ФИЗИОЛОГИЯ

ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГАЗООБРАЗНОГО СУПЕРОКСИДА НА ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ ДОЗ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Н.И.Гольдштейн, О.Г.Воскресенская, В.А.Дубынин, Н.Г.Левицкая, А.А.Каменский

Кафедра физиологии человека и животных (зав. — акад. РАМН И.П.Ашмарин) Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова

На добровольцах в тесте сдавливания мизинца левой руки исследовано влияние ингаляции газообразного супероксида на эффекты низких доз ненаркотических анальгетиков. При приеме плацебо-препаратов ингаляция газообразного супероксида вызывала незначительное кратковременное снижение порога переносимости боли. Ингаляция газообразного супероксида усиливала эффекты пороговых доз новалгина и аспирина и пролонгировала их действие. Достоверного усиления анальгетического действия диклофенака не наблюдалось. Высказано предположение о том, что в основе потенцирующего действия супероксида на эффекты анальгетиков лежит подавление активности моноаминоксидаз и, как следствие, повышение содержания моноаминов и мозге.

Ключевые слова: *супероксид, болевая чувствительность, ненаркотические анальгетики, человек*

Известно, что отрицательно заряженные ионы кислорода способны оказывать влияние как на функционирование различных периферических систем организма, так и на деятельность ЦНС и гуморальные процессы [10|. В связи с этим газообразный супероксид (ГС) нашел применение в клинической практике для коррекции состояния больных при бронхиальной астме и ряде других респираторных заболеваний |6|. Вместе с тем представляет большой интерес возможность использования отрицательных ионов кислорода в иных целях, в частности для потенцирования антиноцицептивного действия анальгетиков. В качестве одного из механизмов, опосредующих действие ГС на систему болевой чувствительности, рассматривается влияние на моноаминоксидазу (МАО) мозга и связанные с этим изменения, в первую очередь, серотонинергической системы |3|. Исследования, проведенные нами ранее на животных, доказали перспективность использования ГС для потенцирования действия ненаркотических и наркотических анальгетиков [5]. Целью данной работы явилось изучение влияния ГС на эффекты низких доз ряда нестероидных ненаркотических анальгетиков у человека.

Адрес для корреспонденции: 119899 Москва, Воробьевы горы, Биологический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова, кафедра физиологии человека и животных. **kamensky@5.human.bio.msu.ru.** Каменский А.А.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили по двойной слепой методике с применением плацебо-препаратов и плацебо-ингаляторов на 12 добровольцах мужского и женского пола (по 6 человек) в возрасте 20-40 лет. Источником ГС служил медицинский ингалятор «Pro-Inhal». Продукция ГС при 18-20°С и относительной влажности 60-65%, измеренная по восстановлению цитохрома *с* и НСТ [7], составляла на расстоянии 1 см от электрода около 0.25 мкмоль/мин. Для контрольных измерений использовали внешне идентичный прибор, не продуцирующий ГС (плацебо-ингалятор).

Болевую чувствительность измеряли при помощи анальгезиметра ("Ugo Basile"). Болевое

раздражение наносили дозированным сдавливанием мизинца левой руки. Определяли величину порога переносимости боли (ППБ), о достижении которого испытуемый устно сообщал экспериментатору. Регистрируемые параметры представлены в условных единицах прибора; I усл. ед. равна увеличению давящей нагрузки на 20 г. В процессе тестирования испытуемые не могли следить за перемещением груза по шкале прибора, а также не слышали момент его включения.

В начале каждого тестирования у испытуемого определяли исходный уровень ППБ. Затем начинали ингаляцию, длившуюся 15 мин, после чего испытуемый получал перорально один из 4 препаратов: плацебо, диклофенак натрия (0.5 мг/кг, "Berlin-Chemie AG"), новалгин (метамизол, 5 мг/кг, "Hoechst AG") или аспирин (3 мг/кг, "Bayer"). Дозы препаратов составляли примерно половину от анальгетически активных разовых доз, назначаемых при болевых синдромах. После приема препаратов ингаляция продолжалась еще 15 мин. Сразу после ее окончания и далее в течение 3 ч с интервалом в 30 мин измеряли ППБ.

