

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

LASER MEDICINE



14₍₁₎

2010

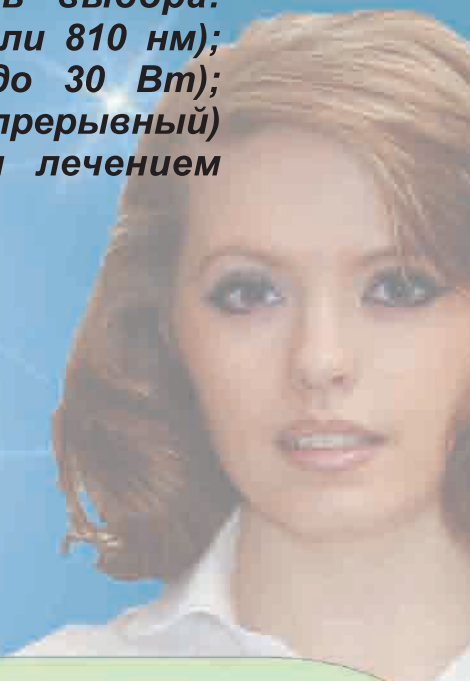
ПОЛУПРОВОДНИКОВЫЕ ПРИБОРЫ

Медицинские лазерные аппараты серии “ЛАТУС” – современные компактные лазеры с широким спектром применения

“Латус” – это возможность выбора:

- необходимой длины волны (661 или 810 нм);
- диапазона мощности (от 0,1 до 30 Вт);
- режима работы (импульсный/непрерывный)

в соответствии с необходимым лечением или профилактикой заболевания



медицинские применения

Область применения	мощность 810 нм					мощность 661 нм	
	3 Вт	6 Вт	8 Вт	15 Вт	30 Вт	0,1–0,4 Вт	0,1–5 Вт
фотодинамическая терапия						●	●
общая, эндоскопическая и торакальная хирургия				●	●		●
дерматология, косметология, сосудистые патологии	●	●	●	●	●		●
оториноларингология			●	●	●		●
гинекология, урология, проктология	●	●	●	●	●		●
онкология	●	●	●	●	●	●	●

ISSN 2071-8004

Научно-практический журнал

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

LASER MEDICINE

Журнал основан в 1997 году

Учредитель:

Федеральное государственное учреждение
«Государственный научный центр лазерной медицины
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию»

Том 14 / Выпуск 1
2010

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

LASER MEDICINE

Основан в 1997 году

Foundation year 1997

*Главный редактор***В.И. Козлов, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ***Заместитель главного редактора***А.В. Гейниц, доктор медицинских наук, профессор****Редколлегия**

В.П. Авдошин	доктор медицинских наук, профессор
А.А. Ачилов	доктор медицинских наук
В.И. Елисеенко	доктор медицинских наук, профессор
О.И. Ефанов	доктор медицинских наук, профессор
А.В. Иванов	доктор физико-математических наук, профессор
М.А. Каплан	доктор медицинских наук, профессор
А.В. Картелишев	доктор медицинских наук, профессор
М.И. Ковалев	доктор медицинских наук, профессор
В.П. Минаев	кандидат технических наук
А.Н. Наседкин	доктор медицинских наук, профессор
И.П. Савинов	доктор медицинских наук, профессор
Е.И. Сидоренко	член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор
П.В. Смольников	доктор медицинских наук
Е.Ф. Странадо	доктор медицинских наук, профессор
Г.И. Цыганова	кандидат медицинских наук, ответственный секретарь

Редсовет

М.М. Асимов	Минск (Беларусь)
И.М. Байбеков	Ташкент (Узбекистан)
И.И. Беришвили	Москва (Россия)
Г.Е. Бриль	Саратов (Россия)
Ю.А. Владимиров	Москва (Россия)
В.А. Волнухин	Москва (Россия)
Н.А. Данилин	Москва (Россия)
В.А. Дербенев	Москва (Россия)
В.А. Дуванский	Москва (Россия)
А.Р. Евстигнеев	Калуга (Россия)
И.Э. Есауленко	Воронеж (Россия)
В.Н. Каменская	Москва (Россия)
Л.Н. Картусова	Москва (Россия)
Т.Й. Кару	Троицк (Россия)
И.Б. Ковш	Москва (Россия)
А.И. Козель	Челябинск (Россия)
А.М. Коробов	Харьков (Украина)
И.Г. Ляндрес	Минск (Беларусь)
А.М. Макела	Хельсинки (Финляндия)
М.М. Мамедов	Баку (Азербайджан)
Н.Н. Петрищев	Санкт-Петербург (Россия)
А.В. Приезжев	Москва (Россия)
С. Рокхинд	Тель-Авив (Израиль)
В.В. Соколов	Москва (Россия)
В.В. Ступак	Новосибирск (Россия)
В.В. Тучин	Саратов (Россия)
Т.А. Федорова	Москва (Россия)

Оформление первой страницы обложки Ф.Л. Суров

Контактные телефоны редакции: 8 (499) 249-36-52, 249-39-05

E-mail: ziganova@yandex.ru, kozlov@med.rudn.ru

121165, г. Москва, ул. Студенческая, д. 40, строение 1

Издание зарегистрировано в Госкомпечати ПИ № 77-9521 от 30 июля 2001 года.

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, специализированную БД «Российский индекс научного цитирования» на платформе Научной электронной библиотеки. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich Periodicals Directory».

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция ВАК – апрель 2008 г., <http://vak.ed.gov.ru>)

Тираж 300 экз. Заказ № . Отпечатано в филиале ОАО «ТОТ» Ржевская типография (г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91)

Содержание

Оригинальные исследования

- Косаев Д.В., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К.**
Мониторинг иммунологических показателей у больных с критической ишемией нижних конечностей при комплексном лечении с применением лазеротерапии
- Ежов В.В., Торчинов А.М., Манькин А.А., Дымковец В.П., Полухова Е.В., Варев Г.А.**
Инфракрасная лазерная терапия как фактор элиминации вируса папилломы человека с поверхности шейки матки
- Бурдули Н.М., Ранюк Л.Г.**
Лазерная рефлексотерапия в комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом
- Никитин А.В., Малюков Д.А., Маринова Л.А.**
Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки НИЛИ в комбинации с хромотерапией
- Пантелеев В.С., Соколов В.П., Мушарапов Д.Р., Габдрахимов С.Р.**
Лечение инфицированного и рецидивного эхинококкоза печени применением углекислотного лазера и фотодитазина
- Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Щамхалов К.С., Сухин Г.М., Шиллов И.П., Маркушев В.М., Кузьмина З.В., Полянская Н.И., Иванов А.В.**
Иттербиевые комплексы порфиринов – перспективные маркеры для люминесцентной диагностики опухолей в ИК-диапазоне
- Руженцова У.Ю.**
Лазерная доплерография как метод ранней диагностики микроциркуляторных нарушений у больных системной склеродермией
- Чудновский В.М., Буланов В.А., Юсупов В.И., Корсков И.В., Косарева О.В., Тимошенко В.С.**
Экспериментальное обоснование лазерного пункционного лечения остеохондроза позвоночника
- Казаков О.В., Бергман Ю.Э., Астахов В.В., Майоров А.П., Чепик В.И.**
Исследование структуры регионарных лимфатических узлов верхней и нижней челюстей и кровотока в десне нижней челюсти при дефекте зубных рядов и лазерной коррекции
- Тарасенко И.В.**
Содержание белков протеолиза в динамике заживления раневого дефекта слизистой оболочки щеки крыс, вызванного лазерным излучением

Практический опыт

- Гнучевский В.В., Ланин В.П., Гнучевская Ю.И.**
Амбулаторная фотодинамическая терапия

Дискуссия

- Москвин С.В.**
Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ)

Информация

- Гейниц А.В., Каменская В.Н., Цыганова Г.И., Алексеева А.А.**
Лазерная медицина в электронных источниках информации: сообщение 3. Всемирная ассоциация лазерной терапии
- Патенты и изобретения по фотодинамической терапии, опубликованные в 2009 году
- Патенты и изобретения по лазерной медицине, опубликованные в 2009 году
- Алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Лазерная медицина» в 2009 году, т. 13 (1–4)
- Правила оформления статей

Contents

Original researches

- Kosayev J.V., Ahmedova L.M., Hajiyeva G.K.**
Monitoring of immunological indexes under combined laser therapy in patients with critical ischemia of lower extremities
- Yezhov V.V., Torchinov A.M., Manikin A.A., Dimkovetz V.P., Polukhova E.V., Varev G.A.**
Infrared laser therapy as a factor of human papilloma virus elimination from the uterine cervix surface
- Burduli N.M., Ranjuk L.G.**
Laser reflexotherapy in the complex treatment of patients with chronic non-calculous cholecystitis
- Nikitin A.V., Malyukov D.A., Marinova L.A.**
Low-level laser therapy and chromotherapy in duodenal ulcers
- Pantelejev W.S., Sokolov W.P., Musharapov D.R., Gabdrachimov S.R.**
Treatment of infected and relapsed echinococcus in the liver using carbon dioxide laser and Photoditazine
- Rumjantseva V.D., Mironov A.F., Shamkhalov K.S., Sukhin G.M., Shilov I.P., Markushev V.M., Kuzmina Z.V., Polyanskaya N.I., Ivanov A.V.**
Ytterbium – porphyrine complexes as promising markers for tumour infra-red luminescence diagnostics
- Ruzhentzova U.Yu.**
Laser Dopplerography as a technique for early diagnostics of microcirculatory disorders in patients with systemic scleroderma
- Chudnovskiy V.M., Bulanov V.A., Yusupov V.I., Korskov I.V., Kosareva O.V., Timoshenko V.S.**
Experimental backgrounding for laser puncture treatment of spinal osteochondrosis
- Kazakov O.V., Bergman J.E., Astashov V.V., Majorov A.P., Chepik V.I.**
Examination of regional lymph node structures in maxillae and mandibulae and examination of blood circulation in mandible gums in rats having defects in the dental row and having laser correction
- Tarassenko I.V.**
Levels of proteolysis proteins in the dynamics of wound healing in buccal rat's mucous after laser scalpel incision

Practical experience

- Gnuchevsky V.V., Lanin V.P., Gnuchevskaya Y.I.**
Photodynamic therapy in out-patient units

Discussion

- Moskvin S.V.**
A thermodynamic model of biological mechanisms under low-level laser irradiation

Information

- Geinitz A.V., Kamenskaya V.N., Tziganova G.I., Alexejeva A.A.**
Laser medicine in electronic information sources: part 3. The World Association for Laser Therapy
- Patents and Inventions in Photodynamic therapy published in 2009
- Patents and Inventions in Laser Medicine published in 2009
- Index of publications in journal «Laser Medicine», vol. 13, 2009
- Instruction for authors

Косаев Д.В.¹, Ахмедова Л.М.², Гаджиева Г.К.²

Мониторинг иммунологических показателей у больных с критической ишемией нижних конечностей при комплексном лечении с применением лазеротерапии

Kosayev J.V., Ahmedova L.M., Hajiyeva G.K.

Monitoring of immunological indexes under combined laser therapy in patients with critical ischemia of lower extremities

¹ НЦХ им. акад. М.А. Топчибашева, ² Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева

Цель: выявить характер воздействия лазерного излучения по данным клеточного, гуморального и неспецифического звена иммунитета на иммунную систему больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей (КИНК). **Материал и методы исследования.** У 32 больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза на фоне сахарного диабета в динамике лечения исследован иммунологический статус (клеточные и гуморальные факторы). У 13 больных проводили традиционное хирургическое и консервативное лечение (первая группа). В до- и послеоперационном периодах комплексного лечения у 19 больных проводили лазеротерапию (вторая группа). Группу сравнения составили 35 практически здоровых лиц. **Результаты.** Клиническое состояние больного и мониторинг иммунных показателей позволяет оценить эффективность лазеротерапии. Включение лазеротерапии в комплекс лечения больных с КИНК воздействует на фагоцитарное звено иммунитета и фенотипические характеристики лимфоцитов. **Ключевые слова:** критическая ишемия конечностей, сахарный диабет, клеточный и гуморальный иммунитет, лазеротерапия.

Purpose. To find out the type of laser light impact at the immune system using data on cellular, humoral and non-specific chains in the immunity of patients with critical ischemia of low extremities (CILE) who also have diabetes mellitus. **Material and methods.** Immunological status (cellular and humoral factors) has been investigated in dynamics in 32 patients with CILE pathology of atherosclerotic genesis and diabetes. 13 patients had traditional surgical and conservative treatment (first group). 19 patients had complex treatment with laser therapy before and after surgery (second group). The control group had 35 practically healthy subjects. **Results.** The clinical picture and immune index monitoring have allowed to evaluate laser therapy effectiveness. Laser therapy in the complex treatment of patients with CILE impacts phagocyte chains in the immunity and phenotypic characteristics in lymphocytes. **Key words:** critical ischemic in extremities, diabetes mellitus, cellular and humoral immunity, laser therapy.

