



РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНА

4

2003

R U S S I A N M E D I C A L J O U R N A L

Н. И. Гольдштейн

ПРИМЕНЕНИЕ ГАЗОФАЗНОГО СУПЕРОКСИДА O_2^- В КЛИНИКЕ

ООО "Паркинфарм", отдел медико-биологических исследований, Москва

Современные взгляды на роль супероксида

Биохимический и газофазный супероксид

Что такое супероксид? Из биохимии известно, что радикал O_2^- , или супероксидный радикал, продуцируется активированными полиморфно-ядерными лейкоцитами и другими фагоцитами и является необходимым компонентом бактерицидного "вооружения" организма [28]. Известно также, что супероксид может участвовать в повреждении тканей, связанном с воспалением [27]. Однако сегодня вполне ясно, что продукция супероксида может запускать деление клеток [31] и служить нормальным физиологическим регулятором этого процесса. В то же время супероксид при некоторых условиях может участвовать в малигнизации клеток [14] или апоптозе [34]. Обнаружено также, что супероксидный радикал может служить в клетках ограничителем окислительного стресса. На первый взгляд, это кажется парадоксальным, если учесть, что он может также инициировать перекисное окисление липидов путем освобождения клеточного резерва железа и запуска циклического редокс-процесса [32].

Обобщая эти и другие экспериментальные данные, J. McCord [28] подчеркивал, что еще недавно любое упоминание о супероксиде обязательно сочеталось с представлениями о факторе, ответственном исключительно за повреждение тканей. Вместе с радикалом супероксида к числу близких по природе повреждающих факторов были отнесены также продукты его превращений, так называемые активные формы кислорода (АФК). Одним из относительно стабильных продуктов превращений супероксида является известная всем перекись водорода (H_2O_2).

В последние годы представления о биологическом действии радикала O_2^- получили принципиально новое развитие [6]. Новые экспериментальные данные подтвердили высказанную еще в 80-х годах XX века идею о том, что анион-радикал супероксида O_2^- (позднее названный газофазным супероксидом — ГС) может являться жизненно важным компонентом воздушной среды [5]. Установлено также, что физико-химические характеристики и биохимические свойства этого газофазного радикала идентичны тем, которые описаны для "метаболического" супероксида. По крайней мере часть биологических эффектов ГС обусловлена действием пероксида водорода H_2O_2 — первого относительно стабильного продукта превращений O_2^- . Иногда эффекты, вызванные действием этих факторов, не удается дифференцировать. В этих случаях мы будем применять устоявшийся в литературе термин "активные формы кислорода" (АФК) [11].

Биологическая роль газофазного супероксида

Экзогенный ГС является неотъемлемым компонентом воздушной среды. Стационарная концентрация ГС в атмосфере исключительно низкая: на каждые 10^{20} (!) нейтральных молекул может приходиться всего один анион-радикал супероксида. Столь низкое содержание ГС в воздухе может вызвать сомнения в биологической значимости этого радикала как фактора внешней среды. Убедиться в жизненно важном значении ГС для организма животных удалось в специальных исследованиях в условиях полного удаления этого фактора [20].

Выявлено, что 2–3-недельная депривация ГС (депривация — лишение, отсутствие необходимого) служит причиной патологических изменений и закономерной гибели животных. Развивавшаяся патология нашла отражение как во внешних признаках (заторможенность, нарушение координации движений, нарушение ухода за телом — груминг, отказ от пищи и воды, потеря массы тела, сильное выпадение шерсти, развитие конъюнктивита), так и во внутренних (эрозии и язвы слизистой оболочки желудка, инволюция вилочковой железы) проявлени-

ях. Картину патологических, в том числе стресс-зависимых, изменений дополняли снижение уровня антиокислительной защиты (супероксиддисмутазная и каталазная активность) и усиление окислительного стресса (накопление МДА) в тканях.

Наиболее драматические дегенеративные изменения были обнаружены в передней и задней долях гипофиза. Эти отделы гипофиза (адено- и нейрогипофиз) функционируют в известной мере независимо друг от друга, однако активность каждого из них регулируется гипоталамусом. Комплекс дегенеративных изменений в гипофизе свидетельствовал об истощении гормонпродуцирующих клеток аденогипофиза и угнетении секреторной активности нейронов гипоталамуса, через аксоны которых нейрогормоны выделяются в заднюю долю гипофиза. Столь резко выраженная функциональная недостаточность гипофиза позволяет полностью объяснить все патологические изменения, развивающиеся в условиях депривации.

Таким образом было впервые экспериментально доказано, что ГС является жизненно необходимым фактором естественной воздушной среды и что перманентный дефицит ГС в воздухе служит причиной нарушений работы подкорковых центров нейроэндокринной регуляции и гибели животных. Есть также все основания предполагать, что в определенных условиях дефицит ГС может быть причиной заболеваний человека [7].

