

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616-085.849.19-08

Л. В. Галевская, А. Л. Аюпов,
Е. Б. Мирошникова, И. Л. Соловцова,
М. Г. Ковалев, В. Рочанорун

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ФОТО- ДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является интенсивно развивающимся малоинвазивным методом лечения злокачественных новообразований, а также ряда заболеваний неопухоловой природы [4, 6]. Цитолитическое действие ФДТ основано на поражении клеточных мембран свободными радикалами, возникающими в результате действия света на фотосенсибилизатор (ФС). Наиболее широко в отечественной клинической практике применяются ФС II типа, которые поражают клетку с помощью активных форм кислорода (АФК) [7]. Исходя из механизма действия ФДТ, становится очевидным, что антиоксиданты будут снижать эффективность фотоиндуцированного цитолиза, а вещества прооксидантного действия (специфически не связывающиеся с пораженными патологическим процессом клетками) могут стать причиной побочных эффектов ФДТ. Целенаправленное назначение антиоксидантов/прооксидантов при проведении ФДТ не практикуется. Однако антиоксидантный/прооксидантный эффект может выявляться у препаратов иного назначения. Так, наркотическое и седативное средство пропофол (2,4-диизопропилфенол), но не входящий в его состав интралипид, оказался сильным антиоксидантом, проявляющим эффект в широком диапазоне терапевтических концентраций [8, 14]. Ингаляционный анестетик севофлюран (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(фторметокси)пропан) в экспериментах по трансплантации печени у крыс также проявил себя в качестве антиоксиданта [10].

Препарат дексмететомидин в качестве анестезирующего и обезболивающего средства находит все более широкое применение в медицине, в частности, при проведении медикаментозной седации при внутрипросветных эндоскопических вмешательствах. На рис. 1 показана формула дексмететомидина. Наличие имидазольной группы указы-

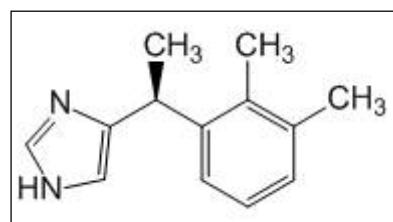


Рис. 1. Формула дексмететомидина

вает на потенциальную возможность антиоксидантного действия препарата, поскольку очень многие производные имидазолов являются сильными антиоксидантами [5, 16].

Целью работы явилось исследование влияния дексмететомидина на фотоиндуцированный лизис эритроцитов человека — метод, позволяющий выявлять антиоксидантные и прооксидантные свойства различных препаратов [1]. Для сравнения было проведено тестирование в системе фотоиндуцированного гемолиза действия терапевтических концентраций пропофола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использована свежая цитратная кровь практически здоровых людей (19 – 47 лет). Эритроциты получали из цитратной крови путем центрифугирования при 1500 об./мин в течение 10 мин с последующим трехкратным отмыванием физиологическим раствором, после чего готовили стандартную взвесь клеток в 5 мМ вероналово-мединаловом буфере (рН 7,4). Оптическая плотность стандартной взвеси после разведения ее в 8 раз буферным раствором составляла $0,560 \pm 0,020$ при 800 нм.

Влияние дексмететомидина (Dexdor®, раствор для внутривенного введения, содержащий 100 мкг/мл дексмететомидина, ООО «ОРИОН ФАРМА») и пропофола (Propofol®, эмульсия для внутривенного введения, 10 мг/мл; FRESENIUS KABI Ltd.) на фотоиндуцированный гемолиз регистрировали с помощью устройства для исследования фотоиндуцированного цитолиза [2]. В экранированной кювете с длиной оптического слоя 5 мм готовили инкубационную смесь, содержащую 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов, 0,5 мл вероналово-мединалового буферного раствора (рН 7,4), 0,1 мл разных разведений дексдора или пропофола в физиологическом растворе и 0,1 мл фотосенсибилизатора радахлорин (0,35 %-й раствор для внутривенного введения; ООО «РАДАФАРМА», основной компонент — хлорин е). В контроле вместо исследуемого фармакологического препарата добавляли физиологический раствор. Конечная концентрация радахлорина в пробе составляла 6,25 мкг/мл. Инкубационную смесь общим объемом 0,8 мл термостатировали в кюветном отсеке устройства для

Таблица 1

Время 50 %-го фотоиндуцированного лизиса (T_{50}) эритроцитов шести здоровых доноров (в % к контролю) в присутствии разных концентраций дексмететомидина

T_{50}	Концентрация дексмететомидина, нг/мл			
	312	78	19	5
$M \pm m$ (%)	100 \pm 7	107 \pm 9	116 \pm 9	109 \pm 6
Достоверность отличий от контроля p				
p	0,46	0,92	0,75	0,60

Примечание: здесь и далее фотосенсибилизатор – радахлорин (с концентрацией хлорина e 6,25 мкг/мл), источник монохроматического света – красный светодиод (653 нм). Доза облучения – 1,15 Дж/см². Расчет достоверности различий производился по абсолютным значениям T_{50} .

