкефаліну і його аналогів реалізуються протилежним чином на легеневі артерії та вени, що призводить до підвищення кровонаповнення легень та зменшення рівня гіпергідратації.

Головним механізмом розвитку ГРДС є синдром вивільнення цитокінів, або «цитокіновий шторм», який являє собою гіперпродукцію імунними клітинами цитокінів, що призводить до швидкого розвитку недостатності систем органів та смертельно небезпечних уражень тканин легень, нирок і серця [11]. Суть «цитокінового шторму» полягає в неконтрольованій активації цитокінами імунних клітин у вогнищі запалення і вивільненні останніми нової порції цитокінів. Порочне коло викликає руйнування тканин вогнища запалення, одночасно реакція поширюється на сусідні тканини і в міру розвитку набуває системного характеру. Патогенетичну основу синдрому становить гіперпродукція широкого спектру «прозапальних» цитокінів та хемокінів, що характеризують активацію вродженого імунітету, інтерлейкінів, колонієстимулюючих факторів, фактору некрозу пухлин α (ФНО α), хемокінів та ін. Відзначається, що подібний профіль гіперпродукції цитокінів та хемокінів спостерігається при важкому перебігу COVID-19, що асоціюється з несприятливим прогнозом захворювання [4]. В дослідженнях із хворими на ішемічну хворобу серця (ІБС) та метаболічний синдром (МС), в яких спостерігалось порушення нормального цитокінового профіля, було встановлено, що при стандартній терапії з додаванням даларгіну знижувалася сироваткова концентрація цитокінів і продукція медіаторів запалення. Це відбувається за рахунок того, що даларгін *in vitro* стимулює низьку активність нейтрофілів периферійної крові здорових людей та інгібує підвищену [12]. Можна припустити, що ефективність даного препарату в комплексі з гідроксихлорохіном, який на клітинному рівні інгібує функцію «імунних» клітини і подавляє експресію молекул класу II головного



комплексу гістосумісності, презентацію антигенів, синтез «прозапальних» цитокінів (ІЛ1, ІЛ6, ФНО α та ін.) [4], сприяє посиленій корекції цитокінового профілю при COVID-19 індукованому ГРДС.

Однією з головних груп ризику на захворювання COVID-19 є люди із зайвою вагою. В дослідженні, яке проводилося 166 лікарнями Великої Британії із залученням майже 17 тисяч пацієнтів з коронавірусною хворобою, у тих, які мали ожиріння, ризик смерті був на 33% більше, ніж в людей з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) [13]. Дослідження критично хворих пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії показало, що майже 34.5% з них мали надлишкову вагу, 31.5% страждали на ожиріння і 7% страждали на ожиріння високого ступеня (всього 73%) порівняно з 26% пацієнтів з нормальним ІМТ [14]. Встановлено, що при ожирінні адипоцити продукують велику кількість прозапальних цитокінів. Крім того, відмічена інфільтрація самої жирової тканини макрофагами, які в свою чергу є джерелом локальної продукції прозапальних цитокінів [15,16]. Через те, що ожиріння підвищує ризик розвитку ряду захворювань, включаючи хвороби серця, атеросклероз та діабет 2-го типу, при атерогенезі серед медіаторів міжлейкоцитарної взаємодії найбільшу увагу приділяють ІЛ1 та ІЛ6. При ожирінні підвищується продукція ІЛ6 адипоцитами [17]. Одним з основних ефектів ІЛ6 є його здатність стимулювати синтез гепатоцитами С-реактивного протеїну, ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів, які є факторами ризику серцево-судинних ускладнень [18]. Крім вище перерахованого, жирова тканина є основним джерелом ФНО α , який впливає на синтез і активність інших цитокінів [19]. Окрім цього надлишкова вага людини погіршує фізичну витривалість і зменшує ємність легень. За таких умов транспортування кисню до усіх органів потребує більших зусиль, що значно впливає на стан серцево-судинної системи.