Испытуемых тестировали по 8 раз: с каждым из 4 препаратов дважды (с ГС-ингалятором и плацебо-ингалятором), не чаще 1 раза в неделю. При статистическом анализе оценивали средние и стандартные ошибки средних во всех временных точках для каждой экспериментальной серии отдельно. Достоверность изменений ППБ внутри серии определяли по отношению к собственным фоновым значениям, а также по отношению к изменениям в других сериях с использованием соответствующих статистических критериев (парный критерий Стьюдента, Манна—Уитни, Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

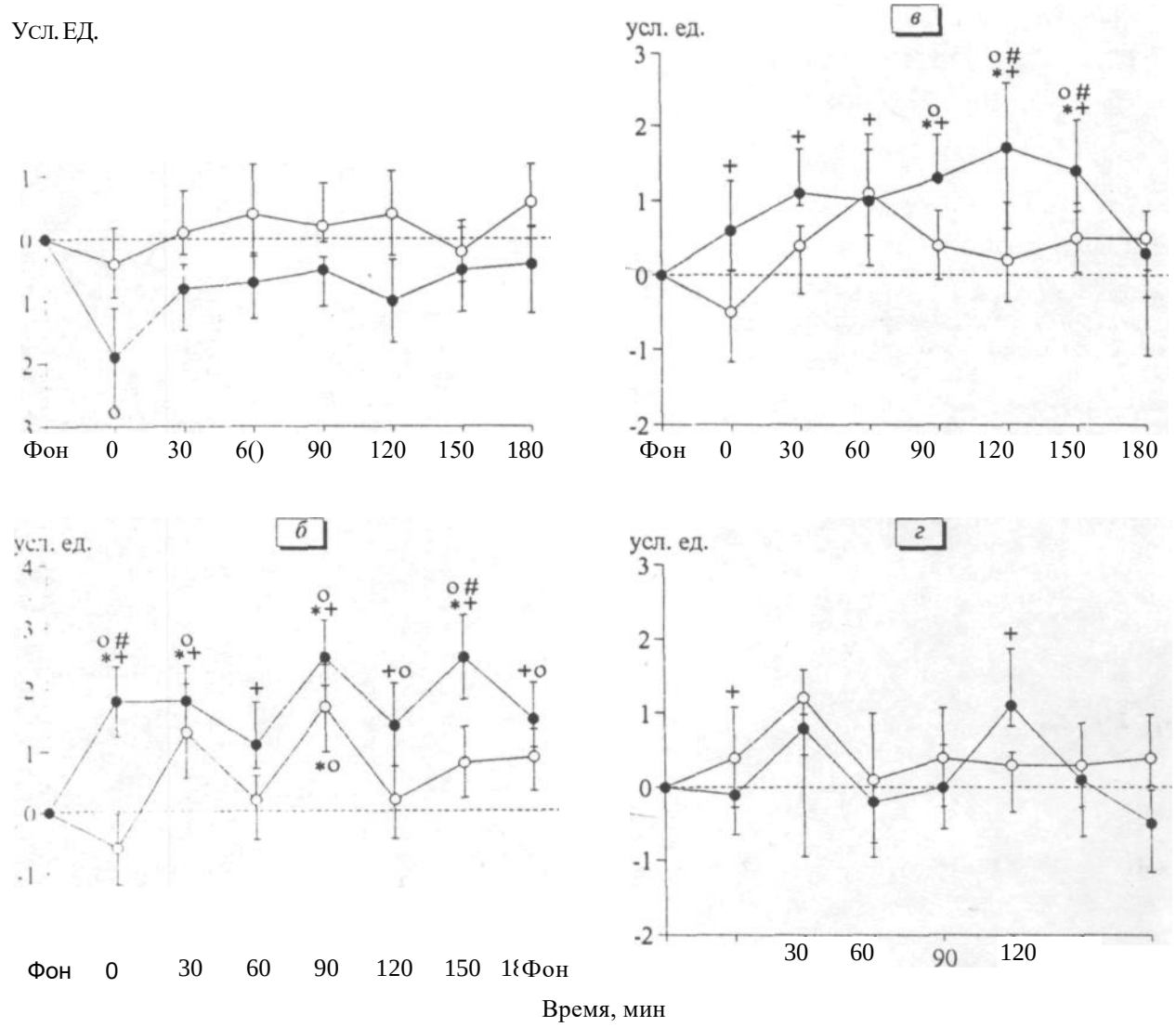
В различных сериях экспериментов исходное значение ППБ колебалось в пределах 15-21 усл. ед. При этом у женщин данный показатель был на 3-5 усл. ед. меньше, чем у мужчин. Индивидуальная болевая чувствительность несколько снижалась в ходе многократного (в течение 2 мес.) тестирования. Однако это изменение не влияло на динамику ППБ внутри каждой конкретной серии.