измерения фотоиндуцированного цитолиза в течение 3 мин при 37 °С и постоянном перемешивании, затем облучали источником монохроматического света (красный светодиод 653 нм, выходная мощность – 12 мВт, доза облучения – 1,15 Дж/см²). После завершения облучения регистрировали снижение оптической плотности раствора при 800 нм.

По регистрируемой гемолитической кривой определяли величину T_{50} – время от завершения облучения до лизиса 50 % эритроцитов инкубационной смеси [10]. Величина T_{50} находится в обратной зависимости от скорости гемолитического процесса.

Статистическую обработку данных осуществляли методом непараметрического дисперсионного анализа с помощью программы «SAS Enterprise Guide 6.1». Достоверность различий оценивали по парному t -критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку эритроциты человека отличаются вариабельностью в чувствительности к фотоиндуцированному цитолизу [3], до исследования влияния дексмететомидина и пропофола на этот процесс производился подбор дозы светового воздействия, удобной для регистрации. Из ряда проб эритроцитов разных индивидуумов были отобраны клетки, близкие по чувствительности к фотоиндуцированному гемолизу, отвечающие в требуемом временном диапазоне на литическое действие дозы светодиаодного облучения, равной 1,15 Дж/см².

Таблица 2

Время 50 %-го фотоиндуцированного лизиса (T_{50}) эритроцитов девяти здоровых доноров (в % к контролю) в присутствии разных концентраций пропофола

T_{50}	Концентрация пропофола, мкг/мл			
	5	2,5	1,25	0,665
$M \pm m$ (%)	163 \pm 38	141 \pm 22	139 \pm 26	128 \pm 28
Достоверность отличий от контроля p				
p	0,0215*	0,0045	0,0042	0,0329

* - $n = 5$.

Результаты исследования влияния четырех концентраций дексмететомидина, три из которых соответствуют терапевтическому диапазону концентраций препарата в крови (0,85 – 85 нг/мл согласно инструкции по применению), приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что дексмететомидин, несмотря на наличие в его структуре систем сопряженных двойных связей, не оказывал влияния на скорость фотоиндуцированного гемолиза, даже в повышенных концентрациях. Отсутствие «вмешательства» в механизм фотодинамического эффекта выдвигает дексмететомидин на приоритетные позиции как препарат для медикаментозного сопровождения ФДТ.

Результаты исследования влияния пропофола на фотоиндуцированный гемолиз отражены в табл. 2. В клинической практике пропофол применяется в гораздо более высоких концентрациях, чем дексмететомидин (1,0 – 4,0 против 0,2 – 1,4 мкг/кг/ч согласно инструкциям по применению) и поэтому достигает более высоких концентраций в крови. По данным, М. Murphy et al. [12], средние терапевтические концентрации пропофола, оказывающие седативный и наркотический эффект, составляют соответственно 1,91 \pm 0,52 и 3,87 \pm 1,39 мкг/мл. В табл. 2 приведены данные о влиянии терапевтических концентраций пропофола на фотоиндуцированный гемолиз.

Как видно из данных табл. 2, пропофол во всем диапазоне терапевтических концентраций вызывал достоверное увеличение времени 50 %-го лизиса фотосенсибилизированных эритроцитов человека. Это свидетельствует об антиоксидантном действии препарата и согласуется с данными литературы [8, 12 – 14]. Однако антиоксидантный эффект препарата достоверно не зависел от его концентрации в инкубационной смеси. По-видимому, во всем диапазоне терапевтических концентраций пропофол проявлял максимум своего действия. Это можно объяснить тем фактом, что преобладающей активной формой кислорода, опосредующей фотодинамический эффект, является синглетный кислород [7], а пропофол, по данным К. Kobayashi et al. [12], подобно витамину Е, является перехватчиком гидроксильных радикалов.

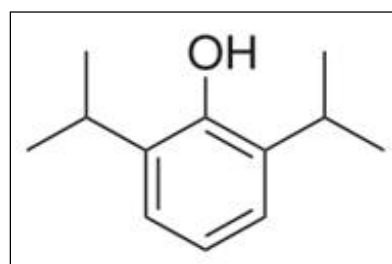


Рис. 2. Формула пропофола

оказывал влияния на T_{50} . Пропрофол в терапевтических концентрациях вызывал достоверное, но не зависимое от дозы препарата увеличение T_{50} , что является свидетельством его антиоксидантного действия. Отсутствие «вмешательства» дексмететомидина в механизм фотодинамического эффекта можно считать преимуществом этого анестетика именно для медикаментозного сопровождения фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, анестетик, фотоиндуцированный гемолиз.