Дослідження окислювального стресу при важких формах коронавірусної інфекції показало, що основою розвитку «цитокінового шторму» є індукція коронавірусом гіперпродукції активних форм кисню (АФК) та пригнічення роботи антиоксидантної системи [20]. Lin CW, Lin KH та ін. показали, що SARS-CoV 3CLpro (вірусна протеаза) спричинила значне збільшення продукції АФК в клітинах HL-CZ, які, в свою чергу, беруть участь у 3CLpro-індукованому клітинному апоптозі. У цьому дослідженні автори продемонстрували, що SARS-CoV 3CLpro активує NF- κ B-залежний репортерний ген, який відповідає за збільшення рівня АФК у клітинах HL-CZ. Сайти консенсусу NF- κ B існують у промоутерах апоптозспоріднених та прозапальних генах. Тому автори припускають, що АФК-активованій NF- κ B сигнальний трансдукційний шлях, індукований SARS-CoV 3CLpro, може відігравати головну роль у патофізіології SARS-CoV-2, спричиняючи розвиток запальних процесів та «цитокінового шторму» [21].

Дослідження впливу структурних аналогів лей-енкефаліна на процеси вільно радикального окиснення показало, що при введенні даларгіну відбувається активація антиоксидантного антирадикального захисту (АОРЗ), на тлі якого має місце пригнічення генерації активних кисневих метаболітів (АКМ) в цілому, в тому числі за рахунок зниження концентрації гідроксипероксидів, пригнічення утворення і накопичення перекисних радикалів [1]. Згідно даних літератури, антиоксидантна та антирадикальна активність даларгіну зумовлена його здатністю активувати ферментативну ланку антиоксидантного захисту, а також здатністю знижувати генерацію АКМ і підтримувати рівень низькомолекулярних антиоксидантів [22]. Під впливом даларгіну, завдяки наявності Arg в структурі молекули, не просто має місце посилення АОРЗ, але і розширення спектру цієї активності. Оксид азоту, який утворюється за рахунок активації циклу Arg-NOS-NO, наряду з окисним механізмом АКМ, запускає механізми нітрування і нітрозильовання внутрішньоклітинних мішеней [23]. Іншим важливим компонентом захисної дії даларгіну є його здатність за рахунок системи Arg-NOS-NO оптимізувати процеси мікроциркуляції у вогнищі ушкодження [24]. Поєднання у даларгіну здатності стимулювати синтез ДНК з антиоксидантною і антирадикальною активністю, а також наявність нітроксергічного компонента забезпечують йому унікальні властивості нормалізувати тканинний гомеостаз.

При коронавірусній інфекції доволі поширеним ускладненням є запалення головного мозку, енцефаліт, енцефалопатія, набряк мозку, судомні напади, що виникають внаслідок комплексу причин. До них належать «симпатичний шторм» (інша назва мозкової версії цитокінового шторму) [25], інгібування Na/K-АТФази, яка виконує функції регуляції об'єму, підтримання електричного потенціалу, вторинного активного транспорту, забезпечення осмотичного балансу в системі нейрон-екстраклітинний компартмент [26], ішемічне ураження та утворення активних форм кисню. Симптомокомплекс включає в себе головні болі, розвиток запальних процесів, порушення кровообігу, розвиток набряку в окремих частинах головного мозку. За своїми біохімічними та фармакотерапевтичними властивостями даларгін виявляє знеболюючий та протизапальний ефект. Однак особливість будови молекули даного пептиду дозволяє проникнення її через ГЕБ тільки в значних концентраціях (більше 20мг/кг) [27].

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) підтримує гомеостаз організму шляхом регулювання транспорту хімічних речовин на межі мозкової речовини з кров'ю. Однак він становить одну з найбільших перешкод для доставки ліків у ЦНС. Основою ГЕБ є ендотеліальні клітини, що вистилають капіляри головного мозку. Між собою ці клітини з'єднані щільними контактами, які запобігають параклітинному проникненню речовин,

що перешкоджає вільній дифузії розчинів у мозок. Крім того, ендотеліальні клітини містять ферменти, які метаболізують хімічні сполуки, на кшталт цитохрому Р-450, а також моноаміноксидазу. Зрештою, в цих клітинах знайдені транспортні системи, які «викачують» речовини з цитоплазми в просвіт судин – Р-глікопротеїн, транспортер органічних кислот, що виводять з ЦНС нейротоксини та лікарські речовини [28]. Отже, основною функцією ГЕБ є селективний транспорт молекул, які мають важливе значення для роботи мозку.