Введение

С 80-х годов XX века появляется поток работ, устанавливающих успешность лазерной терапии при самых различных заболеваниях, одновременно публикуют результаты фундаментальных исследований по изучению механизмов воздействия на организм низкоинтенсивного лазерного излучения [4, 8, 9, 12, 13, 15]. В ряде работ было показано, что воздействие лазерного излучения на кровь сопровождается активацией некоторых факторов иммунитета, о чем свидетельствует возрастание в сыворотке крови содержания JgA, JgM, JgG, а также изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности, нормализация межклеточного взаимоотношения субпопуляции Т-лимфоцитов, повышение функциональной активности В-лимфоцитов, увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов [1, 3, 5, 10, 11]. Также было установлено, что внутривенное облучение крови низкоинтенсивным лазером (ВЛОК) длиной волны 0,63 мкм приводит к снижению признаков иммунодефицитного состояния у больных с гнойно-некротическим осложнением синдрома диабетической стопы, что, вероятно, связано с воздействием на иммунную систему организма [2, 10].

К настоящему времени круг показаний к лазерной терапии в клинической практике определен еще не окончательно, а механизмы, лежащие в основе

ее терапевтических эффектов, остаются до конца неясными, однако накопленные данные свидетельствуют о безусловной перспективности дальнейшего развития экспериментальных и клинических работ в этом направлении.

Цель исследования

Цель исследования состояла в выявлении характера воздействия лазерного излучения на иммунную систему больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) на фоне сахарного диабета по данным клеточного, гуморального и неспецифического звена иммунитета.

Материал и методы

В настоящей работе представлены предварительные данные исследования иммунологического статуса у 32 больных на фоне сахарного диабета в динамике лечения. Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по тяжести основной и сопутствующей патологии. Традиционное хирургическое и консервативное лечение проводили у 13 пациентов (первая группа). Возраст больных в среднем составил $56 \pm 4,2$ года. Вторую группу составили 19 пациентов, при комплексном лечении которых в до- и послеоперационном периодах проводили сеансы лазеротерапии. Возраст больных в среднем составил $62 \pm 5,1$ года. Лазеротерапию проводили методом ВЛОК с помощью аппарата «АЛОК-1» и

«Мустанг-2000». Параметры лазеротерапии: длина волны – 0,63 мкм, мощность излучения в конце кварцевого световода – 5 мВт, экспозиция излучения – 30 мин, курс лечения – 8–10 ежедневных сеансов.

Исследования по оценке системного иммунитета проводили в ЦНИЛ Аз. ГИУВ им. А. Алиева. Для фенотипирования лимфоцитов с помощью люминесцентной микроскопии использовали моноклональные антитела («Сорбент», Россия) к дифференцированным маркерам, меченным FITC. Определяли Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), Т-цитотоксические супрессоры (CD8+), НК (CD56+). Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию В-лимфоцитов (CD19+), концентрации IgG, М, А [14] и циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови [6], и неспецифическую резистентность по уровню фагоцитарной активности нейтрофилов. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

Для оценки нарушений иммунной системы использовали универсальный метод оценки иммунных расстройств, разработанный А.М. Земсковым [7]. Степень иммунных расстройств для этой цели рассчитывали по предложенной формуле:

$$\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1,0 \times 100\%.$$

При получении положительных значений речь идет о степени иммунной стимуляции (СИС), при отрицательных значениях – о степени иммунной недостаточности (СИН). Если полученные значения находятся в интервале 1–33% – это соответствует I степени СИС или СИН. При значениях от 34 до 66% определялась II степень СИС или СИН. Пределы 67–100% соответствовали III степени СИС или СИН. О наиболее серьезных нарушениях иммунитета свидетельствуют иммунные расстройства II–III степени.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Excel. Определяли среднюю арифметическую вариационного ряда (М), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (± m). Достоверность различий параметров определяли, используя параметрические и непараметрические критерии.

Результаты и обсуждение

Сеансы лазеротерапии обеспечивали достоверный клинический эффект у больных, что выражалось в ослаблении болевого синдрома, больные отмечали чувство покалывания или тепла в больной конечности, цианотичность конечности значительно уменьшалась, кроме того, цианоз переставал быть равномерным, а оставался лишь в виде отдельных пятен. У больных, получивших сеансы лазеротерапии в дооперационном периоде, во время операции мы наблюдали кровоточивость во всей раневой поверхности.

В первой клинической группе динамика раневого процесса в большинстве случаев характеризовалась волнообразным течением. При этом длительно текущий раневой процесс характеризовался тенденцией к рецидивированию и генерализации, тем самым усугубляя тяжесть течения основного заболевания, склонность к септическим осложнениям, требующим выполнения повторного хирургического вмешательства, проведения массивной антибиотикотерапии.

Во второй группе клиническая эффективность лазеротерапии характеризовалась стабильностью течения раневого процесса, отсутствием тенденции к рецидивированию и распространению гнойно-некротического и зоны ишемического некроза. Динамика клинических проявлений раневого процесса показала, что в данной группе больных в более ранние сроки купируются явления перифокального воспаления, появляются грануляционные ткани и краевая эпителизация.

Результаты исследований клеточных факторов иммунитета представлены в табл.1. У больных второй группы, в комплексном лечении которых проводили сеансы лазеротерапии, мы отмечали тенденцию к нормализации Т-лимфоцитов (CD3+), CD8+-супрессоров и соотношения CD4/CD8. Отмечалось увеличение процента фагоцитарной активности нейтрофилов. Во второй группе у пациентов до лечения фагоцитоз составил $23,2 \pm 1,5\%$, а после лечения $28,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$), что указывало на увеличение функциональной активности нейтрофилов, возможно, связанной в первую очередь с элиминацией из организма ЦИК.

Согласно данным, представленным в табл. 2, КИНК развивается на фоне активности гуморальных факторов иммунитета. До лечения у пациентов

Таблица 1
Клеточные факторы иммунитета у больных первой и второй группы в динамике лечения (М ± m)

Группы больных	Показатели					
	CD3+,%	CD4+,%	CD8+,%	CD4/CD8	CD56+,%	Фагоцитоз,%
Контрольная группа (n = 35)	66,5 ± 1,4	37,9 ± 0,9	28,3 ± 0,8	1,36 ± 0,04	10,8 ± 0,4	38,4 ± 3,9
Первая группа до лечения (n = 13)	48,1 ± 2,8*	37,6 ± 3,0	18,8 ± 1,7*	2,2 ± 0,3*	16,4 ± 1,4*	26,5 ± 2,9*
Первая группа после лечения (n = 13)	49,2 ± 2,1*	34,3 ± 2,7	17,7 ± 1,5 *	2,1 ± 0,2*	16,3 ± 2,8	27,6 ± 2,5*
Вторая группа до лечения (n = 19)	48,7 ± 2,5*	33,3 ± 1,9*	22,8 ± 1,7*	1,6 ± 0,2	17,8 ± 1,7*	23,2 ± 1,5*
Вторая группа после лечения (n = 19)	52,9 ± 1,9*	31,4 ± 1,8*	26,9 ± 2,2	1,4 ± 0,2	19,0 ± 2,8*	28,7 ± 1,5***

Примечание. * – статистически достоверное отличие относительно практически здоровых; ** – статистически достоверное различие относительно данных до лечения.

первой группы отмечали повышение В-лимфоцитов (CD19+-клеток), JgA и JgM. Во второй группе отмеченные изменения были более выражены ($p < 0,05$). В динамике под влиянием проводимых комплексных мероприятий и лазеротерапии указанные показатели оставались высокими и отличались от показателей у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Мониторирование иммунологических показателей позволяет диагностировать синдром вторичной иммунной недостаточности и выявить его на различных этапах лазеротерапии. Мониторирование иммунограмм также позволяет оценить эффективность предлагаемого комплекса терапии с включением сеансов лазерного воздействия.

Мы провели сравнительный анализ иммунограмм у пациентов первой и второй групп. У всех пациентов, включенных в исследование, была выявлена вторичная иммунная недостаточность. Наиболее характерным для больных с КИНК на фоне сахарного диабета был комбинированный тип иммунных нарушений, который включал одновременное развитие недостаточности клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. У больных первой и второй групп была выявлена иммунная недостаточность I степени по CD3+, CD4+ и фагоцитозу, при которой выраженность иммунологических расстройств находится в интервале до 34%. Мониторирование больных первой группы после лечения выявило снижение CD8+-лимфоцитов, JgA, повышение CD19+ и ЦИК, то есть восстановление указанных параметров не наблюдалось, но происходило снижение CD8+-лимфоцитов-супрессоров, ответственных за развитие аутоиммунных реакций и индекса иммунорегуляции до $2,1 \pm 0,2$.

Мониторирование иммунограмм до и после сеансов лазеротерапии подтверждает ее эффективность. Как видно из табл. 1, после сеансов лазеротерапии происходит снижение соотношения CD4+/CD8+ и незначительное увеличение CD3+-, CD4+- и CD56+-лимфоцитов. Можно полагать, что на фоне уменьшения тимусзависимой популяции Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) увеличивалась популяция РК с фенотипом CD56+, функция и дифференцировка которых не зависима от тимуса, следовательно, возрастает компенсаторная продукция НК.

Изменение показателей гуморального иммунитета носило также положительный характер, что выра-

жалось в снижении количества CD19+ и тенденции к нормализации содержания JgA (табл. 2).

Положительное влияние лазеротерапии на иммунные показатели подтверждается и формулой иммунных расстройств гуморального фактора иммунитета. Сеансы лазеротерапии у больных сопровождались переходом III степени иммунных расстройств во II, по данным CD19+.

Таблица 3
Формулы расстройств иммунной системы у больных с КИНК

Группы больных	Этапы лечения	Иммунологические показатели
Первая	до лечения	CD8+ 2+, CD19+ 2+, CD 56+ 2+, IgA 3+, IgM 3+
	после лечения	CD8+ 2-, CD19+ 3+, CD56+ 2+, IgA 2+, IgM 3+
Вторая	до лечения	CD 19+ 3+, CD56+ 2+, ФАГ 2-, IgG 2+, IgA 3+, IgM 3+
	после лечения	CD 19+ 2+, CD56+ 3+, ФАГ 2-, IgG 2+, IgA 3+, IgM 3+

Предлагаемое мониторирование иммунного статуса позволяет диагностировать вторичную иммунную недостаточность и выявлять степень ее нарушений. При определении измененных показателей иммунитета (с учетом клинической картины) возникает вопрос о назначении сеансов лазеротерапии, воздействующей на иммунный гомеостаз.

С учетом клинического состояния больного и динамики иммунных показателей дальнейшее мониторирование позволяет оценить эффективность и самой лазеротерапии. В случае восстановления иммунных показателей решается вопрос о прекращении лазеротерапии. При сохраняющихся иммунных расстройствах курс лазеротерапии может быть продолжен еще на 2–3 сеанса.

Таким образом, включение сеансов лазеротерапии в комплексное лечение больных с КИНК воздействует на фагоцитарное звено иммунитета и фенотипические характеристики лимфоцитов.

Литература

1. Александрова О.Ю. Клинические и медико-организационные аспекты лазерной иммунокоррекции больных с патологией иммунной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 39 с.
2. Алексеев Н.В., Левенец А.Я., Лоскутов А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние иммуно-

Таблица 2
Гуморальные факторы иммунитета у больных контрольной и основной групп в динамике лечения

Группы больных	Показатели				
	CD19+, %	JgG, г/л	JgA, г/л	JgM, г/л	ЦИК, ед.
Контрольная группа (n = 35)	11,3 ± 0,7	10,5 ± 0,5	1,8 ± 0,3	0,91 ± 0,12	64,3 ± 5,0
Первая группа до лечения (n = 13)	14,7 ± 2,3	9,9 ± 2,01	2,92 ± 0,54	1,56 ± 0,3	57,3 ± 11,1
Первая группа после лечения (n = 13)	21,2 ± 2,1***	9,8 ± 1,8	2,4 ± 0,6	1,9 ± 0,4*	64,2 ± 7,4
Вторая группа до лечения (n = 19)	19,1 ± 2,0*	14,4 ± 1,9*	3,6 ± 0,5*	2,57 ± 0,4*	61,8 ± 10,6
Вторая группа после лечения (n = 19)	18,7 ± 1,5*	15,2 ± 1,7*	3,2 ± 0,4*	2,8 ± 0,4*	70,6 ± 12,6

Примечание. * – статистически достоверное отличие относительно практически здоровых; ** – статистически достоверное различие относительно данных до лечения.

- логической активности больных сахарным диабетом // Мат. Всесоюз. симп. Обнинск, 1991. С. 5–7.
3. Байбеков И.М., Мавлян Ходжаев Р.Ш. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы фагоцитоза // Новые достижения лазерной медицины. М.—СПб., 1993. С. 238–239.
 4. Буйлин В.А., Москвин С.В. Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний. М.: ИПЛЦ «Техника», 2004. 174 с.
 5. Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я., Рудых З.М. Биостимуляционный эффект лазерного облучения крови // Низкоинтенсивные лазеры в эксперименте и клинике. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 1991. С. 48–64.
 6. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело. 1981. № 8. С. 493–495.
 7. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 320 с.
 8. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. М., 2005. 160 с. Книга подготовлена при финансовой поддержке Шварцфарма.
 9. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. М.: ИПЛЦ «Техника», 2003. 256 с.
 10. Селиверстов Д.В., Гаусман Б.Я., Морозова В.И. Неспецифическая реактивность больных сахарным диабетом с гнойно-

некротическими поражениями нижних конечностей и ее коррекция с помощью низкоинтенсивной внутрисосудистой лазерной терапии // Тез. док. Межд. конф. «Перспективные направления лазерной медицины». М.—Одесса, 1992. С. 216–217.