В то же время всего нескольких ингаляций ГС оказалось достаточно для активации гипоталамо-гипофизарного комплекса. Это нашло отражение в увеличении секреторной активности нервных элементов в нейрогипофизе и в функциональной активации гормонпродуцирующей функции почти всех видов аденоцитов аденогипофиза. Особый интерес представляет активация аденоцитов, продуцирующих адаптогенные гормоны — тиреотропный и адренотропный (АКТГ), а также соматотропный. Исключение составили лактоотропин-продуцирующие аденоциты, число которых значительно снижалось.

Известно, что АКТГ вместе с β -эндорфином входят в состав прогормона проопиомеланокортина. Последнее позволило в дальнейшем объяснить механизмы потенцирования болеутоляющего действия анальгетиков, вызванное экзогенными АФК, тогда как выявленное повышение уровня кортизола расматривается в качестве одного из механизмов лечебного действия ГС у больных бронхиальной астмой [18]. Кортизол является гормоном с противовоспалительным и антиокислительным свойствами, и обе эти его функции облегчают течение заболевания у астматиков. С активацией тиреотропной функции гипофиза можно связать усиление окислительного обмена, наблюдаемое после ингаляций ГС. Одним из следствий угнетения лактоотропной функции аденогипофиза, как выяснилось, могла быть обнаруженная в ряде экспериментов активация дофаминергической системы мозга. Выяснилось также, что другой механизм активации дофаминергической системы экзогенными АФК связан с угнетением активности MAO-A и MAO-B мозга. Оба эти эффекта нашли применение при лечении больных с симптомокомплексом паркинсонизма ингаляциями ГС или интраназальными аппликациями спрея H_2O_2 .

Эти и другие выявленные системные эффекты ГС (или) H_2O_2 отражают реакции ЦНС на экзогенные АФК. Было также установлено, что как ГС, так и H_2O_2 могут взаимодействовать непосредственно с клетками и тканями. Оба эти механизма — центральный и местный — лежат в основе большинства изученных к настоящему времени физиологических и лечебных эффектов ГС и H_2O_2 . Отметим также, что в клинической практике применяются чрезвычайно низкие концентрации и дозы АФК. Так, скорость генерирования ГС для лечебных целей не превышает 0,25 мкмоль/мин, а концентрация эндоназально апплицируемой H_2O_2 составляет 10^{-5} моль/л при средней суточной дозе 0,1–0,4 мкг.

Области лечебного применения ГС

Известные к настоящему времени области клинического применения ГС (ингалятор "Proinhal", Германия) и (или) H_2O_2 (спрей "Паркон", Россия) — это лечение заболеваний, преимущественно связанных с нарушениями на уровне ЦНС, лечение смешанной патологии с вовлечением центральных и местных механизмов, а также местной тканевой или клеточной патологии. Общими для первых двух случаев являются адаптогенные эффекты экзогенных АФК, нашедшие применение также при профилактическом применении этих факторов.

Лечебные эффекты АФК, связанные с вовлечением центральных механизмов

Из заболеваний, связанных с нарушениями на уровне ЦНС и поддающихся лечению с применением АФК, на первом месте стоят болезнь Паркинсона, лекарственный паркинсонизм и некоторые другие формы экстрапирамидных расстройств, боль и эссенциальная гипертензия.

Применение АФК при болезни Паркинсона и симптомокомплексе паркинсонизма

Как известно, патологическая активация МАО-В базальных ганглиев является основным патогенетическим звеном в механизмах возникновения и развития болезни Паркинсона [17]. Возникающее усиление ферментативного катаболизма дофамина способствует увеличению пула эндогенной перекиси

Результаты клинических плацебо-контролируемых исследований подтверждают терапевтическую эффективность АФК у больных болезнью Паркинсона, у больных с симптомокомплексом нейролептического паркинсонизма и с гиперкинезами другой этиологии.

водорода и усилению окислительного стресса в вовлеченных ядрах, в первую очередь в substantia nigra.

В основу применения H_2O_2 -содержащего спрея "Паркон" у этих больных были положены экспериментально установленные факты угнетения экзогенными АФК активности моноаминоксидазы (МАО) А и В в базальных ганглиях и в гипоталамусе [5]. Угнетение МАО экзогенными АФК приводит к уменьшению напряженности эндогенного окислительного стресса в структурах среднего мозга, а также к повышению уровня дофамина в ткани черной субстанции и стриатума. Дополнительным механизмом, ведущим к активизации дофаминергической системы, является угнетение экзогенными АФК лакотропной функции аденогипофиза. Все это вместе взятое позволяет объяснить нейропротективные и "нейропасающие" эффекты экзогенных АФК. Поскольку ГС и H_2O_2 при интраназальной аппликации не проникают в структуры мозга, было высказано предположение о рефлекторном активирующем действии этих АФК на эндогенные ингибиторы МАО, такие, как изатин и особенно трибулин [4].