В контрольной серии измерений (плацебо-препарат и плацебо-ингалятор) в течение всего времени регистрации не наблюдалось достоверного изменения ППБ относительно фоновых значений. Применение ГС-ингалятора в сочетании с плацебо-препаратом вызывало некоторое снижение ППБ относительно фоновых значений (отличие достигало уровня достоверности лишь при измерении сразу после окончания ингаляции). Значимых отличий от контрольной серии не отмечено (рисунок, *а).* Следовательно. ГС-ингаляция приводит к незначительному повышению болевой чувствительности.

После приема новалгина на фоне плацебо-ингаляции у испытуемых наблюдалось достоверное повышение ППБ через 90 мин после окончания ингаляции относительно как фоновых значений, так и контроля (рисунок, *б).* Применение ГС-ингалятора в сочетании с новалгином вызывало стабильное и выраженное повышение ППБ в течение всего времени регистрации. Кроме того, отмечено значимое отличие величины ППБ по сравнению с новалгином + плацебо-ингаляцией сразу после и через 150 мин после окончания ингаляции. Таким образом, на фоне ГС препарат проявляет снос анальгетическое действие уже через 15 мин после приема (сразу после окончания ингаляции). Это влияние сохраняется не менее 3 ч. Следовательно, ингаляция ГС проводит к усилению эффектов новалгина, быстрому развитию и пролонгации его действия.

Оценка болевой чувствительности у испытуемых, получавших аспирин на фоне плацебо-ингаляции, не выявила достоверного изменения регистрируемых показателей относительно контроля и фоновых значений, однако была отмечена тенденция к увеличению ППБ относительно фона через 60 мин после окончания ингаляции ($p=0.06$). Прием аспирина на фоне ГС-ингаляции вызывал увеличение ППБ. достоверное относительно фоновых значений и контроля на 90-150-й минуте измерения и относительно плацебо-препарата+ГС-ингаляции в течение всего периода наблюдения (рисунок, *в).* Кроме того, зарегистрировано значимое увеличение ППБ в этой серии относительно серии с использованием аспирина и плацебо-ингаляции через 120 и 150 мин. Следовательно, как и в случае новалгина, применение ГС-ингаляции потенцирует анальгетическое действие аспирина.

В серии с использованием диклофенака в сочетании с плацебо-ингаляцией достоверного изменения ППБ не зарегистрировано. В случае применения диклофенака на фоне ГС-ингаляции потенцирующее действие ГС не наблюдалось (рисунок, *г).* Однако было отмечено достоверное снижение болевой чувствительности относительно серии с применением ГС-ингаляции и плацебо-препарата сразу после и через 120 мин после окончания ингаляции. Следователь-



Болевая чувствительность в тесте сдавливания мизинца руки под влиянием плацебо-ингаляции (*1*) и ингаляции газообразным супероксидом *(2)* в контроле (а), при введении новальгина (б), аспирина (в) и диклофенака (г). По вертикали — изменения порога переносимой боли относительно фоновых значений *(AM±SEM). p*<0.05: *по сравнению с плацебо-ингаляцией с плацебо-препаратом, +с ингаляцией газообразным супероксидом с плацебо-препаратом, °с фоном, #с плацебо-ингаляцией с препаратом.