11. Шишко Е.Л., Краценко В.Н. Влияние низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера на фагоцитарную активность лейкоцитов человека // Всесоюз. конф. по применению лазеров в медицине: Тез. докл. М., 1994. С. 100–101.
12. Berki T. et al. Biological effect of low-power helium-neon (He-Ne) laser irradiation // Lasers in Med. Sci. 1988. Vol. 3. P. 35.
13. Bihari I., Mester A. The biostimulative effect of low level laser therapy of long-standing crural ulcer using helium neon laser, helium plus randomized double blind comparative study // Laser Therapy. 1989. Vol. 1 (2). P. 97–98.
14. Manchini G., Vaerman J.P., Carbonera A.O., Heremans J.E. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of protein. Procides of the biological fluids / Ed. N. Peeters. Amsterdam; L. N; G Elsevier. 1965. P. 370–379.
15. Fenyó M. et al. Theoretical and experimental basis of biostimulation by laser irradiation // Optics and Laser Technology. 1984. № 4. P. 209.

Поступила в редакцию 20.05.2009 г.

Для контактов:

E-mail: jvkosayev@mail.ru

УДК 618.14–085.849.19.015.2:615.832

Ежов В.В.¹, Торчинов А.М.², Манькин А.А.³, Дымковец В.П.¹, Полухова Е.В.², Варев Г.А.⁴

Инфракрасная лазерная терапия как фактор элиминации вируса папилломы человека с поверхности шейки матки

Yezhov V.V., Torchinov A.M., Manikin A.A., Dimkovetz V.P., Polukhova E.V., Varev G.A.

Infrared laser therapy as a factor of human papilloma virus elimination from the uterine cervix surface

¹Городская клиническая больница № 52, г. Москва, ²ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», ³ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН, ⁴ООО «Русский инженерный клуб», г. Тула

Целью нашей работы является оценка феномена элиминации папилломавирусной инфекции (ПВИ) 16-го и 18-го типов с поверхности шейки матки для вторичной профилактики возникновения цервикального рака. На метод лечения получен патент на изобретение Российской Федерации. Нами на базе отделения гинекологии Городской клинической больницы № 52 г. Москвы проведено изучение инфракрасной лазерной терапии шейки матки у вирусинфицированных больных с дорактовой патологией шейки матки. Для создания эффекта элиминации ПВИ мы использовали отечественный диодный лазер длиной волны 1,06 мкм и мощностью излучения 10 Вт с коллимирующей насадкой и активированным углем с расстояния 10–12 см от обрабатываемой поверхности. В результате проведенных исследований мы выявили большой процент элиминации онкогенного вируса 16-го и 18-го типов как в ближайшее время после лечения, так и отдаленной перспективе – 6–8 мес. **Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, патология шейки матки, инфракрасная терапия.

Purpose. To evaluate the phenomenon of elimination of papillomaviral infection (PVI) (types 16 and 18) from the uterine cervix surface as a secondary prophylactics of cervical cancer. This therapeutic technique has been patented in Russian Federation. **Material and methods.** Since 2007 we have been studying the effectiveness of infrared laser therapy in infected patients with precancerous uterine cervix pathology. To have this elimination effect we used a Russian-made diode laser with wavelength 1,06 μm, power 10 W, with a collimating tip and activated coal at the distance of 10–12 cm from the treated surface. **Results.** The results obtained have shown a large percent of eliminated oncogenic viruses of types 16 and 18 both in immediate and long-term follow-up periods (6–8 months). Currently, we continue our work together with our colleagues from other medical institutions. **Key words:** papillomaviral infection, uterine cervix pathology, infrared therapy.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из самых актуальных проблем гинекологии. Заболеваемость неуклонно растет. По данным некоторых авторов, она составляет приблизительно 30% от всех гинекологических заболеваний. Кроме того, контингент заболевших женщин молодеет и практически не зависит от наличия родов в анамнезе.

Ежегодно в мире регистрируется около 500 тысяч случаев заболевания и 270 тысяч смертей. Многими авторами доказана связь возникновения РШМ с наличием у больных папилломавирусной инфекции (ПВИ) высокого онкогенного риска, к которым относятся типы – 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 66, 68 и др. Наиболее часто встречающийся вид плоскоклеточного рака ассоциирован с серотипами

16 и 18. Мишенью для онкогенного воздействия ПВИ являются зоны трансформации, метаплазии и резервные клетки, то есть стык цилиндрического и многослойного плоского эпителия. Эти зоны находятся в процессе постоянной и многократной митотической активности, что и способствует развитию ассоциированных с ПВИ предраковых и раковых изменений.

Главным средством борьбы с возникновением РШМ является комплексная профилактика, которую условно разделяют на три этапа. Первичная профилактика включает вакцинацию вирусоподобной вакциной для создания иммунитета к ПВИ. Вторичная профилактика РШМ предполагает выявление и лечение больных с доракковой патологией шейки матки. Третичная профилактика – комбинированное и комплексное лечение начальных стадий РШМ.

Методы лечения патологии шейки матки, ассоциированной с ПВИ, также условно разделяют на контактные (деструктивные) и общие. К первой группе относят лазерную абляцию, криодеструкцию, радиохирургическую конизацию, фотодинамическую терапию и хирургическое лечение. Ко второй группе относят медикаментозные препараты, сдерживающие размножение ПВИ и защищающие организм от вирусного влияния.

Каждый из методов лечения патологии шейки матки имеет свои преимущества и недостатки. Необходимость решения данной проблемы требует консолидации имеющихся знаний и поиска новых методов адекватной терапии, а также возможных комбинаций имеющихся способов лечения, используя накопленный за многие годы опыт.

В последнее время активно изучается применение полупроводниковых лазерных аппаратов, в частности, при проведении фотодинамической терапии патологии шейки матки с использованием современных фотосенсибилизаторов. Основным параметром проведения этого способа лечения является длина волны лазерного излучения.

Материал и методы лечения

С 2007 года нами на базе кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медикостоматологического университета в гинекологическом отделении ГKB № 52 г. Москвы проводится лечение доракковой патологии шейки матки (небольших размеров). Для этого нами используется диодный инфракрасный лазерный аппарат «Лазермед 1–10» длиной волны излучения 1060 нм с применением углеродного красителя – активированного угля, далее УК. Метод получил название – контактная инфракрасная лазерная терапия (КИЛТ). В ранних публикациях мы приводили данные о биофизических особенностях изучаемого метода. На наш способ лечения выдан государственный патент Российской Федерации № 2330630 от 10.08.2008 г.

Особенностью аппарата «Лазермед 1–10» (ЛМ), выпускаемого ООО «Русский инженерный клуб»,

г. Тула, является возможность работы как с гибким световодом диаметром 600 мкм (контактно), так и с фокусирующей коллимированной насадкой – на некотором расстоянии. При работе с коллимированной насадкой лазерный луч образует пятно, диаметр которого прямо пропорционален расстоянию до обрабатываемой поверхности.

Принципиальным моментом нашего метода является сочетание легкого деструктивного с дополнительным терапевтическим эффектом.

Плотность энергии, воздействующей на биоткань, можно менять за счет изменения параметров излучения и дистанции до обрабатываемого объекта.

При использовании специальной насадки со встроенной коллимированной линзой пучок не сразу расфокусируется, и на расстоянии 10–12 см диаметр пятна составляет приблизительно 0,5 см. Соответственно, плотность мощности на этом расстоянии составит при максимальной выходной мощности 10 Вт – 50 Вт/см². Эта дистанция соответствует глубине влагалища до шейки матки и позволяет обрабатывать ее поверхность, не используя гибкий световод.

В связи с высоким коэффициентом отражения используемого лазерного излучения от поверхности биоткани перед лечением на поверхность экзоцервикса наносился активированный уголь. Спектральная характеристика коэффициента поглощения этого материала свидетельствует об улавливании УК всего диапазона излучения.

При воздействии лазерного излучения на мелкозернистую структуру УК происходит быстрое поглощение квантовой энергии с выделением большого количества теплоты в поверхностном слое биоткани, что усиливает деструктивный эффект лазерного излучения аппарата «Лазермед 1–10». Вместе с тем излучение с длиной волны 1,06 мкм обладает и терапевтическим действием за счет большой глубины проникновения этого излучения в ткани организма и составляет 20–60 мм, в зависимости от характера биоткани. В результате полного сгорания УК открывается поверхность для возможной повторной обработки. Глубина однократной 5-минутной КИЛТ на шейке матки составляет приблизительно 1,5 см.

Результаты исследования

Нами обследовано и пролечено методом КИЛТ 84 пациентки с патологией шейки матки, инфицированные ПВИ (16-й и 18-й серотипы). Возраст женщин колебался от 19 до 62 лет. Средний возраст составил $29,3 \pm 0,03$ года. Патология была представлена небольшой эктопией с признаками хронического воспаления (27 больных), эктропионом без выраженной деформации (30 больных), лейкоплакией (22 женщины) и дисплазией 1–2-й степени (5 пациенток).

Всем женщинам проводили стандартное обследование, включающее расширенную кольпоскопию,

полное бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищных мазков, ДНК полимеразную цепную реакцию скрытой инфекции, цитологическое и гистологическое исследования. При наличии патогенной микрофлоры проводили соответствующую комплексную медикаментозную терапию. Исследования проводили до лечения, через 4–6 нед. и 6–8 мес. после лечения. К лечению методом КИЛТ допускали пациенток только с ПВИ, чаще всего 16-го и 18-го серотипов.

В настоящей работе мы рассматриваем только некоторые аспекты воздействия КИЛТ на патологию шейки матки, в частности, оценку элиминации вируса папилломы человека 16-го и 18-го серотипов с шейки матки после следующей менструации и отдаленные результаты через 6–8 мес.

1. До начала лечения у 84 женщин обнаружен 16-й или 18-й серотип ПВИ. Из них у 48 больных выявлено наличие только 16-го серотипа, а у 18 женщин – 18-го серотипа, причем еще у 18 пациенток отмечено наличие 16-го и 18-го серотипов ПВИ одновременно (рис. 1).

Через 1–1,5 мес. после лечения отмечены следующие показатели:

- у 53 больных 16-й серотип ПВИ не был обнаружен, что составляет $80,02 \pm 0,02\%$ ($p < 0,04$) от исходного числа (66 женщин);
- 18-й серотип не был выявлен у 21 из 36 пациенток – $57,3 \pm 0,02\%$, $p < 0,05$ (рис. 2).

2. Спустя 6–8 мес. была проведена аналогичная оценка отдаленных результатов лечения у тех же больных (рис. 3). Исследования показали, что 16-й серотип ПВИ обнаружен у 8 ($5,2 \pm 0,04\%$), $p < 0,03$; 18-й серотип – у 10 ($41,7 \pm 0,03\%$) ($p < 0,04$) пациенток соответственно. При оценке отдаленных результатов через 6–8 мес. тенденция эффекта элиминации вирусов оказалась еще более выраженной.

Заключение

Таким образом, проведение сеансов инфракрасной терапии обуславливает явную тенденцию к исчезновению ПВИ 16-го и 18-го типа как через 1–1,5 мес. после КИЛТ, так и в отдаленном периоде.