Результаты клинических плацебо-контролируемых исследований подтверждают терапевтическую эффективность АФК у больных болезнью Паркинсона (120 пациентов), у больных с симптомокомплексом нейролептического паркинсонизма (более 100 пациентов) и с гиперкинезами другой этиологии (18 пациентов). Клиническое улучшение у больных с симптомокомплексом паркинсонизма заключалось в уменьшении скованности, постуральной нестабильности, тремора покоя, акинезии, а также в улучшении мимики и речи, уменьшении сальности лица и гиперсаливации, в облегчении симптомов депрессии [6, 8]. У больных с экстрапирамидными нарушениями в результате перенесенной черепно-мозговой травмы и болезни Лайма были отмечены уменьшение гиперкинеза и улучшение общего состояния.

Основные симптоматические лечебные эффекты экзогенных АФК находят корректное объяснение в умеренной активации (идиопатическая форма болезни Паркинсона) или нормализации (нейролептический паркинсонизм) активности дофаминергической и серотонинергической систем. Как известно, с нарушениями последней принято связывать возникновение эндогенной депрессии. В основе лечебного действия экзогенных АФК в этом случае может лежать нормализация обмена

серотонина как результат угнетения МАО-А в ядрах гипоталамуса и лимбической системы в целом. Следует подчеркнуть быстроту развития лечебного эффекта H_2O_2 -содержащего спрея. Так, первые клинически значимые позитивные изменения на ЭЭГ больных, леченных нейролептиками, обнаруживаются нами уже через 2–10 мин после интраназальной аппликации H_2O_2 .

Наряду с симптоматическим лечебным действием экзогенные ГС и H_2O_2 способны оказывать положительное влияние также на этиопатогенетические механизмы болезни Паркинсона, уменьшая эндогенный окислительный стресс и сохраняя нервную структуру базальных ганглиев [6].

Не менее важным результатом применения спрея H_2O_2 является установленная в клинических исследованиях возможность снижения (до 70%) дозы препаратов леводопы или холинолитиков (циклодол) у больных с той или иной природой симптоматики паркинсонизма. У нас постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о целесообразности применения спрея H_2O_2 для купирования абстинентного синдрома.

АФК в лечении боли

Другой областью применения экзогенных ГС и H_2O_2 является лечение боли. Обнаружено, что экзогенные АФК потенцируют антиноцицептивное действие ненаркотических (анальгин, баралгин, аспирин, диклофенак) и наркотических (промедол, омнопон, морфин) анальгетиков у животных [19]. Аналогичные эффекты обнаружены также в исследовании с применением анальгина, диклофенака и аспирина у человека [21].

Известно, что потенцирование действия анальгетиков развивается по механизмам, опосредованным активацией центральных серотонинергической и катехоламинергической систем [30], при этом ингибиторы МАО, равно как и симпатомиметики, повышая доступность дофамина и норадреналина в синапсах, усиливают морфинную анальгезию [33]. Сочетанное действие этих процессов с вовлечением механизмов нейрогуморальной регуляции, включая увеличение продукции АКТГ, и, вероятно, сопряженное повышение уровня β -эндорфина могут иметь место при воздействии экзогенными АФК. В пользу этого свидетельствуют такие факты, как активация АКТГ-продуцирующих аденоцитов гипофиза в эксперименте и повышение уровня кортизола в крови больных бронхиальной астмой после ингаляций ГС [7]. Определенную роль при этом может играть также описанное выше ингибирующее действие ГС на активность МАО-А в области гипоталамуса, базальных ганглиев среднего мозга и ядер шва ствола мозга [6, 26]. Данные литературы о роли серотонинергических элементов ядер шва и вовлечении в процессы перцепции боли структур базальных ганглиев подкрепляют такую точку зрения [30].

Экзогенные АФК потенцируют антиноцицептивное действие ненаркотических (анальгин, баралгин, аспирин, диклофенак) и наркотических (промедол, омнопон, морфин) анальгетиков.

Гипотензивное действие АФК

Из нейротрансмиттеров симпатической системы мозга следует выделить еще как минимум один, по всей видимости, вовлеченный в реакции на воздействие экзогенными АФК. Это — норадреналин, образование которого из дофамина катализируется дофамин- β -гидроксилазой. Известно, что норадреналин, стимулируя α_2 -адренергические рецепторы гипоталамуса и (или) области nucleus tractus solitarius продолговатого мозга, вызывает нисходящее торможение эфферентной симпатической активности и способствует тем самым расширению резистивных периферических сосудов и понижению АД [10]. При этом следует учесть, что в отличие от прессорных сосудосуживающих эффектов, присущих норадреналину в системной циркуляции, центральные регуляторные эффекты норадреналина способствуют понижению АД [10].