но. диклофенак устранял гипераналъгетическое действие ГС-ингаляции.

Таким образом, полученные результаты подтвердили высказанное нами ранее предположение о возможности потенцирования действия низких доз ненаркотических анальгетиков при помощи ингаляции ГС. В работе продемонстрировано достоверное увеличение эффективности новалгина и аспирина при сочетании этих препаратов с ГС-ингаляцией. Ранее в экспериментах на животных нами показано, что ГС способен потенцировать эффекты опиоидных анальгетиков. В этом случае усиление эффекта также наблюдалось при использовании пороговых, анальгетически неактивных доз препаратов [5|. В целом проведенные исследования позволяют заключить, что ингаляция ГС потенцирует действие как опиоидных, так и неопиоидных анальгетиков. Отсутствие эффекта диклофенака в сочетании с ГС можно объяснить тем, что нами была использована модель соматосенсорной боли (при отсутствии очага воспаления); согласно данным литературы, эффекты диклофенака в этой модели недостаточно выражены [2].

Ранее нами показано, что действие отрицательно заряженных ионов кислорода на ЦНС реализуется через ингибирование активности МАО в базальных ганглиях [4]. Известно, что серотонин и катехоламины играют важную роль в ноцицепции, ингибируя передачу болевого сигна -

ла на разных уровнях [8,11]. Как показали многочисленные исследования, ненаркотические нестероидные анальгетики обладают как периферическим (ингибирование синтеза простагландинов), так и центральным действием [1,9], причем их центральные эффекты реализуются в значительной мере через моноаминергические механизмы [12]. Показано также, что снижение уровня серотонина и дофамина в мозге ослабляет анальгезию, вызванную опиоидами [8], а ингибиторы МАО увеличивают морфинвызванную анальгезию [11]. На основании сказанного можно предположить, что в основе потенцирующего действия ГС на антиноцицептивные эффекты ненаркотических и наркотических анальгетиков лежит подавление активности МАО и, как следствие, повышение содержания моноаминов в мозге.

Дальнейшие исследования воздействия ГС на болевую чувствительность, в частности на моделях патологической боли у животных, могут способствовать расширению спектра клинического применения ГС и более глубокому анализу механизмов его физиологического действия на организм животных и человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bannwarth B., Demotes-Mainard F., Schaeverbeke T. Et al.* // Fundam. Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 9, N 1. P. 1-7.
2. *Bjorkman R.* // Acta Anaestesiol. Scand. Suppl. 1995. Vol. 103. P. 1-44.
3. *Diamond M.C., Connor J.R., Oreberg E.K. et al.* // Science. 1980. Vol. 210. P. 652-654.
4. *Goldstein N., Arshavskaya T.V.* // Z. Naturforsch. 1997. Vol. 52. P. 396-404.
5. *Goldstein N., Lewin T., Kamensky A. et al. // Inflamm. Res. 1996. Vol. 45. P. 473-478.*
6. *Goldstein N., Lewin T., Rehberg G. Et al.* // Osterreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose. Kurzfassungen der Poster. Gmunden. 1995. P. 29.
7. *Goldstein N., Goldstein R.,Merzlyak M.N.* // Int. J. Biometeorol. 1992. Vol. 210. P. 118-122.
8. *Hamon M., Bourgoin S., LeBars D., Cesselin F.* // Progress in brain res. / Eds. H.L. Fields et al. Amsterdam. 1988. Vol. 77. P. 431-444.
9. *Jurna I.* Z. Rheumatol. 1991. Vol. 50, Suppl. P. 7-13.
10. *Krueger A.P., Sigel S.* // Biological effects of environmental electromagnetism. N.Y. 1981. P. 144-151.
11. *Pert. A.* // Pain headashe / Eds. H.Akil et al. Basel., 1987. Vol. 9. P. 1-63.
12. *Shyu K.W., Lin M.T.* // J. Neural. Trans. 1985. Vol. 62. P. 285-293.

Получено 23.07.02