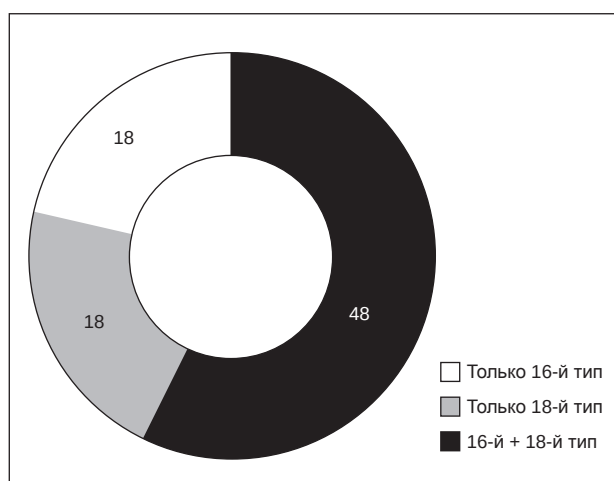


Рис. 1. Количество больных с ПВИ 16-го и 18-го типа до лечения

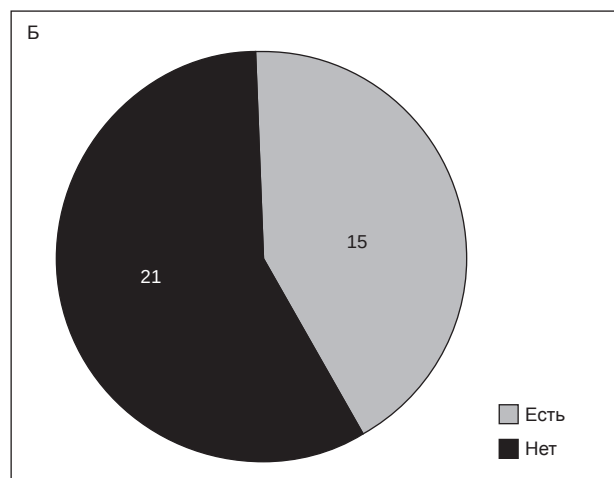
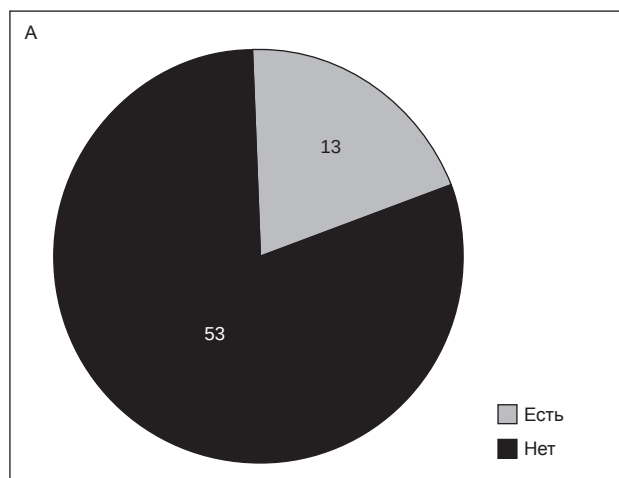


Рис. 2. А – количество больных с ПВИ 16-го типа после лечения; Б – количество больных с ПВИ 18-го типа после лечения

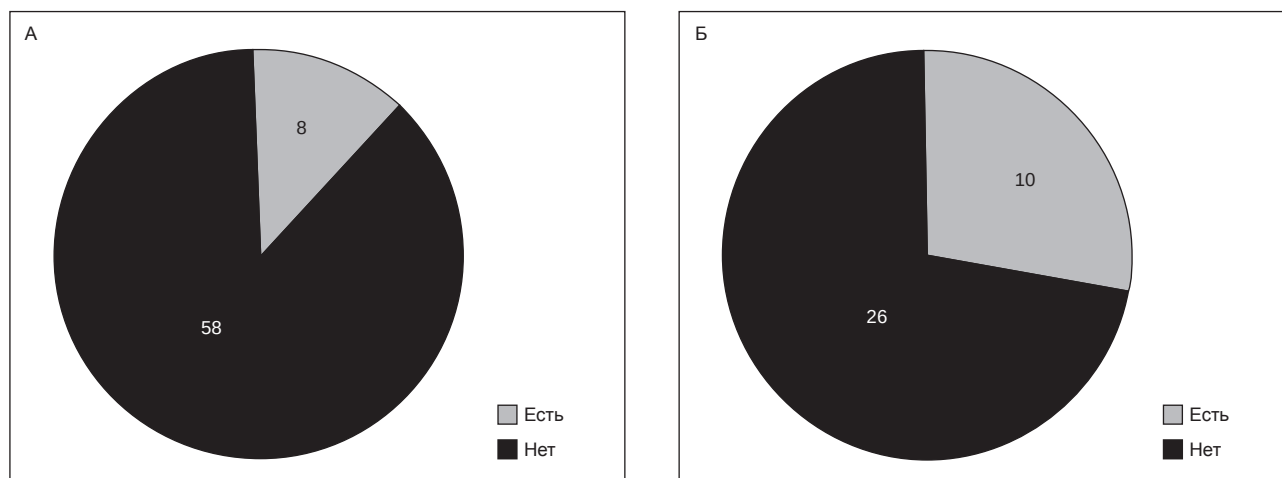


Рис. 3. А – количество больных с ПВИ 16-го типа через 6–8 мес. после лечения; Б – количество больных с ПВИ 18-го типа после лечения

Выявленный эффект элиминации вируса папилломы человека 16-го и 18-го серотипа, по нашему мнению, является важной находкой в плане возможной профилактики возникновения РШМ. В связи с этим мы продолжаем работу совместно с НИИ вирусологии имени Д.И. Ивановского РАМН. Планируется подключение к работе сотрудников Научного центра лазерных материалов и технологий Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН, а также ГНИЦ лазерной медицины.

Литература

1. Ежов В.В., Торчинов А.М., Дымковец В.П. Некоторые биофизические аспекты контактной ИК-лазерной терапии шейки матки // 16-я науч.-практ. конф. «Методы гемафереза и квантовая терапия в клинической медицине». М., 2008. С. 134.
2. Ежов В.В., Торчинов А.М., Гейниц А.В., Фириченко В.И., Салиев А.А. Некоторые биофизические аспекты контактной ИК-лазерной терапии шейки матки // Лазер. мед. 2008. Т. 12. Вып. 3. С. 15–17.
3. Ежов В.В., Торчинов А.М., Маныкин А.А., Дымковец В.П., Антохин В.М. Элиминация вируса папилломы человека с поверхности шейки матки после контактной ИК-лазерной терапии // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2009. Т. 8. Вып. 3. С. 42.
4. Ковалёв М.И. Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии. М.: ТОО «Фирма Техника», 2000. С. 168.
5. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Папилломавирусное и репродуктивное здоровье женщин // Науч.-практ. конф. «Па-

пилломавирусная инфекция шейки матки: диагностика и профилактика – современный взгляд на проблему». М., 2005. С. 5.

6. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Рук. для врачей. М.: «МЕДпресс-информ», 2007. С. 6–15.
7. Курцер М.А. Скрининг предраковых заболеваний и рака шейки матки в практическом здравоохранении г. Москвы // Науч.-практ. конф. «Папилломавирусная инфекция шейки матки: диагностика и профилактика – современный взгляд на проблему». М., 2005. С. 8–10.
8. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: «МЕД-пресс», 2005. С. 7–65.
9. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // Русск. мед. журнал. 2009. Т. 17. Вып. 1. С. 16–19.
10. Сергеева С.Л., Стародубова Т.И. Папилломавирусная инфекция высокого риска у женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки // Конгресс «Практ. гинекол.: от новых возможностей к новой стратегии». М.–Курск, 2006. С. 162.
11. Хашиукова А.З., Торчинов А.М., Рехвиашвили С.Л., Ежов В.В. Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Межд. науч.-практ. конф. «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М., 2004. С. 152.
12. Торчинов А.М., Гейниц А.В., Ежов В.В., Варев Г.А. Контактная ИК-лазерная терапия шейки матки // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2008. Т. 7. Вып. 3. С. 40–42.

Поступила в редакцию 01.07.2009 г.

Для контактов:
8-903-165-90-77

Бурдули Н.М., Ранюк Л.Г.

Лазерная рефлексотерапия в комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом

Burduli N.M., Ranjuk L.G.

Laser reflexotherapy in the complex treatment of patients with chronic non-calculous cholecystitis

Кафедра терапии факультета последипломного образования
ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию», РСО-Алания, г. Владикавказ

Цель исследования: изучить влияние лазерной рефлексотерапии в комплексном лечении хронического бескаменного холецистита на показатели двигательной активности желчного пузыря, физические свойства желчи и динамику клинических симптомов заболевания. *Материал и методы.* 73 больных хроническим бескаменным холециститом были разделены на 2 группы: контрольную – 35 пациентов, которые получали только стандартную медикаментозную терапию, и основную – 38 человек, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии проводили курс лазеро-рефлексотерапии как часть комплексного лечения. *Результаты.* Облучение лазерным излучением точек акупунктуры оказало положительное терапевтическое действие, проявляющееся в скорейшем стихании клинических симптомов, нормализации моторной функции желчного пузыря и физических свойств желчи. *Ключевые слова:* хронический бескаменный холецистит, лазерная рефлексотерапия, моторная функция желчного пузыря.

Purpose. To study effects of laserpuncture in the combined treatment of chronic non-calculous cholecystitis at gallbladder motor function, bile physical characteristics and clinical symptoms. 173 patients with chronic non-calculous cholecystitis were divided into two groups: 35 patients (control group) received only standard therapy; 38 patients (study group) received a course of laserpuncture as a part of the combined treatment. *Results.* Laser light while irradiating acupuncture points induces positive therapeutic effects, such as: less duration of clinical symptoms, better correction of gallbladder motor function and bile physical characteristics. *Conclusion.* Laserpuncture is an effective technique for treating non-calculous cholecystitis. It can be included into combined therapeutic schemes. *Key words:* chronic non-calculous cholecystitis, laser reflexotherapy, gallbladder motor function.

Введение

Высокий уровень цивилизации не только не избавил население от патологии желчевыводящих путей, но и обусловил еще более высокий рост числа хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Удельный вес заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей среди заболеваний органов пищеварения в настоящее время достигает 36,1–38,7% [1, 3, 4]. К сожалению, современный врач, да и сам пациент, весьма нередко делает «упор» на медикаментозное лечение, недооценивая лечебного влияния физических факторов воздействия на организм. Одним из таких методов воздействия является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [2, 5, 6, 9, 10, 12–17].

НИЛИ с терапевтическим параметрами не вызывает у больного субъективных ощущений при воздействии на кожу, не осознается как воздействие, однако изменения в тканях, вызванные им, приводят к активации различных рецепторных структур. Точки акупунктуры высокочувствительны к различным внешним воздействиям, в частности, и к лазерному излучению. Фило- и онтогенетически сложившиеся взаимоотношения наружных покровов тела человека с внутренними органами, законы рефлекторного взаимодействия соматической и висцеральной эфферентации в мозге на различных уровнях обуславливают широкий спектр вегетативных реакций организма на фотобиоактивацию точек акупунктуры. В зоне точки акупунктуры, представляющей собой сложный мор-

фологический субстрат с его рецепторными и функциональными особенностями, раздражения, воспринимаемые извне, преобразуются в нервное возбуждение, передаваемое в ЦНС. Точечное воздействие, малая интенсивность раздражения, неинвазивность, асептичность, комфортность, возможность точного дозирования воздействия на точку акупунктуры выгодно отличают лазерную рефлексотерапию от других методов лечения [7, 8].

Цель исследования

В связи с этим целью нашего исследования было изучение влияния лазерной рефлексотерапии на показатели двигательной активности желчного пузыря (ЖП), физические свойства желчи и динамику клинического симптомокомплекса при обострении хронического бескаменного холецистита (ХБХ) для улучшения результатов проводимой медикаментозной терапии.

Материал и методы

В исследование вошли 73 больных ХБХ в возрасте 20–68 лет, среди которых 57 пациентов женского пола (78%) и 16 – мужского (22%). Диагностику ХБХ базировали в соответствии с классификацией, предложенной В.А. Галкиным (1986). Больных, имевших тяжелую сопутствующую патологию, из исследования исключали.

Все больные были разделены на две группы: основную (38 человек) и контрольную (35 человек).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести клинического состояния. Больным основной группы назначали лазерную рефлексотерапию, которую проводили в комплексе с традиционной медикаментозной терапией. Больным контрольной группы назначали только традиционную медикаментозную терапию, включавшую в себя, в зависимости от типа дискинезии желчного пузыря, спазмолитики, анальгетики, желчегонные препараты, а при наличии микрофлоры в посеве желчи – антибиотики широкого спектра действия. Всем больным проводили исследование моторной функции желчного пузыря с помощью хроматического дуоденального зондирования, УЗИ с желчегонной пробой.

Лазерную рефлексотерапию осуществляли с помощью аппарата «Мустанг» (НПО «Техника», Россия) длиной волны 1,3 мкм, мощностью излучения 1 мВт при модуляции частотой 2,4 Гц с использованием насадки А-3 ежедневно, контактно, транскутанно, на протяжении 10 дней на следующие акупунктурные точки: G14, E36, E25 (симметрично); чередуя через день с MC6 и RP6 (симметрично); а на точки V19, F14 (симметрично), VC12, VB24 – каждый день, экспозиция на одну точку 15 с.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа MICROSOFT EXCEL. Мы рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (М), ошибку средней (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовали t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных больных для объективного сравнительного анализа эффективности лечения оценивали тяжесть клинического состояния до и после лечения как суммарный балл выраженности следующих клинических параметров: частота обострений в год, продолжительность клинических признаков обострения, интенсивность болевого, диспепсического, холестатического, интоксикационного синдромов и наличие осложнений. Данные по сравнительной характеристике тяжести клинического

состояния в процессе лечения у больных основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, исходно, до лечения, больные контрольной и основной групп были сопоставимы по тяжести течения заболевания. Однако сопоставление этих показателей после лечения пациентов выявило совершенно другую картину. После лечения в обеих группах не было выявлено больных, имевших суммарный балл тяжести в 10–9 баллов. Среди больных контрольной группы после лечения у 5,7% из них тяжесть состояния соответствовала 8–7 баллам, и, как показывают данные табл. 1, количество больных с таким показателем в этой группе снизилось на 25,7% (31,4% до лечения и 5,7% после лечения), тогда как в основной группе подобные больные составляли лишь 2,6%, т. е. этот показатель соответственно снизился на 29% (31,6% до лечения и 2,6% после лечения). Суммируя данные представленного анализа клинических данных, можно заключить, что комплексное лечение больных хроническим бескаменным холециститом в фазе обострения оказывается более эффективным.