Специальные исследования гипотензивного действия АФК, по-видимому, не проводились. Достоверно выраженный нормотензивный эффект был обнаружен в рамках клинического исследования лечебного действия ГС у больных бронхиальной астмой. Рутинные измерения АД позволили выявить среди

этих больных группу лиц с умеренно повышенной артериальной гипертензией (12 больных). В результате курсового лечения бронхиальной астмы ингаляциями ГС, помимо улучшения в связи с основным заболеванием, у этих больных было отмечено снижение АД до физиологической нормы. Достигнутый нормотензивный эффект позволил уменьшить дозы гипотензивных препаратов, и на этом фоне он сохранялся в течение 2 мес после прекращения ингаляций ГС.

В последнее время нам стали известны также отдельные наблюдения врачей, отметивших нормотензивный эффект от применения H_2O_2 -содержащего спрея ("Паркон") у больных с симптомокомплексом паркинсонизма и умеренно повышенными значениями АД. В связи с относительной простотой метода и отсутствием серьезных противопоказаний и побочных эффектов эта область применения экзогенных АФК может представить практический интерес для дальнейшей разработки новых методов лечения эссенциальной гипертензии.

Лечебные эффекты АФК с вовлечением центральных и местных механизмов

Следует подчеркнуть, что из-за особенностей физико-химической природы супероксида собственно ингалируемый ГС не способен проникать в структуры мозга или в бронхи. Это и неудивительно, поскольку O_2 характеризуется высокой реакционной способностью и коротким, измеряемым долями миллисекунды временем жизни в водной среде, каковой является слизистая оболочка носовой полости. Таким образом, действие ингалируемого через нос ГС может рассматриваться как рефлекторное. В нашей работе [6] проведены экспериментальные

исследования механизма действия ГС, реализуемого через периферические рецепторные структуры слизистой оболочки полости носа. Именно здесь могут иметь место основные акты взаимодействия ингалируемых АФК с рецепторными образованиями обонятельного эпителия, вомероназального органа, терминального и тройничного нерва. Аfferентные сигналы от этих рецепторов способны вызывать физиологические рефлекторные реакции в различных отделах ЦНС. Первой структурой ЦНС, куда поступают сигналы от рецепторов полости носа, является гипоталамус — основной подкорковый центр регуляции вегетативных функций организма. Регуляторные воздействия гипоталамуса осуществляются как с помощью нервных рефлекторных реакций, так и путем регуляции выработки гормонов "дирижером" гормональной системы — гипофизом, с которым гипоталамус имеет тесную нервную и гуморальную связь.

Как уже отмечалось выше, первым относительно стабильным продуктом превращений ГС является H_2O_2 . Как и ГС, H_2O_2 способна воздействовать на рецепторный аппарат полости носа. Более стабильная H_2O_2 в отличие от ГС способна проникать в глубокие отделы дыхательного тракта, локально индуцируя адаптивные изменения тканевого субстрата бронхов [22, 23]. Оба эти механизма — центральный и местный — участвуют в реализации ряда физиологических и лечебных эффектов ингалируемых АФК.

Применение АФК у больных бронхиальной астмой

В механизмах хронического воспалительного процесса в бронхах и легких у больных астмой основную роль играет усиление эндогенного окислительного стресса [25], вызванное возрастанием неспецифической активности гранулоцитов и макрофагов и сопровождающееся повреждением тканей и формированием гиперреактивности бронхов. Установлена корреляционная связь между тяжестью клинической картины заболевания и интенсивностью образования активных кислородных интермедиатов клетками белой крови [24].

Первое исследование по клиническому применению ГС у больных с atopической формой бронхиальной астмы было проведено в популяции из 27 пациентов с длительностью болезни до 120 мес [5, 6, 23]. В результате курсового лечения в течение 8 нед было установлено достоверное улучшение показателей антиокислительного статуса крови больных и улучшение легочных функций. Авторы сообщают об увеличении объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на 14,6%, а также значений мгновенной скорости воздушного потока на выдохе — МОС₇₅ и МОС₅₀ соответственно на 25,1 и 13,4%. Метахолиновый тест выявил уменьшение гиперреактивности бронхов у 12 (44%) больных, причем у 4 пациентов пороговая концентрация метахолина после окончания ингаляций ГС превысила значение 4 мг/мл, принимаемое за нижнюю границу нормы.