Даларгін подібно іншим енкефалінам виявляє анальгетичну активність при введенні в шлуночки головного мозку. Але при системному введенні даларгін не викликає центральної дії в дозах до 20 мг/кг. Таким чином, даларгін не проникає через ГЕБ або якщо проникає, то в дозах недостатніх для виникнення антиноцицептивного ефекту. Однак при сорбції даларгину на поверхні полібутилціаноакрилатних наночастинок і наступної сорбції полісорбату-80 препарат справляє дозозалежний антиноцицептивний ефект при внутрішньовенному введенні у дозі 5.0 і 7.5 мг/кг [29,30].

В останні роки значення проблеми емоційного стресу зростає у зв'язку з тим, що життя людей в наші дні характеризуються прискореним темпом, інформаційними перенавантаженнями, гострими або тривалими конфліктними ситуаціями. За умови поширення пандемії коронавірусу та, пов'язаних з цим, інфодемій рівень стресу населення значно підвищився, що сприяє розвитку патологічних процесів в організмі і підвищує ризик зараження інфекційними хворобами. Реалізація стресових реакцій організму відбувається в першу чергу через систему гормональних зсувів, направленість яких визначається швидкістю дії і видом стресового впливу (фізичний стрес, механічний, гострий, хронічний посттравматичний, психологічний, імобілізаційний, водний, емоційний стресс). Стрессова реакція здійснюється шляхом активації гіпоталамо-симпато-адреномедулярної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та ренін-ангіотензинової систем [31]. Сигналом для запуску стрес-реакції слугує зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в біологічних мембранах та рідинах [32]. При надмірному або тривалому впливі стресора і недостатності адаптаційних механізмів виникають порушення на рівні структури та функцій органів, що може трансформуватися у провідну ланку патогенезу психічних і соматичних захворювань [33]. Згідно даних літератури, стрес може бути значним патогенетичним чинником розвитку змін серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, психоневрологічних розладів, іммунодефіцитних станів організму та онкологічних патологій [34,35,36].



© Мартинов Ю.І., Куковська І.Л., 2020

© Martynov Yu., Kukovska I., 2020

<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/2663-4139><https://doi.org/10.36074/2663-4139.11.01>

Основним органом-мішенню SARS-CoV-2 є легені. Вірус потрапляє в альвеоли і викликає пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром та ряд інших смертельно небезпечних ускладнень. Встановлено, що виконання легеньми дихальної функції залежить від міцності міжальвеолярних перетинок і кількості сурфактанту в альвеолах. Враховуючи, що основним компонентом сурфактанту є мономолекулярний шар фосфоліпідів, можна зробити припущення, що одним з механізмів порушення сурфактантної системи легень при стресі є стрес-індукована активація процесів ПОЛ. В ряді досліджень було встановлено різке зниження кількості сурфактанту в альвеолах та сполучнотканинних волокон строми легень при стресі та виявлено зв'язок між зменшенням кількості сурфактанту при стресі та збільшенням продуктів ПОЛ в тканині легень [37]. В окремих роботах описані патологічні порушення в легнях при стресі, що проявляються у вигляді вогнищевих крововиливів, запальної інфільтрації, локальних набряків, які розвиваються як в перші хвилини стресорного впливу, так і протягом декількох діб після стресу [38].

В дослідженнях Української Л. А., і Васильєвої Л. С. [39] була показана пневмопротекторна дія даларгіну. Препарат, володіючи антиоксидантними властивостями, попереджує стресорну активацію ПОЛ і сприяє збереженню сурфактанту в альвеолах. Обмеження ефектів стресу призводить до збільшення міцності строми міжальвеолярних перетинок. При цьому характеристика мікросудинного русла не змінюється. Автори особливо відзначають, що при введенні даларгіну відновлюється тенденція позитивної кореляції між міцністю строми та кількістю сурфактанту, що дозволяє припустити попередження стресорної активації наднирників як один із компонентів у механізмі його стрес-протекторного ефекту.