Изучение моторной функции желчного пузыря проводили на основе анализа времени желчеотделения, скорости выделения и объема пузырной желчи. С учетом указанных показателей в группе обследованных были выявлены два типа нарушения моторной функции желчного пузыря (ЖП) – гипо- и гиперкинетический. При этом у пациентов сравниваемых групп достоверно чаще мы регистрировали гипокINETический тип нарушения моторной функции ЖП, который был выявлен у 60 больных (82%), в то время как гиперкинетический был отмечен лишь у 16 больных (22%). Динамика изменения двигательной активности ЖП в процессе лечения, по данным хроматического дуоденального зондирования, представлена в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что у больных контрольной группы после проведенного курса лечения ни один из показателей, характеризующих двигательную активность ЖП, достоверно не изменился у больных как с гипокINETическим, так и гиперкинетическим типом нарушения моторной функции ЖП. Совершенно иную динамику показателей моторной функции ЖП мы отмечали среди больных, которым наряду с традиционной проводили лазерную рефлексотерапию.

Таблица 1

Динамика тяжести клинического течения у больных ХБХ

Тяжесть течения заболевания	Сроки исследования	Контр. группа (35 чел.)	Основн. группа (38 чел.)
10–9 баллов	до лечения	24 чел. (68,6%)	26 чел. (68,4%)
	после лечения	–	–
8–7 баллов	до лечения	11 чел. (31,4%)	12 чел. (31,6%)
	после лечения	2 чел. (5,7%)	1 чел. (2,6%)
6–5 баллов	до лечения	–	–
	после лечения	5 чел. (14,3%)	3 чел. (7,9%)
4–3 балла	до лечения	–	–
	после лечения	28 чел. (80,0%)	34 чел. (89,5%)

Среди больных основной группы в динамике лечения мы фиксировали достоверную нормализацию всех изучаемых показателей двигательной активности желчного пузыря (у больных как с гипокинетическим, так и гиперкинетическим типом нарушения). Так, по данным табл. 2, у больных с исходно гипокинетическим типом показатели времени II фазы желчеотделения, скорости выделения пузырной желчи и объема пузырной желчи составили до и после лечения соответственно: $59 \pm 1,6$ мин и $40 \pm 0,9$ мин ($p < 0,05$); $10,2 \pm 1,2$ мл и $15,6 \pm 1,4$ мл ($p < 0,05$); $108,1 \pm 6,9$ мл и $75,2 \pm 9,8$ мл ($p < 0,05$), а в группе больных с исходно гиперкинетическим типом моторной функции ЖП эти показатели в динамике составили соответственно: $11 \pm 1,4$ мин и $18 \pm 1,2$ мин ($p < 0,05$); $25,3 \pm 0,6$ мл и $20,5 \pm 0,9$ мл ($p < 0,05$); $52,3 \pm 5,3$ мл и $69,5 \pm 6,1$ мл ($p < 0,05$).

Анализ данных табл. 2 также свидетельствует о том, что достоверную разницу наблюдали у больных основной группы не только при сравнении показателей до и после лечения внутри группы, но и при их сравнении с показателями, выявленными после лечения у пациентов контрольной группы. Так, эти же показатели в контрольной группе и в основной группе после лечения составили соответственно: $58 \pm 1,2$ мин и $40 \pm 0,9$ мин ($p < 0,05$); $10,2 \pm 0,6$ мл и $15,6 \pm 1,4$ мл ($p < 0,05$); $90,6 \pm 5,6$ мл и $75,2 \pm 9,8$ мл ($p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что лазерная рефлексотерапия способствует нормализации моторики желчного пузыря независимо от исходного типа ее нарушения.

Известно, что нарушения моторной функции желчного пузыря приводят к застою желчи и изменению ее свойств (дисхолии), а нарушения защитных функций слизистой оболочки стенки желчного пузыря способствуют возникновению воспаления желчного пузыря. В связи с этим мы изучали микроскопические и бактериологические свойства пузырной желчи до и после проведенного курса лечения. Микроскопию желчи проводили немедленно при получении материала. При микроскопическом исследовании пузырной желчи мы выявили в ней наличие лейкоцитов у 100% больных, цилиндрического эпителия в хлопьях слизи у 100% больных, а присутствие кристаллоидов холестерина и билирубината кальция у 88,6% обследованных.

При изучении физических свойств пузырной желчи изначально до лечения был обнаружен достоверный сдвиг pH в кислую сторону и достоверное увеличение ее вязкости у пациентов обеих групп в сравнении с показателями здоровых добровольцев (табл. 3). После проведенного лечения изменения физических свойств желчи носили однонаправленный характер, однако имели разную степень выраженности у пациентов основной и контрольной групп (табл. 3). Так, у больных контрольной группы, на фоне традиционной медикаментозной терапии, pH желчи изменялась недостоверно, что, возможно, свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса на фоне традиционной медикаментозной терапии. У больных, которым проводили сеансы лазеропунктуры, изменения pH желчи были досто-

Таблица 2
Изменение функции желчного пузыря у больных ХБХ по данным хроматического дуоденального зондирования до и после лечения

Изучаемые показатели	Группа	Сроки обследования	Тип дискинезии желчного пузыря	
			гипокинетический	гиперкинетический
Время II фазы желчеотделения	контрольная	до лечения	$59 \pm 1,5$ мин	$11 \pm 1,2$ мин
		после лечения	$58 \pm 1,2$ мин	$12 \pm 1,1$ мин
	основная	до лечения	$59 \pm 1,6$ мин	$11 \pm 1,4$ мин
		после лечения	$40 \pm 0,9$ мин* **	$18 \pm 1,2$ мин* **
Скорость выделения пузырной желчи (мл за 5 мин)	контрольная	до лечения	$9,3 \pm 0,3$ мл	$26,5 \pm 0,5$ мл
		после лечения	$10,2 \pm 0,6$ мл	$25,4 \pm 0,7$ мл
	основная	до лечения	$10,2 \pm 1,2$ мл	$25,3 \pm 0,6$ мл
		после лечения	$15,6 \pm 1,4$ мл* **	$20,5 \pm 0,9$ мл* **
Объем пузырной желчи	контрольная	до лечения	$100,5 \pm 5,0$ мл	$50,8 \pm 4,2$ мл
		после лечения	$90,6 \pm 5,6$ мл	$52,6 \pm 3,8$ мл
	основная	до лечения	$108,1 \pm 6,9$ мл	$52,3 \pm 5,3$ мл
		после лечения	$75,2 \pm 9,8$ мл* **	$69,5 \pm 6,1$ мл* **

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей после лечения с контрольной группой.

Таблица 3
Динамика физических свойств пузырной желчи у больных ХБХ на фоне лечения

Показатель	Гр. здоровых добровольцев (20 чел.)	Сроки исследования	Контр. группа (35 чел.)	Основн. группа (38 чел.)
pH желчи	$7,2 \pm 0,42$	до лечения	$4,6 \pm 0,41^*$	$4,9 \pm 0,38^*$
		после лечения	$6,0 \pm 0,86$	$7,0 \pm 0,56^{**}$
Вязкость желчи	$71 \pm 3,8$	до лечения	$51 \pm 5,6^*$	$48 \pm 6,7^*$
		после лечения	$70 \pm 4,7^{**}$	$71 \pm 4,3^{**}$

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей до лечения и здоровых; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Таблица 4

Динамика показателей УЗИ с желчегонной пробой у больных ХБХ

Изучаемые показатели	Сроки обследования	Группа		
		здоровые добровольцы	контр. группа (35 чел.)	основн. группа (38 чел.)
Толщина стенок желчного пузыря, мм	до лечения	$1,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,2^*$
	после лечения		$3,2 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2^{***} \quad ***$
Исходный объем желчного пузыря, мл ³	до лечения	$35,5 \pm 3,6$	$38,3 \pm 2,3$	$38,5 \pm 1,6$
	после лечения		$37,9 \pm 2,1$	$37,4 \pm 1,4$
Объем ЖП в конце желчегон. пробы, мл ³	до лечения	$14,6 \pm 1,4$	$19,1 \pm 1,5^*$	$20,6 \pm 1,8^*$
	после лечения		$16,9 \pm 1,7$	$12,5 \pm 1,4^{***} \quad ***$

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой здоровых; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей внутри группы до и после лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении показателей после лечения в контрольной и основной группе.

верны, и ее значения составили соответственно $4,9 \pm 0,38$ и $7,0 \pm 0,56$ ($p < 0,05$). Вязкость желчи* после лечения практически нормализовалась, отражением чего служит достоверное нарастание этого показателя у пациентов двух групп, в контрольной группе до $70 \pm 4,7$, в основной – до $71 \pm 4,3$.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что традиционная медикаментозная терапия способна оказать влияние на физические свойства желчи, но она оказывается не достаточной для обеспечения полной нормализации таких показателей, как pH и вязкость желчи, что в сочетании с нарушениями двигательной активности ЖП может стать причиной рецидива заболевания. В то же время в отличие от результатов контрольной группы проведение комплексного лечения на основе дополнения фармакотерапии сеансами лазерной рефлексотерапии способствует нормализации и физических свойств желчи.

Динамика изменения показателей, изучаемых при УЗИ с желчегонной пробой в процессе лечения, представлена в табл. 4. У всех обследованных нами больных толщина стенки желчного пузыря изначально до лечения была достоверно выше, чем у здоровых добровольцев. В процессе лечения нами отмечено уменьшение толщины стенки желчного пузыря у пациентов как контрольной, так и основной групп. Однако уменьшение толщины стенки ЖП после лечения в контрольной группе не носило достоверного характера, в то время как в основной группе уменьшение толщины стенок желчного пузыря было достоверным как при сравнении до и после лечения – $3,3 \pm 0,2$ мм и $2,6 \pm 0,2$ мм внутри группы ($p < 0,05$), так и при сравнении с контрольной группой (в контрольной группе после лечения $3,2 \pm 0,2$ мм, в основной – $2,6 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$)). Эти данные позволяют нам считать, что включение в комплекс лечебных мероприятий сеансов лазерного излучения способствует снижению толщины стенок желчного пузыря, и в первую очередь за счет устранения воспалительной инфильтрации и отека, тогда как традиционная медикаментозная терапия не приводит к достоверному уменьшению толщины

стенок. Отсутствие уменьшения толщины стенок может свидетельствовать о незавершенности на фоне традиционной медикаментозной терапии воспалительной инфильтрации, что также может быть одной из причин частых рецидивов заболевания.

Данные табл. 4 также свидетельствуют о том, что объем желчного пузыря в конце желчегонной пробы изначально, до лечения, был достоверно повышен у пациентов всех обследуемых групп в сравнении с группой здоровых добровольцев. После проведенного лечения только у больных, получавших лазерную рефлексотерапию, было обнаружено достоверное уменьшение объема желчного пузыря как при сравнении показателей внутри группы (с $20,6 \pm 1,8$ мл³ до $12,5 \pm 1,4$ мл³ ($p < 0,05$)), так и при сравнении показателей после лечения с контрольной группой – $16,9 \pm 1,7$ мл³ и $12,5 \pm 1,4$ мл³ соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, проведение желчегонной пробы под эхографическим контролем является весьма информативным способом, позволяющим изучать характеристики изменений функции ЖП при обострении ХБХ. Полученные при этом данные свидетельствуют о противовоспалительном и нормализующем эффекте лазерной рефлексотерапии на моторику ЖП и о необходимости ее включения в комплексное лечение обострений ХБХ.

Заключение

Сеансы лазерной рефлексотерапии на фоне фармакотерапии способствуют скорейшему стиханию симптомов ХБХ, оказывают нормализующее и корригирующее действие на моторную функцию желчного пузыря, физические свойства желчи, способствуют уменьшению толщины стенки желчного пузыря и могут рассматриваться как способ повышения качества лечения больных хроническим бескаменным холециститом.

Литература

1. Бурков С. Хронический холецистит у пожилых. Особенности клинического течения и лечения // Врач. 1997. Вып. 5. С. 10–11.
2. Клебанов Г.И., Крейнина М.В., Полтанов Е.А. и др. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного

* Вязкость желчи определяли капиллярным вискозиметром методом сравнения вязкости желчи с вязкостью дистиллированной воды. Полученный результат характеризует вязкость желчи в относительных единицах.

- инфракрасного излучения // Бюлл. exper. биол. и мед. 2001. Вып. 3. С. 286–289.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1990. 276 с.
 4. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1994. 235 с.
 5. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.: Медицина, 2006. 142 с.
 6. Корочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Росс. мед. журн. 1997. Вып. 5. С. 4–10.
 7. Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением АЛТ «Мустанг». М.: Аспект Пресс, 1995. 129 с.
 8. Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г., Марков И.И. Основы лазерной физио- и рефлексотерапии. Самара–Киев: Изд-во «Здоров'я», 1993. 205 с.
 9. Корочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Росс. мед. журн. 1997. Вып. 5. С. 4–10.
 10. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.: НПЛЦ «Техника», 2003. 430 с.
 11. Марсагшвили Л.А. Клиническая эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии // Лазерн. мед. 2004. Вып. 4. С. 45–49.
 12. Полунина Т.Е. Биологические и клинические основы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в терапии // Лечащий врач. 2002. Вып. 1–2. С. 20.
 13. Раппорт С.И., Расулов М.И., Лаптева О.Н. Лазеротерапия и ее применение в гастроэнтерологии // Клин. мед. 1999. 1. 34–39.
 14. Собиров Х.Д., Мансурова Ф.Х., Баракаев С.А., Ульмасов Р.А. Лазерная терапия хронического холецистита. IV Всесоюз. съезд гастроэнтер.: Мат. съезда. 1990. Вып. 2. С. 243–244.
 15. Karu T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy // J. Laser applic. 1990. Vol. 1. P. 57–62.
 16. Smith K.S. The photobiological basis of low-level laser radiation therapy // Laser Therapy. 1991. Vol. 3. P. 19–25.
 17. Fine S., Klein E. Biological effect of laser radiation // Advance in Biol. and Medical Physics. 1965. Vol. 110. P. 149–225.