В крови у астматиков отмечено достоверное повышение уровня эндогенного кортизола, обладающего противовоспалительной и антиокислительной активностью, а также уменьшение лейкоцитоза и возрастание числа эритроцитов и тромбо-

цитов. Выявленные отрицательные корреляции между изменениями показателей антиокислительного статуса и спирометрическими параметрами у леченых больных были интерпретированы авторами как уменьшение зависимости организма от факторов, стимулирующих гиперреактивность бронхов и активирующих антиокислительную защиту, т. е. как отражение уменьшения эндогенного окислительного стресса. Этот вывод подтверждается также выявленной тенденцией к уменьшению в крови больных уровня восстановленного глутатиона, повышение которого, как известно, коррелирует с усилением окислительного стресса.

Субъективно общее улучшение самочувствия было отмечено у 85% пациентов; каждый третий пациент сообщил об уменьшении чувствительности к действию таких раздражителей, как холодный воздух, пыль и парфюмерные запахи. Объективная оценка состояния больных позволила к концу курса ингаляций редуцировать основной курс медикаментозной терапии у 33% пациентов.

Лечебное действие ГС у больных бронхиальной астмой было выявлено также в других работах. В исследовании А. В. Никитина и А. А. Зуйковой [11] было подтверждено, что включение ингаляций ГС в комплексную терапию заболевания приводит к улучшению клинических показателей эндогенного окислительного стресса.

В плацебо-контролируемом исследовании у детей наилучшие клинические результаты были отмечены у больных с наиболее выраженным нарушением функции дыхания [22]. Тем самым получило подтверждение наблюдение, согласно которому клиническое улучшение от применения ингаляций ГС зависит от степени исходного ограничения функции внешнего дыхания. Клиническая эффективность применения ГС в адьювантной терапии бронхиальной астмы была подтверждена также в работе [29].

В целом известные в настоящее время клинические исследования показывают, что улучшение общего состояния, восстановление легочных функций и параметров крови у больных бронхиальной астмой после курсовых ингаляций ГС может являться следствием ЦНС-зависимой активации эндогенных прогнатовоспалительных механизмов, в частности продукции кортизола, а также адаптации бронхоальвеолярных структур с восстановлением нарушенного редокс-статуса и уменьшением гиперреактивности бронхов.

Дополнительно к этим механизмам, недавно в эксперименте были обнаружены еще два феномена, связанные с местным действием АФК. Так, выявлено усиление активности мерцательного эпителия препарата бронхов быка, вызванное действием ГС и H_2O_2 [6]. Другой феномен связан с увеличением количества и индекса насыщенности клеток АПУД-системы в тканях трахеобронхиального отдела в результате ингаляций ГС *in vivo* [5]. Последнее может указывать на элиминацию из регионарного кровотока медиаторов воспаления, в первую очередь таких, как субстанция Р, серотонин и гистамин.

Лечебные эффекты, вызванные местным применением экзогенных АФК

Экспериментальной моделью, объединяющей местную реакцию тканей, лейкоцитарные реакции *in situ*, а также известное бактериостатическое действие АФК, может служить заживление ран. В исследовании на животных показано, что 30-минутная обработка экспериментальной раневой поверхности экзогенным ГС, не влияя заметно на экссудативную фазу, ускоряет пролиферативную и репаративную фазы процесса заживления. Одновременно отмечено возрастание прочности соединительной ткани и уменьшение показателя микробной обсемененности раны [6]. Было высказано предположение, что ГС может не только вызывать активацию лейкоцитарных реакций и образования пероксида водорода, угнетающего размножение бактерий, но и являться фактором активации регуляторного гена "oxuR" фибробластов, способствуя тем самым усилению процессов пролиферации. Эффективность терапии экзогенным ГС была продемонстрирована также в наблюдениях за 6 больными с долго незаживающими ранами после ампутации нижней конечности [6].

Адаптогенные эффекты ГС

Окружающая среда — основной источник стрессорных воздействий, кроме того, является естественным источником физических факторов и химических соединений, повышающих "общую неспецифическую резистентность организмов". Биологически активные вещества, применяемые для повышения и(или) поддержания адаптационных возможностей и мобилизации функциональных резервов организма, получили название адаптогенов [2].

Адаптация к слабым и(или) кратковременным повторным воздействиям экзогенных АФК повышает мощность центральных и периферических стресс-лимитирующих систем, в том числе механизмов антиоксидантной защиты [1, 9]. Адаптогенная активность ГС проявляется повышением устойчивости организма к воздействию токсичных доз физико-химических факторов (гипербарический и нормобарический кислород) и ксенобиотиков (нейротоксин МФТП, резерпин, фенobarбитал, закись азота) [6]. Наиболее ярко адаптогенная активность ГС проявляется повышением толерантности к гипербарическому кислороду.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) является эффективным методом лечения заболеваний, связанных с тканевой гипоксией [3]. Практическое использование этого метода имеет, однако, ограничения в связи с развивающимся окислительным стрессом и истощением системы антиоксидантной защиты организма, представленной такими протекторами, как супероксиддисмутаза, каталаза, система церулоплазмин/трансферрин, система глутатиона, α -токоферол [15, 16]. В то же время лечебное и профилактическое применение антиоксидантов для фармакологической коррекции связанной с ГБО свободнорадикальной патологии часто оказывается малоэффективным [3].