Висновки. Значний досвід теоретичних досліджень синтетичного аналогу лей-енкефаліну даларгіну став основою для використання в клініці його антиноцицептивних, антистресорних, мікроциркуляторних, гемодинамічних, антигіпоксичних ефектів. Дані, наведені авторами численних досліджень, свідчать про системний вплив препарату на показники функцій різних систем організму, які відбуваються під впливом критичних станів та проявляються в зменшенні викиду кортизолу, катехоламінів, стабілізації показників центральної та периферичної гемодинаміки, підвищенні імунологічного захисту організму, цитопротективних властивостей, що запобігають розвитку дистрес-індукованих пошкоджень легень, печінки, нирок, міокарда, зменшенні активності перекісного окиснення ліпідів та використання в якості додаткового засобу із стрес-протекторною дією. Накопичені на сьогоднішній день дані щодо властивостей даларгіну та розвитку коронавірусної хвороби можуть бути передумовою для більш повного його дослідження і слугувати базою можливого застосування даларгіну в комплексній терапії COVID-19.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

- [1] Животова, Е. Ю., Лебедев, О. А., & Тимошин, С. С. (2012). Влияние структурных аналогов лей-энкефалина на процессы синтеза ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка белых крыс. *Дальневосточный медицинский журнал*, (1), 109.
- [2] Николаев А.В. & Слепушкин В.Д. (2000). *Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии* (Серия: "Будьте здоровы"), с. 14–16.
- [3] *An Open Randomized Study of Dalargin Effectiveness in Patients with Severe and Critical Manifestations of SARS-COVID-19*. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04346693>.
- [4] Насонов, Е.Л. (2020). Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*, 58(2), 123-132.
- [5] Klok, F.A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M.S., Gommers, D., Kant, K.M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M.V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- [6] Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [7] Васильева, Н. Н., & Брындина, И. Г. (2013). Водный баланс и кровенаполнение легких в условиях введения даларгина при метаболическом стрессе у крыс с различной стресс-резистентностью. *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле»*, (3), 078-082.
- [8] Маслов, Л.Н., Федорова, Н.А., Дудко, В.А. & Карпов, Р.С. (2003). Антиангинальный и антиатерогенный эффект DA1a2-Leu5-Arg6-энкефалина (даларгина). *Клин. фармакол. и терапия*, 12(4), 80-83.
- [9] Gillespie, M.N., Bowdy, B.D., Reinsel, C.N. et al. (1984). Leu-enkephalin provokes naloxone-insensitive pulmonary vasoconstriction. *Life Sci.*, 34(12), 1177-1183.
- [10] Hakim, T.S., Grunstein, M.M. & Michel, R.P. (1992). Opiate action in the pulmonary circulation. *Pulm. Pharmacol.*, 5(3), 159-165.
- [11] Shimabukuro-Vornhagen, A., Godel, P., Subklewe, M et al. (2018). Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*, (6), 56.
- [12] Донцов, А. В. (2013). Эффективность даларгина в коррекции цитокинового профиля у больных ИБС и метаболическим синдромом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, (1), 48-51.
- [13] Docherty, A.B, Harrison, E.M, Green, C.A, et al. (2020). *Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol*. medRxiv; <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>.
- [14] Toft-Petersen, A. P., Wulff, J., Harrison, D. A., Ostermann, M., Margaron, M., Rowan, K. M., & Dawson, D. (2018). Exploring the impact of using measured or estimated values for height and weight on the relationship between BMI and acute hospital mortality. *Journal of critical care*, (44), 196–202.
- [15] Ковалева, О.Н., Амбросова, Т.Н. & Ащеулова, Т.В. (2009). Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. *Внутренняя медицина*, 3(15), 18-26.
- [16] Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A. et al. (2005). Metabolic Syndrome: a Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation*, 111(11), 1448-1454.
- [17] Fried, S.K., Bunkin, D.A. & Greenberg, A.S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glu-corticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (83), 847-850.
- [18] Ridker, P.M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3), 363-369.
- [19] Кобалава, Ж.Д., Виллевалде, С.В. & Искова, Х.В. (2008). Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*, 14(2), 151-161.
- [20] Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384–387.
- [21] Lin, C.W., Lin, K.H., Hsieh, T.H., et al. (2006). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, (46), 375-380.
- [22] Таджибова, Л.Т., Астаева, М.Д., Исмаилова, Ж.Г. и др. (2010). Влияние даларгина на свободнорадикальные процессы в крови крыс при умеренной гипотермии. *Бюл. экпер. биол. и мед.*, (9), 271-274.
- [23] Cataldi, A. (2010). Cell responses to oxidative stressors. *Curr. Pharm. Des.*, 16(12), 1387-1395.
- [24] Сиротин, Б.З., Жмеренецкий, К.В. (2010). *Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов*. Хабаровск.
- [25] Wadman, M., Couzin-Frankel, J., Kaiser, J. & Maticic, C. (2020). *How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes*. Science April 17, 2020.