Поступила в редакцию 10.02.2009 г.

Для контактов:
E-mail: burduli@mail.ru

УДК 616.342–002–08:615.849.10

Никитин А.В., Малюков Д.А., Маринова Л.А.

Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки НИЛИ в комбинации с хромотерапией

Nikitin A.V., Malyukov D.A., Marinova L.A.

Low-level laser therapy and chromotherapy in duodenal ulcers

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава», кафедра пропедевтики внутренних болезней с терапией ИПМО

Цель: повышение эффективности лечения и профилактика образования рубцов у больных с язвенным поражением двенадцатиперстной кишки путем включения в комплексную терапию накожного лазерного излучения и цветопунктуры желтым цветом. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 67 больных язвенной болезнью ДПК. Все пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы получали лазеротерапию по предложенной методике и традиционное медикаментозное лечение, пациенты контрольной группы – только медикаментозное лечение. Основную группу составили 44 пациента с локализацией язвенного поражения в двенадцатиперстной кишке. Контрольную группу составляли 23 пациента с локализацией патологического процесса в двенадцатиперстной кишке. Лазеротерапию и цветопунктуру осуществляли с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Мустанг-2000» по следующей методике: 10 процедур низкоинтенсивного лазерного излучения и 10 процедур воздействия желтым монохроматическим светом на точки акупунктуры. Всем больным проведено клиническое обследование, ФГДС, клиническое и биохимическое исследование крови. **Основные результаты.** Нормализация основных эндоскопических и клинико-лабораторных показателей наблюдалась быстрее в основной группе. **Выводы.** Предложенная методика лечения позволяет достоверно раньше купировать клинико-эндоскопические признаки обострения данной патологии, предотвращает развитие грубой рубцовой деформации, а также способствует удлинению периода ремиссии заболевания. **Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение, язвенная болезнь, лазеротерапия, хромотерапия.

Purpose. To improve the effectiveness of treatment and prophylactics of scarring in patients with duodenal ulcers applying low-level laser therapy (LLLT) and chromotherapy with yellow colour. **Material and methods.** 67 patients with duodenal ulcer disease have been included into the study. They were divided into two groups: main and control. 44 patients with duodenal ulcer were in the main group; 23 patients – in the control. Patients from the main group had both traditional pharmacotherapy plus LLLT and chromotherapy while in the control group – only pharmacotherapy. In the main group patients had 10 LLLT sessions and 10 chromotherapy sessions with laser apparatus «Mustang-2000». All patients had physical examination, blood count analysis, biochemical blood test, endoscopic examination. **Results.** The best treatment response was seen in the main group. **Conclusion.** The developed technique for treating patients with duodenal ulcers allows to decrease clinico- endoscopic symptoms at the acute stage of duodenal ulcer exacerbation; it also allows to prevent severe scarring and to prolong remission period. **Key words:** low-level laser therapy, laser light, ulcer disease, lasertherapy, chromotherapy.

Введение

Достигнутые в последнее время значительные успехи в различных областях медицины во многом обусловлены прогрессом медицинской науки, а также достиже-

ниями других разделов науки и техники. Созданные на основе квантовой электроники оптические квантовые генераторы (лазеры) находят все более широкое применение в разных областях клинической медицины.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается одной из самых сложных и противоречивых проблем в гастроэнтерологии. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании многих важнейших аспектов ulcerogenesis, покров таинственности, скрывающий, по выражению Ж. Крюелье, основные причины и механизмы развития ЯБ, не рассеяны полностью и до настоящего времени [7].

Патогенез язвообразования в желудке и ДПК по-прежнему рассматривают с точки зрения дисбаланса между агрессивными факторами желудочного содержимого и защитными возможностями слизистой оболочки при превалировании первых и ослаблении вторых. Именно на этой концепции базируются современные подходы к противоязвенной медикаментозной терапии, включающей в качестве обязательных компонентов применение антисекреторных и антихеликобактерных средств [6]. В нашей стране получила распространение концепция комплексного подхода к лечению данной патологии с попыткой воздействия на основные звенья патогенеза и коррекции происходящих в организме нарушений.

Появились новые данные, уточняющие и дополняющие представления о патогенезе ЯБ в ее различных аспектах. В частности, внимание ученых привлекают проблемы иммуноulcerogenesis, «окислительного стресса» при ЯБ; активно обсуждается психосоматическая концепция заболевания [6, 7] и др. Полученные в ходе научных исследований факты имеют непосредственное практическое значение. В частности, рекомендуется включение в комплекс лечебных мероприятий назначение фармакопрепаратов из других фармакологических групп: иммуномодуляторов, стимуляторов ангиогенеза, нейротропных средств (антидепрессанты, ноотропы), направленных на коррекцию выявленных нарушений. Таким образом, проблема терапии ЯБ еще далека от окончательного решения, что может быть связано как с недостаточной выясненностью ряда патофизиологических аспектов язвообразования, так и с недооценкой роли нарушений общих интегральных механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции на различных уровнях в патогенезе ЯБ как системного заболевания, вовлекающего в патологический процесс организм в целом [6, 7].

Повышенный интерес к лазеротерапии (ЛТ) обусловлен все возрастающей лекарственной аллергизацией населения, привыканием к медикаментозным препаратам, что требует поиска новых способов патогенетического воздействия на организм пациента. Достаточно высокая терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), в которой уже убедились врачи России и других стран, служит весьма веским аргументом в пользу перспективности ее развития. Кроме того, лазерные медицинские процедуры менее инвазивны, менее травматичны, менее дорогостоящи, безболезненны

и комфортны для пациентов. Необходимо отметить широкий спектр показаний к ЛТ и возможность ее сочетанного применения с активным лечебным фактором, традиционными способами лечения. Возможность значительного уменьшения числа лекарственных форм и их дозировок во время лазеротерапии позволяет считать НИЛИ потенцирующим фактором медикаментозной терапии [3–5].

Пунктурная цветотерапия является перспективным направлением в лечении и профилактике надсегментарных вегетативных расстройств, хотя истории светолечения более тысячи лет. Основы его были заложены Гиппократом, Ибн Сина, Геродотом. Данный вид лечения позволяет селективно воздействовать на биологически активные точки и канально-меридиональную систему человека, собственная физическая характеристика которых с наибольшей точностью совпадает с параметрами внешнего воздействия. Цветопунктурное лечение базируется на концепциях слабых энергетических воздействий и является патогенетически обоснованным при лечении вегетативных расстройств. Под влиянием этого фактора активизируются адаптационные и защитные механизмы [1, 2].

Цель работы заключалась в повышении эффективности лечения и профилактике образования рубцов у больных с язвенным поражением двенадцатиперстной кишки путем включения в комплексную терапию накожного лазерного излучения и цветопунктуры желтым цветом.

Материал и методы исследования

Всего в исследовании приняли участие 44 пациента с локализацией язвенного поражения в двенадцатиперстной кишке. Из них 30 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $46 \pm 8,9$ года. Давность заболевания до одного года отмечена у 5 больных, до трех лет – у 20 больных, до 10 лет – у 12 больных, свыше 10 лет – у 7 больных, средняя продолжительность заболевания составила $5,2 \pm 4,6$ года.

По данным ФГДС у 14 пациентов в луковице ДПК были выявлены эрозии, у 22 – дефект слизистой оболочки на передней стенке и у 8 – на задней стенке луковицы ДПК. Величина язвенного дефекта до 1 см^2 обнаружена у 22 больных, более 1 см^2 – у 8 больных. *H. pylori* выявлен у 39 пациентов, что составило 88,6% случаев.

Контрольную группу составляли 23 пациента с локализацией патологического процесса в двенадцатиперстной кишке. Из них 14 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $48 \pm 7,5$ года. *H. pylori* выявлен у 19 (82,6%) пациентов с локализацией патологического процесса в двенадцатиперстной кишке.

Лазеротерапию и цветопунктуру осуществляли с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Мустанг-2000» (Россия) по следующей ме-

тодике: 10 процедур низкоинтенсивного лазерного облучения (длина волны 0,89 мкм, частота 80 Гц, мощность 5 Вт, время экспозиции 1 мин на поле) на эпигастральную область под мечевидным отростком грудины, пилородуоденальную область, зону подреберий и 10 процедур воздействия желтым монохроматическим светом на точки акупунктуры (Sp9, P6, LI4, B62, L5, время экспозиции на одну точку 1 мин). Методика контактная, транскутанная. Процедуры проводили 1 раз в сутки через полчаса после приема пищи, в 10 часов утра (с выходным в воскресенье). Предложенная терапия начиналась после получения результатов биопсии (для исключения онкопатологии) на 2–3-й день после проведения ФГДС и начала стандартного лечения. Больные контрольной группы получали стандартную фармакотерапию, включающую ингибитор протонной помпы (мепразол 20 мг) 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день (в случае обнаружения *H. pylori*), а также венгер 0,5 г 4 раза в сутки.

Результаты исследования и обсуждение

Нормализация основных клинико-эндоскопических и лабораторных признаков ранее всего мы наблюдали в группе больных, которым проводили комплексную физиотерапию по предлагаемой методике на фоне медикаментозного лечения (табл.).

У них раньше, по сравнению с контрольной группой, уменьшался болевой синдром (в основной группе наблюдалось купирование и уменьшение болевого синдрома у 37 больных (84,1%), что больше, чем в контрольной группе – 14 больных (60,9%). На 3-й день наблюдалось уменьшение диспептического синдрома (изжога, отрыжка, тошнота) – различий между исследуемыми группами не было

выявлено. К 10-м суткам у пациентов основной группы наблюдалось уменьшение или полное купирование болевого синдрома в 95,5% случаев, в то время как в контрольной группе этот эффект был зафиксирован в 78,3% наблюдений. Мы наблюдали также и различия в купировании диспептического синдрома на 10-е сутки между представителями основной и контрольной групп. Полную эпителизацию эрозий и рубцевание язвенного дефекта к 15-му дню лечения обнаружили у 42 пациентов (95,5%) основной группы, а в контрольной группе у 19 больных (82,6%).

При этом происходило заживление язвенного дефекта эпителизацией или образованием негрубого рубца. Комплексное лечение способствовало сокращению пребывания больного в стационаре на $3 \pm 1,8$ койкодней по сравнению с контрольной.

Выводы

Включение в лечение язвенных поражений двенадцатиперстной кишки лазеро- (НИЛИ) и хромотерапии позволяет достоверно раньше купировать клинико-эндоскопические признаки обострения данной патологии, предотвращает развитие грубой рубцовой деформации, а также способствует удлинению периода ремиссии заболевания, что несомненно оказывает влияние на качество жизни пациента.

Литература

1. Ананьин Н.Н., Разумов А.Н., Клеменков С.В. и др. Цветофизиопунктурная коррекция вегетативных нарушений // Вопр. курорт., физиотер. и леч. физ. 2002. № 1. С. 27–29.
2. Захаров П.И., Палий В.Н. Низкоинтенсивное лазерное излучение с длиной волны 0,89 мкм в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: клинические критерии эффективности // Лазер. мед. 2001. Т. 5. Вып. 3. С. 18–22.
3. Корочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Росс. мед. журнал. 1997. № 5. С. 4–10.

Т а б л и ц а

Динамика клинико-морфологических показателей больных с эрозивно-язвенными поражениями двенадцатиперстной кишки в результате проведенного лечения

Показатели	Больные с эрозивно-язвенными поражениями двенадцатиперстной кишки			
	Основная группа, n = 44		Контрольная группа, n = 23	
	n	%	n	%
I. Клинические признаки (изменение к 3-м суткам)				
Уменьшение болевого синдрома	37	84,1	14	60,9
Купирование болевого синдрома	14	31,8	6	26,1
Уменьшение диспептического синдрома	15	34,1	8	34,8
II. Клинические признаки (купирование к 10-м суткам)				
Купирование болевого синдрома	42	95,5	18	78,3
Купирование диспептического синдрома	39	88,6	17	73,9
III. Динамика морфологических изменений (к 15-м суткам)				
Заживление дефекта слизистой	42	95,5	19	82,6
IV. Продолжительность пребывания в стационаре				
Сокращение койкодня	3 ± 2		–	

4. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии. М.: Триада, 2006. 256 с.
 5. Никитин А.В., Есауленко И.Э., Васильева Л.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине. Воронеж: Изд-во ВГУ, 2000. 192 с.
 6. Никитин А.В., Малоков Д.А., Пунич А.Н., Лахин В.В. Клиническая гастроэнтерология. Ст. Оскол: ИПК «Кириллица», 2007. 224 с.
 7. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. 2003. № 7. С. 8–15.
- Поступила в редакцию 18.03.2009 г.
- Для контактов:
E-mail: mdm112@mail.ru

УДК 616.36-002.951.21-08-059:615.849.19:615.277.3

Пантелеев В.С., Соколов В.П., Мушарапов Д.Р., Габдрахимов С.Р.