В специально поставленных исследованиях обнаружено, что ингаляции ГС повышают выживаемость животных, подвергнутых воздействию абсолютно летальных доз гипербарического кислорода. Проявлениями защитного адаптогенного действия ГС в эксперименте служило уменьшение тониколонических судорог и достижение 100% выживаемости животных. Этот адаптогенный эффект превосходил таковой при введении растительного адаптогена элеутерококка [6]. Выраженный адаптогенный эффект ГС в отношении гипербарического кислорода можно объяснить вовлечением описанных выше центральных нейрогуморальных механизмов общего адаптационного синдрома, а также угнетением активности МАО мозга.

Кроме того, предполагается также вовлечение местных адаптивных реакций со стороны легочной ткани. Подтверждением последнего предположения может служить предотвращение с помощью ингаляций ГС патоморфологически выраженных эмфизематозных изменений в легких после повторных экспозиций животных в среде 98% кислорода при нормальном давлении. Одновременно на 25% возрастала выживаемость животных [6].

Приведенные в данном кратком обзоре материалы свидетельствуют о широких возможностях применения ГС и других экзогенных АФК в медицине. Обсуждая вопрос о существовании сложного комплекса ответов на воздействия ингалируемых АФК, можно предположить, что лежащие в основе реакций ЦНС механизмы могут быть охарактеризованы как "облегчение" передачи нервного сигнала внутри ЦНС и связаны с понижением порогов при проведении нервных импульсов в звеньях соответствующих рефлекторных реакций. В пользу этого может свидетельствовать понижение порога восприятия запаха у человека, обнаруженное после ингаляций ГС в сочетании с предъявлением запаховых раздражителей [13]. Такой эффект, по мнению авторов, может быть связан с увеличением продукции АКТГ, поскольку этот гормон повышает чувствительность гипоталамических нейронов и уменьшает латентный период ответных реакций.

Сложные взаимоотношения между формами активного кислорода, с одной стороны, и клетками и тканями, с другой, послужили основанием для пересмотра распространенных представлений о роли кислородных интермедиатов [6]. На смену устоявшемуся мнению об абсолютной целесообразности повышения антиоксидантной обеспеченности тканей приходит стратегия поддержания уравновешенного баланса окислительных и антиоксидантных систем организма [6, 28]. Особое значение эти представления могут иметь для выработки стратегий применения АФК в лечении заболеваний, в этиологии которых значительное место занимают нарушения окислительного статуса органов и тканей целостного организма.

С учетом описанных выше нарушений, вызванных депривацией ГС, можно предположить также целесообразность применения экзогенных АФК при такой мультипричинной патологии, как синдром хронической усталости, в частности, при наличии явно выраженных симптомов дисрегуляции ЦНС и нервно-психических нарушений в комплексном астеноподобном синдроме.

Адаптация к слабым и(или) кратковременным повторным воздействиям экзогенных АФК повышает мощность центральных и периферических стресс-лимитирующих систем, в том числе механизмов антиоксидантной защиты.

