

УДК 612.827:615.212

И.В. Дюйзен^{1,2}, Н.Е. Ламаш^{1,2}, А.А. Денеж³, А.С. Фадеева³

¹Лаборатория фармакологии Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), ²Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ³Приморский краевой онкологический диспансер (690000 г. Владивосток, ул. Русская, 59/63)

ИЗУЧЕНИЕ НИТРОКСИДМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРОМЕДОЛА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ключевые слова: оксид азота, боль, эндогенная аналгезия.

С целью выявления NO-модулирующего компонента в спектре фармакологических эффектов опиоидных анальгетиков проведено исследование динамики содержания метаболитов оксида азота (нитрат/нитрит-ионов) в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями. У мужчин, вне зависимости от возраста и локализации патологического процесса, однократное использование препарата в составе предоперационной аналгезии сопровождалось достоверным NO-ингибирующим эффектом. У женщин, несмотря на формирование адекватной аналгезии, регистрировалась активация нитроксидагических процессов, наиболее выраженная при патологии органов репродуктивной системы. Обсуждаются механизмы реализации и значение данного феномена для разработки персонализированных методик антиболевого терапии.

Известно, что реализация анальгетического действия опиоидных анальгетиков не ограничивается влиянием на опиатные рецепторы. Выраженность и эффективность аналгезии, особенности периферических эффектов опиоидов, а также сроки нарастания толерантности и развития наркотической зависимости связаны с комплексным влиянием этих препаратов на метаболизм различных нейромедиаторов и нейромодуляторов. К числу таких медиаторов относят оксид азота, обладающий многогранным влиянием на различные функциональные системы организма в норме и при развитии болевого процесса. В ряде экспериментально-фармакологических исследований было установлено, что между активностью синтеза оксида азота, уровнем болевой чувствительности и эффективностью опиатной аналгезии существует тесная взаимосвязь [11]. Оксид азота традиционно рассматривается как про-болевой медиатор, избыточная выработка которого в афферентных нейронах и центрах спинного мозга неизменно сопровождается периферический болевой процесс, способствуя его хронизации и формированию патологических болевых феноменов [9]. В то же время комплексное влияние этого соединения на центры головного мозга может сопровождаться реализацией как проноцицептивной, так и антиболевого стратегии эндогенных систем модуляции боли [4]. Известно также, что уровень продукции оксида азота изменяется под действием опиоидов, а направленность этих влияний определяется типом опиатного рецептора и длительностью фармакологической экспозиции [2, 7].

В настоящее время в ведущих лабораториях мира осуществляется активный поиск и разработка новых анальгетических препаратов, болеутоляющее действие которых определяется их влиянием на NO-ергическую систему. Экспериментальное подтверждение находят болеутоляющие эффекты фармакологических субстанций с двойственным влиянием на систему синтеза оксида азота. Так, нестероидные противовоспалительные препараты, усиленные NO-высвобождающими компонентами — нитросулиндак (NCX1102), NO-содержащий аспирин (NCX4040) и другие — характеризуются более выраженной противовоспалительной и антиболевым активностью [5]. В то же время мощным антиболевым эффектом обладают ингибиторы NO-синтазы за счет влияния на центральные механизмы модуляции боли [7, 9]. В различных экспериментальных условиях было показано, что эти препараты имеют высокий анальгетический потенциал при монотерапии, а в сочетании с наркотическими анальгетиками способны потенцировать их действие, предотвращать формирование толерантности и купировать вегетативные проявления абстинентного синдрома [1, 11].

Несмотря на огромное количество работ, выполненных на животных, систематического изучения нитроксидагических механизмов боли и опиатной аналгезии у человека до настоящего времени не проводилось. Это в значительной мере затрудняет экстраполяцию полученных в эксперименте данных на условия клиники и не позволяет сделать окончательных выводов о механизмах и способах реализации NO-модулирующего действия опиатов у человека.