- [26] Мохаммед, М. Т., & Кличханов, Н. К. (2011). Влияние даларгина на активность Na, К-АТФазы мембран синапсом из коры головного мозга крыс при ишемии и реперфузии. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, 13 (1-1), 260-263.
- [27] Каленикова, Е.И., Дмитриева, О.Ф., Коробов, Н.В., Жуковский, С.В., Тищенко, В.А. & Виноградов, В.А. (1988). Фармакокинетика даларгина. *Вопросы медицинской химии*, 34(1), 75-83.
- [28] Аляутдин, Р.Н., Кройтер, Й. & Харкевич, Д.А. (2003). Доставка лекарственных препаратов в мозг с помощью наночастиц. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 66(2), 65-68.
- [29] Kreuter, J., Petrov, V.E., Kharkevich, D.A. & Alyaudtin, R.N. (1997). Influence of the type of surfactant on the analgesic effects induced by the peptide dalargin after its delivery across the blood-brain barrier using surfactant-coated nanoparticles. *J. Control*, (49), 81-87.
- [30] Wohlfart, S., Gelperina, S. & Kreuter, J. (2012). Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J. Control*, (161), 264-273.
- [31] Филаретова, Л.П. (2010). Стресс в физиологических условиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 96(9), 924-935.
- [32] Gasparovic, A.C., Jaganjac, M., Mihaljevic, B. et al. (2013). Assays for the measurement of lipid peroxidation. *Methods Mol Biol.*, (965), 283-296.
- [33] Bartolomucci, A., Wookey, P.J., et al. (2005). Social factors and individual vulnerability to chronic stress exposure. *Neuroscience biobehavior review*, 29(1), 67-81.
- [34] Bernatova, I. & Cszimadinova, Z. (2006). Effect of chronic social stress on nitric oxide synthesis and vascular function in rats with family history of hypertension. *Life sciences*, 78(15), 726-732.
- [35] Bradesi, S., Schwetz, I. & Ennes, H.S. (2005). Repeated exposure to water avoidance stress in rats: a new model for sustained visceral hyperalgesia. *American Journal of physiology, gastrointestinal and liver physiology*, 289(1), 42-53.
- [36] Yamamoto, K., Kojima, T., Adachi, T., Hayashi, M., Matsushita, T., Takamatsu, J., Loskutoff, D.J. & Saito, H. (2005). Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor-1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, (3), 1495-1502. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01399.x>.
- [37] Иванова, Л.А., & Украинская, Л.А. (2015). Стрессорное легкое: морфофункциональные изменения и их коррекция. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 138 (7), 68-71.
- [38] Розова, Е.В., Середенко, М.М. & Меерсон, Ф.З. (1989). Электронно-микроскопическая характеристика стрессорного легкого. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*, 58(12), 735-738.
- [39] Украинская Л.А. & Васильева, Л.С. (2002). Коррекция даларгином и а-токоферолом стресс-индуцированных нарушений структуры лёгких. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 30(1), 34-38.

ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF USING DALARGIN IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF COVID-19

Martynov Yuriy, Student of the Faculty of Medicine №2
Bukovinian State Medical University

Kukovska Iryna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Department of Disaster Medicine and Military Medicine
Bukovinian State Medical University

UKRAINE

Abstract. The article considers the biochemical properties and mechanisms of action of dalargin - an analogue of leu-enkephalin on the human body. The relationship between the properties of the medicine and the pathogenetic mechanisms of COVID-19 disease and its complications has been established. Conclusions are made regarding the feasibility of research to study the possibility of using the medicine in combination therapy in the treatment of coronavirus disease.

Keywords: *dalargin; COVID-19; acute respiratory distress syndrome; cytokine storm; adiposity; blood-brain barrier; antioxidant system.*



© Мартинов Ю.І., Куковська І.Л., 2020
© Martynov Yu., Kukovska I., 2020

<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/2663-4139>
<https://doi.org/10.36074/2663-4139.11.01>