Следует также подчеркнуть, что особенно отчетливо реакция организма на ингалируемые АФК проявляется при наличии функциональной патологии или измененного гомеостаза. Тем не менее в ряде случаев зарегистрированы положительные ответы в условиях "физиологической нормы". У человека первыми психофизиологическими проявлениями действия ГС и(или) спрея H_2O_2 служат уменьшение тревоги, улучшение настроения, снятие усталости, повышение физической и умственной работоспособности. Несомненно, дальнейшие исследования будут способствовать расширению областей практического применения АФК не только для лечения, но и для профилактики заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М. Г., Гуляева Н. В. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 11. — С. 49—55.
2. Брехман И. И. Женьшень. — Л., 1968.
3. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система / Петровский Б. В., Ефунин С. Н., Демуров Е. А., Родионов В. В. — М., 1987.
4. Гловер В., Медведев А. Е., Сандлер М. // Вопр. мед. химии. — 1997. — № 6. — С. 515—521.
5. Гольдштейн Н., Реберг Г., Клефшиш Ф.-Р. и др. // Пробл. туб. — 2000. — № 1. — С. 36—40.
6. Гольдштейн Н. И. Биофизические аспекты физиологического действия экзогенного O_2 на животных: Дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2000.
7. Гольдштейн Н. // Биохимия. — 2002. — Т. 67, № 2. — С. 194—204.
8. Гольдштейн Н., Найдин В. Л., Федорова Н. В. и др. Применение эндоназальных аппликаций препарата "Паркон" в комплексном лечении болезни Паркинсона. — 2003.
9. Гуляева Н. В., Левшина И. П., Обидин А. Б. // Докл. АН СССР. — 1988. — Т. 300, № 3. — С. 748—752.
10. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. — СПб, 2002.
11. Мерзляк М. Н., Соболев А. С. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. — М., 1975. — Т. 5. — С. 118—165.
12. Никитин А. В., Зуйкова А. А. // Тер. арх. — 2001. — № 3. — С. 20—23.
13. Aršavsky V., Goldstein N., Arončika B. et al. // Latv. Ārsts. — 1991. — N 2. — P. 77—80.
14. Church S. L., Grant J. W., Ridnour L. A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3113—3117.
15. Crouch L. S., Prough R. A., Kennedy K. A. et al. // J. Appl. Physiol. — 1988. — Vol. 65, N 2. — P. 797—804.
16. Dennog C., Radermacher P., Barnett J. A., Speit G. // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 428, N 1—2. — P. 83—89.
17. Ebadi M., Srinivasan S. K., Baxi M. D. // Progr. Neurobiol. — 1995. — Vol. 44. — P. 1—19.
18. Goldstein N., Rehberg G., Lewin T. et al. // Pneumologie. — 1995. — Bd 2. — S. 338.
19. Goldstein N., Baumann S., Lewin T. et al. // Inflamm. Res. — 1996. — Vol. 45. — P. 473—478.
20. Goldstein N., Arshavskaya T. // Biosciences. — 1997. — Vol. 52. — P. 396—404.
21. Goldstein N., Rehberg G., Voskresenskaya O. et al. // Der Schmerz. — 1997. — Bd 11, N 1. — S. 67.
22. Goldstein N., Rehberg G., Lewin T. et al. // Atemw. Lungenkr. — 1997. — Bd 8. — S. 437—438.
23. Goldstein N., Rehberg G., Lewin T. et al. // Physik. Med. — 1997. — Bd 7. — S. 138—140.
24. Jarjour N. N., Calhoun W. J. // J. Lab. Clin. Med. — 1994. — Vol. 123. — P. 131—136.
25. Kanazawa H., Kurichara N., Hirata K., Takeda T. // Chest. — 1991. — Vol. 100. — P. 1319—1322.
26. Li Y. C., Li H. D., Zhao B. Y. // Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao. — 1990. — Vol. 11, N 1. — P. 89—92.
27. McCord J. M. // Fed. Proc. — 1987. — Vol. 46. — P. 2402—2406.
28. McCord J. M. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1995. — Vol. 209. — P. 112—117.

29. Melzer R. Adjuvante Inhalationstherapie mit exogenem Superoxid bei Patienten mit Asthma bronchiale — plazebo-kontrollierte klinische Doppelblindstudie: Diss. — Berlin, 1999.
 30. Murphy Z., Murphy R. M., Zemlan F. R. // Psychopharmacology. — 1992. — Vol. 108. — P. 123—130.
 31. Murrell G. A. G., Francis J. O., Bromley L. M. // Biochem. Soc. Trans. — 1989. — Vol. 17. — P. 484.

32. Nelson S. K., Bose S. K., McCord J. M. // Free Rad. Biol. Med. — 1994. — Vol. 16. — P. 195—200.
 33. Pert A. // Pain Headache. — Basel, 1987. — Vol. 9. — P. 1—63.
 34. Rothstein J. D., Bristol L. A., Hosler B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 4155—4159.

Поступила 25.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.127-005.4-02

М. М. Расулов, М. Т. Тохиров (Тохири), М. К. Нурбеков, Е. К. Крюкова, В. В. Тимофеев, Л. Г. Стамова

РОЛЬ ПСИХИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Московский городской педагогический университет, Таджикский государственный медицинский университет им. Абу Али ибн-Сина, Душанбе

В настоящее время окончательно установлено, что одним из важнейших аспектов проблемы реабилитации больных с кардиоваскулярной патологией, в том числе больных инфарктом миокарда (ИМ), является психический, или психологический, аспект, в котором легко проследить ряд как психологических, так и собственно социальных факторов, влияющих на интенсивность и эффективность реабилитации. Однако зачастую разграничить эти факторы не удается, и поэтому в научной литературе для их обозначения все чаще стали применять обобщающий термин "психосоциальные факторы".