Лечение инфицированного и рецидивного эхинококкоза печени применением углекислотного лазера и фотодитазина

Pantelejev W.S., Sokolov W.P., Musharapov D.R., Gabdrachimov S.R.

Treatment of infected and relapsed echinococcus in the liver using carbon dioxide laser and photoditazine

Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова. г. Уфа

Цель: оценить эффективность применения хирургического углекислотного лазера в комбинации с фотодитазиним при лечении инфицированного и рецидивного эхинококкоза печени. **Материал и методы.** 19 человек с инфицированным и рецидивным эхинококкозом печени. После эхинококкэктомии использовали углекислотный лазер Лансет-1 (Россия) с длиной волны 10,6 мкм, мощностью 15–20 Вт в непрерывном режиме для лазерной обработки остаточной полости. Затем проводили сеанс фотодинамической терапии (ФДТ), состоящий из двух этапов. На первом этапе, во время операции, на стенки кисты наносили фотосенсибилизатор второго поколения фотодитазин в виде геля-пенетратора. На втором этапе, через 4 часа от момента нанесения фотодитазина, сразу после операции, применяли воздействие полупроводниковым лазерным аппаратом «Аткус-2» (Россия), используемый при выполнении ФДТ, с длиной волны 661 нм, мощностью 1 Вт. Лазерное излучение, генерируемое данным аппаратом, доставлялось к месту назначения через кварц-полимерное оптическое волокно с диаметром световедущей жилы 600 мкм, числовой апертурой 0,35 и наличием микролинзы на конце через установленный в остаточной полости дренаж. **Результаты.** В процессе наблюдения за пациентами в течение 15 месяцев имел место 1 случай повторного нагноения остаточной полости, случаев рецидива заболевания не наблюдалось. **Ключевые слова:** эхинококк печени, углекислотный лазер, фотодитазин.

Purpose. To evaluate the efficiency of surgical carbon dioxide laser in combination with photoditazine for the treatment of infected and recurrent echinococcus of the liver. **Material and methods.** 19 men with infected and recurrent echinococcus of the liver have been taken for this study. After echinococectomy we used carbon dioxide laser Lancet-1 (Russia) with wavelength 10,6 μm and power 15–20 W in continuous mode for laser processing of the residual cavity. Then photodynamic technique was applied. At its first stage during the surgery a photosensitizer of the second generation photoditazine (in gel-penetrator form) was applied on the cystic walls. At its second stage 4 hours later after photoditazine application and immediately after the surgery semi-conductor laser device «Atkus-2» (Russia) with wavelength 661 nm and power 1 W was used. Laser light emitted by the device was delivered to the destination point via a drainage tube installed in the residual cavity with a quartz-polymeric optical fiber (diameter in the fiber core 600 microns and numerical aperture 0,35; microlens at the tip). **Results.** During 15 month follow-up we have seen one case of repeated suppuration in the residual cavity; no cases of disease relapse were seen. **Key words:** echinococcus of the liver, carbon dioxide laser, PDT, photoditazine.

Введение

Эхинококкоз печени – достаточно распространенное во всем мире паразитарное заболевание, приносящее огромный ущерб здоровью людей. Заболевание имеет природную очаговость. Республика Башкортостан, входящая в состав Российской Федерации, является одним из эндемических очагов эхинококкоза [7]. Наблюдения последних лет показывают, что заболевание имеет тенденцию к росту и что болеют в основном люди трудоспособного возраста от 20 до 50 лет [5].

Диагностика эхинококкоза печени сегодня не представляет трудностей и базируется в подавляющем числе случаев на результатах ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Выявление паразитарной кисты в печени является показанием к хирургическому лечению. В настоящий момент остается актуальной проблема лечения

остаточной полости печени после эхинококкэктомии при инфицированном и рецидивном эхинококкозе печени. Существует множество способов ликвидации и дренирования остаточной полости после выполнения эхинококкэктомии, но, тем не менее, ни один из способов не дает полностью гарантируемого результата, что подтверждается случаями нагноения остаточных полостей после эхинококкэктомии и развития рецидивов. В связи с этим часто возникает вопрос о повторном оперативном лечении. Мы предлагаем методику лазерной обработки стенок остаточной полости углекислотным лазером с последующим сеансом фотодинамической терапии путем местного применения геля-пенетратора – фотодитазина.

Материал и методы

Нами впервые применен способ комплексного лечения эхинококкоза печени воздействием на ос-

таточную полость углекислотным лазером и гелем-пенетратором – фотодитазином (№ 2008120023/14 с приоритетом от 12.05.08). Предлагаемый способ заключается в проведении лазерной обработки остаточной полости после эхинококкэктомии расфокусированным лучом углекислотного лазера в непрерывном режиме мощностью 15–20 Вт [8]. В тех случаях, когда имеется глубокое расположение кисты либо расположение ее в отдаленных сегментах печени, случаях, когда ограничены возможности обработки лазером с жестким манипулятором лазерного аппарата Ланцет, мы проводили сеанс фотодинамической терапии (ФДТ), состоящий из двух этапов. Первый этап – на всю поверхность остаточной полости наносили фотосенсибилизатор фотодитазин в виде геля-пенетратора 0,5% из расчета 1 мл геля на 4–5 см² облучаемой поверхности. После нанесения геля производили дренирование остаточной полости сквозными перфорированными трубками для проточно-аспирационной санации, контроля процесса облитерации и доставки лазерного излучения. Спустя 4 ч от момента нанесения фотодитазина, обычно после окончания операции, производили второй этап ФДТ. Для этого применяли лазерный аппарат «Аткус-2», используемый при выполнении ФДТ. Технические характеристики аппарата следующие: изделие 4-го класса лазерной безопасности, длина волны 661 нм, диапазон мощности от 0,1 до 2 Вт. Лазерное излучение, генерируемое данным аппаратом, доставляли к месту назначения через кварц-полимерное оптическое волокно с диаметром световедущей жилы 600 мкм, числовой апертурой 0,35 и наличием микролинзы на конце. Оптическое волокно через оставленный в полости дренаж проводили в остаточную полость, и производили лазерное облучение стенок фиброзной капсулы в непрерывном режиме, плотностью мощности 1 Вт/см² и плотностью энергии 40 Дж/см², длительностью экспозиции 360–460 с, в зависимости от размеров облучаемой поверхности.

Результаты

Предлагаемой методикой нами было пролечено 19 больных с осложненными формами эхинококкоза печени, из которых: 2 больных с нагноением остаточной полости после открытой эхинококкэктомии по поводу инфицированного эхинококкоза печени, 7 больных с рецидивным эхинококкозом печени, 8 – с нагноившимися эхинококковыми кистами и 2 – с нагноившимся рецидивным эхинококком печени.

Всех пациентов наблюдали в течение 15 мес. от момента операции, проводя ультразвуковые исследования органов брюшной полости 1 раз в три месяца. Из всех наблюдаемых у одного пациента мы выявили нагноение остаточной полости через 2 мес. после операции по поводу рецидивного инфицированного эхинококка правой доли печени. Данное осложнение

ликвидировали путем чрескожного дренирования остаточной полости под контролем УЗИ. В остальных случаях каких-либо изменений со стороны печени, свидетельствующих о развитии рецидива, либо формирования абсцессов печени за указанный срок выявлено не было.

Заключение

Предлагаемая нами методика лечения инфицированного и рецидивного эхинококкоза печени оказалась достаточно эффективной. Воздействие высокоэнергетического лазерного излучения с последующим сеансом ФДТ гелем-пенетратором – фотодитазином позволяет максимально добиться обеспложивания микробов и тем самым предотвратить повторное нагноение остаточной полости, уничтожения сколексов паразита, а значит предотвратить рецидив заболевания. Механизм воздействия хирургического углекислотного лазера достаточно ясен, поскольку происходит фотодеструкция возмозможно оставшихся микроорганизмов и сколексов на поверхности остаточной полости. Что касается антимикробного воздействия фотодитазина, то существуют предположения, что бактериальные клетки достаточно хорошо аккумулируют фотосенсибилизаторы, в том числе и фотодитазин, который при поглощении квантов лазерного излучения, переходя в синглетное состояние, губительно действует на микроорганизмы. Учитывая отсутствие случаев рецидива заболевания, мы предполагаем, что имеется антипаразитарное действие фотодитазина в отношении сколексов эхинококка, механизм которого до конца не ясен и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Альперович Б.И. Хирургия эхинококкоза и альвеококкоза печени. Томск: Изд-во ТГУ, 1977. 165 с.
2. Вишневский В.А. Операции на печени. М.: «МИКЛОШ», 2003. 155 с.
3. Гальперин Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях. М.: Медицина, 1987. 336 с.
4. Гейниц А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазерн. мед. 2007. Т. 11. Вып. 3. С. 42–46.
5. Геллер И.Ю. Эхинококкоз. М.: Медицина, 1989. 208 с.
6. Лисицын К.М. Неотложная абдоминальная хирургия при инфекционных и паразитарных болезнях. М.: Медицина, 1988. 336 с.
7. Нартайлаков М.А. Эхинококкоз печени. Уфа: Изд-во ТГУ, 2006. 104 с.
8. Пантелеев В.С. Лазерное излучение в лечении эхинококкоза печени // Лазерн. мед. 2004. Т. 8. Вып. 3. С. 38–39.
9. Плетнев С.Д. Лазеры в клинической медицине. М.: Медицина, 1996. 432 с.
10. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей. К.: «Здоровье», 1993. 512 с.
11. Kern P. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000 // Emerg. Infect. Dis. 2003. Vol. 9. № 3. 343–349.

Поступила в редакцию 25.09.2008 г.

Для контактов:
E-mail: reb@mail.ru

УДК 615.849.19:616–073:547.979.733

Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Шамхалов К.С.¹, Сухин Г.М.¹, Шилов И.П.¹, Маркушев В.М.¹,
Кузьмина З.В.², Полянская Н.И.², Иванов А.В.²**Иттербиевые комплексы порфиринов – перспективные маркеры
для люминесцентной диагностики опухолей в ИК-диапазоне**Rumjantseva V.D., Mironov A.F., Shamkhalov K.S., Sukhin G.M., Shilov I.P., Markushev V.M.,
Kuzmina Z.V., Polyanskaya N.I., Ivanov A.V.**Ytterbium – porphyrine complexes as promising markers for tumour
infra-red luminescence diagnostics**

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,

¹ Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязинское отделение,² ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН»

Предлагается создание и использование для люминесцентной диагностики рака нового класса нефототоксичных фотосенсибилизаторов, которые практически не генерируют синглетный кислород, имея при этом высокие люминесцентные характеристики при сохранении уровня туморотропности терапевтических фотосенсибилизаторов. Синтезировано 15 иттербиевых комплексов порфириновых соединений, различающихся заместителями на периферии порфиринового кольца. Исследованы их спектры поглощения и люминесценции, а также кинетика затухания люминесценции. Для наиболее перспективных соединений проведены первичные токсикологические и фармакокинетические исследования в организме мышей-опухоленосителей. Полученные данные позволяют рассматривать Yb-комплексы порфиринов как перспективные маркеры с малой токсичностью при люминесцентной диагностике злокачественных опухолей без свойственной традиционным порфиринам фототоксичности и с высоким значением люминесцентного контраста и селективности накопления в опухоли. *Ключевые слова:* опухоли, диагностика, люминесценция, фотосенсибилизаторы, иттербий-порфирины.

A new class of non-phototoxic photosensitizers (PS) which have high luminescent characteristics has been proposed for luminescent cancer diagnostics. Besides these PS practically do not generate singlet oxygen and have tumortropic effects comparable with therapeutic PS. 15 Yb-metal complexes of porphyrin compounds have been synthesized. They differ in peripheral substitutes of porphyrin macrocycle. Their absorption and luminescence spectra as well as luminescence decay kinetics have been studied too. Preliminary toxicity and pharmacokinetic investigations for the most perspective compounds in mice-tumourcarriers organisms have been performed. The data obtained allow to consider Yb-complexes of porphyrin compounds as promising markers for tumor luminescent diagnostics. They have little toxicity, high level of luminescent contrast and high level of tumor accumulation. *Key words:* tumors, diagnostics, luminescence, photosensitizers, Ytterbium porphyrins.

Введение

В настоящее время рак по смертности стоит на 2-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний. В России ежегодно регистрируется около 470 тысяч первичных онкологических больных [7]. По прогнозам ВОЗ в 2020 г. число онкологических больных увеличится на 50%, несмотря на значительный прогресс в развитии методов лечения рака. Одной из причин такой ситуации является отсутствие реально применимых в широкой медицинской практике методов ранней диагностики рака. Новый подход, который может быть назван ранней люминесцентной диагностикой (РЛД), направлен на выявление наиболее распространенных визуально и эндоскопически доступных нозологических форм злокачественных новообразований.