SUMMARY

L. V. Galebskaya, A. L. Akopov, E. B. Miroshnikova, I. L. Soloutsova, M. G. Kovalev, V. Rochanorun

Experimental justification of the dexmedetomidine administration for medical support in a photodynamic therapy

The influence of anesthetics, namely dexmedetomidine (Dexdor®, «Orion Pharma Ltd.») and propofol (Propofol®, «Frese-

nus Kabi Ltd.»), on a photo-induced lysis of human red blood cells was under study in conditions close to the physiological ones (pH 7,4, 37 °C) using radachlorin (Radachlorin® «Radapharma Ltd.») as a photosensitizer. The «red» diode served as a source of light (658 nm). After irradiation (1.15 J/sm²s) the process of haemolysis was monitored by a photometry, and a value T_{50} was measured, that is a period of time from the irradiation ending to the 50 % lysis of red blood cells in an incubation mixture. Dexmedetomidine in all concentrations tested, including the therapeutic range, failed to influence the T_{50} value. Propofol in the therapeutic range of its concentrations caused significant but dose-independent increase of T_{50} that is an evidence of the preparation antioxidant action. The absence of the dexmedetomidine «interference» into the mechanism of a photo dynamic effect can be considered as an advantage of this anesthetic properly for the medical support of a photodynamic therapy.

Key words: photodynamic therapy, anesthetic, photo-induced hemolysis.

© А. О. Карелин, А. В. Бабалян, 2016 г.
УДК 378.961(470.23-2):378.180.6:338.242.004.3

А. О. Карелин, А. В. Бабалян

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬ- НЫХ ТЕЛЕФОНОВ СТУДЕН- ТАМИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова

Кафедра общей гигиены с экологией Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В настоящее время происходит постоянное количественное и качественное изменение такого фактора окружающей среды, как электромагнитное излучение радиочастотного диапазона от мобильных телефонов (ЭМИ РЧД МТ). В связи с этим все большее значение приобретает оценка их распространенности и интенсивности воздействия на различные группы населения. Большая часть опубликованных к настоящему времени работ, выполненных с применением анкетного метода, отражает результаты однократных исследований: изучение влияния МТ на поведение детей [8, 10], изучение воздействия на когнитивные функции взрослых [7, 9] и подростков [6]. В 2009 г. Ю. В. Черненко и О. И. Гуменюк провели исследование влияния рассматриваемого фактора на здоровье 277 школьников в возрасте 11 – 16 лет. По результатам анкетирования установлено, что использование мобильных телефонов оказывает негативное влияние на здоровье их владельцев, предъявляющих жалобы на головные боли, повы-

шенную слабость, утомляемость, раздражительность. Кроме того, для владельцев мобильных телефонов характерны высокий уровень агрессивности, тревожности, враждебности и социального стресса, низкий уровень стрессоустойчивости [4]. В 2011 г. Ю. А. Кувшинов опубликовал результаты своего исследования, в котором было проанкетировано 502 студента. Автор установил высокую частоту предъявления жалоб на головные боли, ухудшение самочувствия и другие субъективные ощущения [2]. Эти исследования различаются по объекту и дизайну, что не позволяет провести корректное сравнение полученных данных и оценить динамику процессов. В 2012 г. опубликованы результаты лонгитудинального исследования Н. И. Хорсева, Ю. Г. Григорьев, Н. В. Горбунова. Обследованы 225 детей в возрасте 5 – 12 лет в период 1999 – 2003 гг. Установлено негативное влияние излучения мобильного телефона на показатели простой слухомоторной реакции, эффективность коррекционно-развивающих занятий с логопедом, на фонематическое восприятие [5]. Кафедрой общей гигиены с экологией ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова с 2002 г. проводилось лонгитудинальное многоэтапное исследование студентов с поперечным дизайном (cross sectional study). Это дало возможность провести сравнение интенсивности воздействия и распространенности изучаемого фактора среди студентов по годам, за период 12 лет с 2002 по 2014 г. При этом анкетирование проводилось в 3 этапа: 2002 – 2003, 2010 – 2012 и 2014 г.

Цель исследования – сравнительная оценка распространенности и интенсивности воздействия мобильных телефонов на студентов за период с 2002 по 2014 г.