В настоящей работе анализируются влияние однократного введения опиоидного анальгетика на активность синтеза оксида азота у пациентов без болевого синдрома. Для этого исследовали концентрацию метаболитов NO (нитрат/нитрит-ионов) в сыворотке крови больных до премедикации и через 30 мин после введения промедола (10 мг в составе премедикационной смеси).

Материал и методы. Содержание нитрат/нитрит-ионов в сыворотке крови было определено у 82 человек, проходивших в 2007–2009 гг. лечение в отделении торакальной хирургии Приморского краевого онкологического диспансера по поводу онкологического заболевания и давших письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Группу обследованных составляли 36 мужчин (43,9%, средний возраст 58,3 г.)

и 46 женщин (56,1%, средний возраст 52,1 г.). 51 человек (62,2%, 29 мужчин и 22 женщины) оперировался по поводу онкологического заболевания бронхо-легочной системы, у 12 пациентов (14,6%, 7 мужчин и 5 женщин) имелась опухоль, локализованная в органах желудочно-кишечного тракта и у 19 женщин (23,2%) — опухоль репродуктивных органов (матка, яичники, шейка матки). Ни один из пациентов на момент исследования не предъявлял жалоб на наличие болевого синдрома. Во всех случаях для проведения оперативного вмешательства в состав предоперационной аналгезии был включен промедол («Плаздол», 10 мг). Взятие крови для исследования (5 мл) проводили до премедикации и через 20–30 мин после введения препаратов и до начала операции.

Концентрацию нитрат/нитрит-ионов в сыворотке определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса по стандартной методике. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ GrafPadPrizm.

Результаты исследования. Исходная концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов натошак перед операцией была в пределах нормы ($35,14 \pm 1,79$ мкмоль/л) и не демонстрировала очевидной зависимости от возраста пациента, пола (у мужчин — $39,06 \pm 2,38$, у женщин — $32,08 \pm 2,53$ мкмоль/л) и локализации патологического процесса.

Введение промедола неизменно сопровождалось изменением концентрации нитратов/нитритов в периферической крови в течение 20–30 мин. Примерно у половины обследованных (46 пациентов) однократное введение промедола сопровождалось угнетением продукции оксида азота и приводило к уменьшению содержания нитрат/нитрит-ионов в сыворотке крови. В этой группе 35 человек (76,1%) были мужчины и 11 (23,9%) — женщины. Среди мужчин максимальное снижение нитроксидагической активности (на 11,6% от интактного уровня) наблюдалось при опухолях бронхолегочной системы, среди женщин — при опухолях органов малого таза (на 28,3% от интактного уровня) и опухолях органов дыхания (на 24,4% от интактного уровня).

В крови 36 человек (43,9%) после введения наркотического анальгетика регистрировалась активация синтеза оксида азота и, соответственно, повышение содержания его метаболитов в сыворотке крови. Эту группу пациентов составляли преимущественно, женщины. Лишь у 2 мужчин (5,5%) с поражением бронхолегочной системы, введение промедола приводило к повышению концентрации метаболитов оксида азота. Максимальная активация нитроксидагической системы обнаруживалась у женщин с патологическим процессом, локализованным в репродуктивных органах, — в среднем до 138,2% от интактного уровня. У остальных женщин, а также у мужчин с поражением бронхо-легочной системы повышение концентрации метаболитов оксида азота достигало 125% от уровня контроля.

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования позволяют сделать два важных вывода. Во-первых, установлено, что у людей применение опиоидных анальгетиков приводит к быстрому (в течение 20–30 мин) изменению активности продукции оксида азота, что может указывать на наличие NO-модулирующего компонента в спектре фармакологических эффектов опиоидов. Данное явление достаточно хорошо изучено у лабораторных животных при различных фармакологических экспериментах, однако данные, полученные нами для организма человека, являются приоритетными. Совершенно очевидно, что измеренные показатели активности нитроксидагической системы (концентрация нитрат/нитрит-ионов) в большей степени отражают функционирование эндотелиальных и гранулоцитарно-моноцитарных систем продукции оксида азота, чем работу соответствующих нейромедиаторных механизмов мозга. При этом нельзя исключать, что аналогичная направленность нейрохимических перестроек существует и в нервных клетках ноцицептивной системы при применении опиоидов.