В последние годы во многих высокоразвитых странах мира заметно увеличивается дегуманизация медицины, происходит деперсонализация больных и как следствие снижается авторитет врача в глазах пациентов. Происходит это на фоне общеизвестного роста числа больных и инвалидизированных людей в результате поражения их сердечно-сосудистой системы. В связи с этим возникает естественный вопрос: какова роль психосоциальных факторов в развитии коронарных заболеваний сердца (КЗС). Именно этот главный вопрос мы и попытаемся осветить в настоящем обзоре.

Прежде всего отметим, что в настоящее время существует огромное количество факторов, "претендующих на звание фактора, определяющего развитие КЗС". Приблизительный подсчет показывает, что число таких факторов приближается к 50. Среди большинства исследователей существует практически единодушное мнение о том, что только 4 психосоциальных фактора (или, точнее, группы факторов) удовлетворяют жестким требованиям математических критериев достоверности:

- враждебность (поведение типа А);
- депрессия и(или) взволнованность (нервозность);
- воздействие рабочей и(или) служебной обстановки;
- социальная поддержка (внутри-семейные взаимоотношения).

К приведенным 4 группам факторов тесно примыкают (согласно мнению большинства исследователей) экологические факторы [1] и влияние межличностных отношений (круг социального общения) [2—4]. Именно эти 6 групп факторов вносят большой вклад в развитие КЗС.

Известно, что психосоциальные факторы являются звеном, связывающим психологические феномены личности со средой его обитания (общения) и патофизиологическими изменениями при КЗС. При этом следует отметить, что в исследованиях, проведенных психологами ранее, математические методы доказательств достоверности полученных результатов использовались в крайне незначительной мере. Однако в последние годы в этом плане произошли заметные изменения. Так, одним из научных методов, позволяющих доказательно связывать столь разные явления, как окружающая среда и, например, психическая деятельность человека, в единую цепь причинно-следственных взаимоотношений, определяющих развитие КЗС, оказался психометрический метод, или психометрический подход. С помощью этого метода, включающего многофакторный корреляционный анализ результатов исследований, была заметно увеличена точность оценок тех или иных событий. Одним из отражений этой точности явилась тенденция к отказу от якобы

расплывчатого термина "стресс" и внедрение в обиход более конкретных терминов, например "психосоциальные факторы, связанные с работой" и подобные многословные определения [5—8]. Понятно, что такого рода уточнения важны, однако следует помнить о существовании опасности подмены понятий, что неминуемо приводит к неправильным интерпретациям результатов исследований. В качестве примера обсудим термин "стресс". Общеизвестно, что стресс — это состояние организма, характеризующееся рядом отклонений со стороны большинства его систем. В частности, теория Г. Селье подразумевает участие лишь трех систем — эндокринной (выброс гормонов и катехоламинов), пищеварительной (язвы желудка) и иммунной (инволюция тимуса) в определении этого состояния. Но уже в середине 50-х годов прошлого столетия стало очевидно, что "стресс" является более широким понятием, включающим изменения практически всех систем целого организма. В контексте настоящей работы особое значение имеют нервная система, включая психическую (высшую нервную) деятельность, и сердечно-сосудистая система. Достаточно отметить, что в настоящее время среди клиницистов и патофизиологов прочно укоренились словосочетания "кардиоваскулярный компонент стресса", "эмоциональный стресс" и т. д. Эти термины прямо указывают на взаимосвязь более широкого понятия "стресс" с той или иной анатомической системой, вовлеченной в реакцию. Тем не менее выяснение механизмов, связывающих психосоциальные факторы с КЗС, важно для конкретизации причинно-следственных отношений и позволяет разрабатывать превентивную терапию [9, 10, 35]. Однако каким же образом психосоциальные факторы могут быть связа-

4 психосоциальных фактора вносят большой вклад в развитие ИБС:

- враждебность (поведение типа А);
- депрессия и(или) взволнованность (нервозность);
- воздействие рабочей и(или) служебной обстановки;
- социальная поддержка (внутри-семейные взаимоотношения).

ны с КЗС?

Поскольку множество факторов объединены, как указывалось, в основные 6 групп, отметим, что различные факторы могут действовать как самостоятельно, так и в комплексе [11]. Например, поведение типа А является ведущим и, пожалуй, самостоятельным фактором в патогенезе КЗС. Но этот фактор может сочетаться с другими, например, с отрицательными внутри-семейными отношениями конкретного индивида. В этих случаях происходит суммирование риска КЗС и сила воздействия такого сочетания зачастую бывает больше, чем просто сумма слагаемых, т. е. происходит потенцирование влияний.

Вместе с тем, как известно, человек на протяжении своей жизни может неоднократно оказываться в различных социальных условиях, которые могут быть связаны с риском развития КЗС. В связи с этим представляет интерес сообщение о том,