Во-вторых, установлено, что NO-модулирующее действие опиоидов может иметь двоякую направленность — как в сторону повышения, так и в сторону понижения активности нитроксидагических систем. Учитывая, что большинство экспериментальных и фармакологических исследований боли выполнено на животных мужского пола, в настоящей работе мы отдельно учитывали динамику ответа на опиоидный препарат у мужчин и у женщин. Обращает на себя внимание выраженная зависимость динамики NO-ергического статуса от пола пациента. У большинства мужчин (94,4%) динамика синтеза оксида при введении опиоидов носила предсказуемый характер и развитие аналгезии сопровождалось уменьшением концентрации его метаболитов в образцах крови. Аналогичным образом изменяется метаболизм нитроксидагических систем мозга у лабораторных животных при локальном или системном введении анальгетиков опиоидного ряда [7]. Причем выраженный NO-ингибирующий эффект проявляется преимущественно у синтетических препаратов и опиоидов с комплексным влиянием на μ - и κ -опиатные рецепторы [6, 8].

Вместе с тем у женщин, несмотря на достаточную степень аналгезии, продукция оксида азота при введении препарата увеличивалась. Причина подобного рода эффектов до настоящего времени не ясна. Очевидно, что взаимодействия в системе «опиоиды — оксид азота» контролируется множеством дополнительных факторов, связанных с особенностями основного и сопутствующего заболеваний, генотипом и предшествующей медикаментозной терапией. Модулирующее влияние опиоидов на различные формы NO-синтазы, по мнению некоторых исследователей, в значительной мере обеспечивает формирование не только анальгетического действия препаратов [7], но и их иммуномодулирующей и противоопухолевой

активности [6]. Механизмы сопряжения нитрокси-дергической и опиатной систем на различных тканевых уровнях в настоящее время активно изучаются. Стимуляция $\mu 3$ -опиатных рецепторов, расположенных на эндотелиальных клетках и клетках крови человека, могут сопровождаться как очень быстрым (в течение 1–2 мин) усилением продукции, так и выраженным и продолжительным ингибированием синтеза оксида азота [3, 6, 10]. Результаты проведенного исследования подтверждают существование обоих механизмов. Данное явление нуждается в дальнейшем детальном изучении для разработки и создания персонализированных методов предоперационной профилактики болевого синдрома.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (Государственный контракт № 02.740.11.0450) гранта РФФИ-ДВО (№09-04-98581) и грантов ДВО РАН (№09-1-П21-01 и 09-III-A-06-197).

Литература

1. Abdel-Zaher A.O., Hamdy M.M., Aly S.A. et al. Attenuation of morphine tolerance and dependence by aminoguanidine in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 1, No. 540. P. 60–66.
2. Batista A., Macedo T., Tavares P., Ribeiro C.F. et al. Nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in platelets from heroin abusers before and after ultrarapid detoxification // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 965. P. 479–486.
3. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S. et al. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 56, No. 5. P. 553–559.
4. Freirel M.A.M., Guimar?es I.J.S., Leal W.G., Pereira I A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord // *Frontiers in Neurosci.* 2009. Vol. 3, No 2. P. 175–181.
5. Hoogstraate J., Andersson L.I., Berge O.-G. et al. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs) — a new paradigm in the treatment of pain and inflammation // *Inflammopharmacology* 2003. Vol. 11, No. 4–6. P. 423–428.
6. Kampa I M., Hatzoglou I A., Notas G., Niniraki M., Kouroumalis E., Castanas E. Opioids are non-competitive inhibitors of nitric oxidesynthase in T47D human breast cancer cells // *Cell Death and Differentiation.* 2001. Vol. 8. P. 943–952.
7. Machelska H., Labuz D., Przewocki R., Przewocka B. Inhibition of Nitric Oxide Synthase Enhances Antinociception Mediated by μ , δ and κ Opioid Receptors in Acute and Prolonged Pain in the Rat Spinal Cord // *Mol. Pharmacol.* 1997. Vol. 282, No. 2. P. 977–984.
8. Mastronicola D., Arcuric E., Aresea M. et al. Morphine but not fentanyl and methadone affects mitochondrial membrane potential by inducing nitric oxide release in glioma cells // *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61, P. 2991–2997.
9. Salerno L., Sorrenti V., Di Giacomo C. et al. Progress in the development of selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitors // *Curr. Pharm. Des.* 2002. Vol. 8, No. 3. P. 177–200.
10. Stefano G.B., Hartman A., Bilfinger T.V. et al. Presence of the $\mu 3$ opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, No. 51. P. 30290–30293.
11. Watanabe C., Okudab K., Sakuradac C. et al. Evidence that nitric oxide-glutamate cascade modulates spinal antinociceptive effect of morphine: a behavioural and microdialysis study in rats // *Brain Res.* 2003. Vol. 990, P. 77– 86.

Поступила в редакцию 20.01.2010.

STUDYING NITRIC OXIDE-MODULATING EFFECT OF PROMEDOL DURING SINGLE APPLICATION FOR PRE-OPERATIVE ANESTHESIA OF ONCOLOGICAL PATIENTS

I.V. Dyuzen^{1,2}, N.E. Lamash^{1,2}, A.A. Denezh³, A.S. Fadeeva³

¹ Laboratory of Pharmacology of Institute of Marine Biology named after A.V. Zhirmundsky, FEB RAS (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russia), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia),

³ Primorsky Regional Oncological Dispensary (59/63 Russkaya St. Vladivostok 690000 Russia)

Summary — To identify NO-modulating component in the spectrum of pharmacological effects of opium analgesics, the authors have conducted investigation into the dynamics of nitric oxide metabolite content (nitrate/nitrite-ions) in blood serum in patients with oncologic diseases. Irrespective of men's age and pathology localization, one-time application of the drug as part of pre-operative anesthesia resulted in reliable NO-inhibiting effect. Despite of forming adequate analgesia in women, there was an activation of nitroxidergic processes, most evident in case of genital system pathology. The paper discusses mechanisms of implementation and role of this phenomenon in developing personalized methods of anti-pain therapy.

Key words: nitric oxide, pain, endogenous analgesia.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 43–45.

УДК

Н.В. Сергеева, Р.Н. Богданович, А.В. Шляхова

Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ключевые слова: аллергический дерматит, энтеросорбенты, фагоцитоз, альгинат кальция.

Оценена эффективность применения биологически активной добавки (БАД) на основе альгината кальция на материале обследования двух групп пациентов с различными проявлениями и локализацией аллергического дерматита. Показано, что БАД способствует нормализации поглощательной и фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшению интенсивности и продолжительности кожных проявлений аллергии, сокращению сроков выздоровления.

Сергеева Наталья Владимировна — врач Медицинского объединения ДВО РАН; тел. 8 (4232) 68-45-39, e-mail: natvladserg@mail.ru.

Аллергический дерматит (АД) в последние годы продолжает оставаться важной медицинской и социальной проблемой, так как его распространенность неуклонно растет, составляя в различных странах мира от 6 до 25%, а в России от 40 до 60% от всех аллергических заболеваний. Уровень инвалидизации при АД составляет 8%. За последние годы увеличилась частота тяжелых форм заболевания с расширением площади поражения кожи, возросла доля пациентов