В настоящее время разработан целый ряд эффективно генерирующих синглетный кислород фотосенсибилизаторов (ФС) – Фотофрин-2, Фоскан, Фотогем, Фотосенс (Фталоцианин), Фотодитазин, Радахлорин (Хлорин-е₆) и др., которые используют для фотодинамической терапии (ФДТ), а также и для сопровождающей люминесцентной диагностики [3]. Однако, с точки зрения первичной диагностики рака, указанные ФС, как и другие аналогичные терапевтические ФС, малоперспективны именно из-за того,

что их люминесценция в тканях всегда сопровождается существенно более вероятным процессом генерации синглетного кислорода как в злокачественных, так и в здоровых тканях организма, что вызывает ряд побочных нежелательных реакций. Попытки снизить до безопасного уровня указанную крайне вредную при люминесцентной диагностике роль синглетного кислорода за счет снижения дозы ФС и световой мощности их возбуждения бесперспективны, так как это неизбежно приводит к резкому снижению чувствительности указанной люминесцентной диагностики.

Очевидно, что терапевтические ФС принципиально не могут использоваться для эффективной первичной ранней диагностики рака. Именно поэтому в качестве радикальной идеи предлагается создание и использование для РЛД визуально и эндоскопически доступных форм рака нового класса нефототоксичных фотосенсибилизаторов (НФС) – чисто диагностических ФС, которые практически не генерируют синглетный кислород, имея при этом высокие люминесцентные характеристики при сохранении уровня туморотропности терапевтических ФС. За счет модификации структуры порфириновых соединений можно добиться существенного изменения их спектральных свойств, не снижая

туморотропности. Так, введение иона иттербия в порфирин приводит к снижению фотохимической активности [8], без изменения свойственной большинству порфиринов тропности к злокачественным опухолям. Дело в том, что ионы иттербия, введенные в соответствующие производные гематопорфирина, резко снижают квантовый выход генерации синглетного кислорода. Это связано с тем, что люминесцентный уровень иона Yb лежит несколько ниже триплетного уровня органической части молекулы, но выше, чем у синглетного кислорода. В итоге возбуждение порфириновой матрицы под влиянием внешнего светового излучения передается не на кислород, а перехватывается ионом Yb, тем самым резко снижая сенсibilизированную порфирином генерацию синглетного кислорода (рис. 1). В результате фототоксичность у таких металлокомплексов практически отсутствует, а при возбуждении π -электронной системы органической части молекулы у Yb-комплексов наблюдается люминесценция, обусловленная переходами $^2F_{7/2} \rightarrow ^2F_{5/2}$ 4f электронов иона Yb³⁺ [6].

Среди лантаноидов только Yb (иттербий) и Nd (нодий) могут создавать порфириновые металлокомплексы с такими свойствами, поскольку люминесцентные уровни ионов Eu (евроний), Tb (тербий) и других элементов лежат выше триплетного уровня порфириновой матрицы. По этой причине переход с него на люминесцентный уровень ионов этих элементов представляется маловероятным. Нами предварительно было установлено, что неодим вводится в порфириновое ядро только в имидазоле (по данным электронных спектров поглощения и данных хроматографии), но при всех попытках очистки металлокомплекса он разрушался с образованием

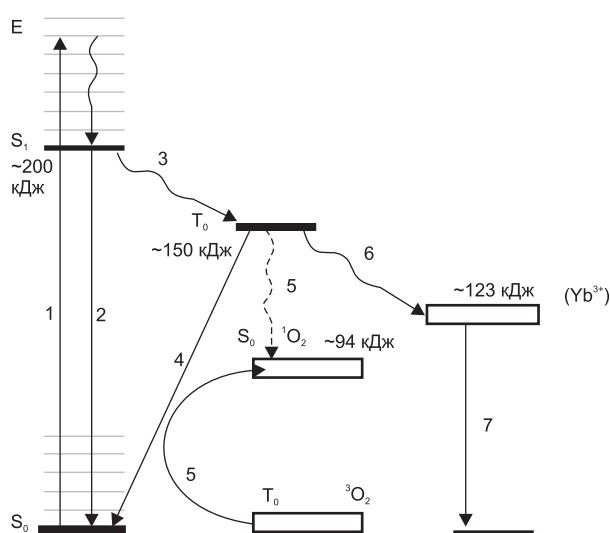


Рис. 1. Схема электронных переходов порфириновых сенсibilизаторов и образования синглетного кислорода: 1 – поглощение, 2 – флуоресценция, 3 – интеркомбинационная конверсия, 4 – фосфоресценция, 5 – перенос возбуждения на кислород и переход триплетного кислорода 3O_2 в синглетный 1O_2 , 6 – перенос возбуждения на ион Yb³⁺, 7 – люминесценция иона Yb³⁺

свободного основания порфирина. Этот результат можно объяснить эффектом «лантаноидного сжатия», заключающегося в закономерном уменьшении размеров трехвалентного иона редкоземельных элементов от La (лантан) к Lu (лютеций) [4]. Ион иттербия имеет минимальный радиус, который составляет 0,642 Å. Поэтому с точки зрения стабильности и низкой фототоксичности лантаноидных комплексов порфиринов наиболее предпочтительными являются комплексы с иттербием, в связи с чем наши исследования были сфокусированы в основном на них.

Цель работы заключалась в синтезе ряда иттербиевых металлокомплексов порфиринов (ИМКП), исследовании их спектральных характеристик и оценке перспективности использования их для диагностики злокачественных новообразований.

Материал и методы

В качестве люминесцентных маркеров новообразований в ближнем ИК-диапазоне мы использовали иттербиевые комплексы порфиринов, как водорастворимых (рис. 2, д, рис. 3, б–д), так и гидрофобных порфиринов (рис. 2, а–г, е, рис. 3, а), которые солюбилизировали за счет встраивания их в фосфатидилхолиновые липосомы [10, 11]. Чтобы уменьшить роль высокочастотных внутримолекулярных С–Н-колебаний в безызлучательных переходах, мы синтезировали наряду с комплексами традиционных тетраарилпорфиринов (рис. 3, а–д) Yb-комплексы октабром- и пентафторфенилзамещенных порфиринов (рис. 4, а–в) и изучили их электронные (табл. 1) и флуоресцентные спектры.

Синтез метиловых эфиров иттербиевых комплексов природных порфиринов, тетрафенилпорфирина (ТФП) (рис. 3, а), а также галоидзамещенных производных (рис. 4, а–в) осуществляли кипячением свободных оснований порфиринов с ацетилацетонатом иттербия в 1,2,4-трихлорбензоле в инертной среде в течение 2,5–3 ч. Далее металлокомплексы порфиринов очищали колоночной хроматографией. Введение иона иттербия в водорастворимые тетраарилпорфирины (рис. 3, б–д) осуществляли сплавлением с ацетилацетонатом иттербия в имидазоле при 220–230 °С в течение 15–20 мин. Имидазол удаляли возгонкой в вакууме, а металлокомплексы порфиринов в виде натровых солей очищали хроматографией на акрилексе Р-2 в воде.

Измерение спектров поглощения синтезированных комплексов проводили на спектрофлуориметре LS-5B, Perkin Elmer и спектрометре «Jasco-7800» (Japan). Изучение спектральных и временных характеристик люминесценции ИМКП проводили на экспериментальной установке, разработанной в ИРЭ РАН [5]. В качестве источника, возбуждающего излучения, мы использовали лазер на АИГ: Nd³⁺ с удвоением частоты генерации (532 нм). Средняя

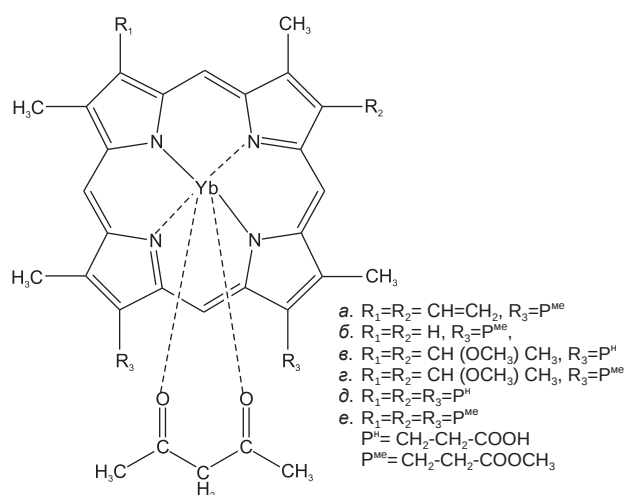


Рис. 2. Структурная формула синтезированных порфиринов. Схема 1

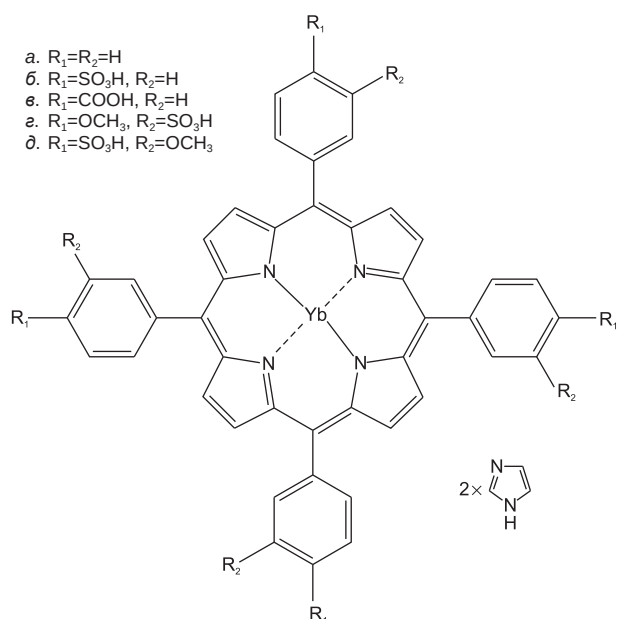


Рис. 3. Структурная формула синтезированных порфиринов. Схема 2

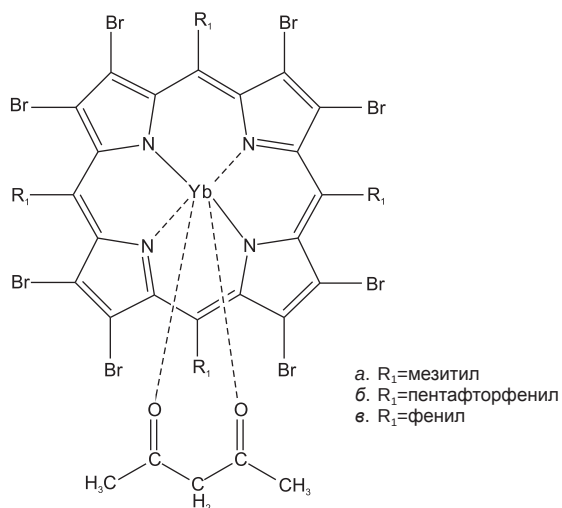


Рис. 4. Структурная формула синтезированных порфиринов. Схема 3

мощность излучения составляла около 5 мВт, длительность импульса 10–100 нс, плотность мощности не превышала 200 мВт/см² (допустимая для биоткани величина). Использовали также излучатели на базе мощных суперлюминесцентных светодиодов: зеленый (530 нм, 70 мВт) и УФ (390 нм, 50 мВт). В качестве приемников сигнала люминесценции применяли фотоэлектронные умножители ФЭУ-62. Регистрацию сигнала осуществляли в широкой спектральной области 550–1100 нм.

В ГУ РОНЦ РАМН совместно с ИРЭ РАН проведено исследование фармакокинетики Yb (асас)-комплекса 5,10,15,20-тетракис (1-N-(*n*-фторфенил)-3 (*o*-хлорфенил) пиразол-4-ил) порфирина в липосомальной форме и водного раствора дикалиевой соли Yb (асас) -2,4-диметоксигематопорфирина IX в организме интактных мышей и мышей-опухоленосителей. Эксперименты проведены на мышках-самках линии Balb/C с привитой под кожу правого бока саркомой 37. Препараты вводили в хвостовую вену в растворе из расчета 25 мг/кг живой массы тела. Получено биораспределение препаратов в органах и тканях животных в различные временные промежутки от момента введения препарата. Люминесцентный контраст накопления препарата в тканях γ_s оценивали по формуле $\gamma_s = S/S_0$ (S , S_0 – площади под кривыми ИК-люминесценции диагностируемых объектов). Использовали стандартную процедуру приготовления образцов: навески выбранных тканей и органов по 100 мг гомогенизировали в 4 мл физиологического раствора в ручном стеклянном гомогенизаторе до однородной массы; полученную суспензию клеток сливали в пробирку и проводили измерение их люминесценции в стандартных кюветах.

Результаты и обсуждение

В ходе данной работы был синтезирован ряд порфириновых комплексов с иттербием, представленных в табл. 1, исследованы их спектры поглощения и люминесценции, а также кинетика затухания люминесценции, и проведены первичные токсикологические и фармакокинетические исследования в организме мышей-опухоленосителей.

Известно, что спектры поглощения исходных порфиринов состоят из интенсивной фундаментальной полосы Core (370–420 нм) и четырех так называемых Q-полос в области 500–600 нм. При комплексообразовании полоса Core становится более интенсивной и претерпевает незначительный батохромный сдвиг (8–12 нм). Кроме того, наблюдаются две полосы в диапазоне 550–600 нм. На рис. 5 в качестве примера представлен спектр поглощения иттербиевого металлокомплекса с тетрасульфофенилпорфирином (ТСФП, образец № 8, табл. 1). Он состоит из вышеупомянутой полосы Core и почти на порядок более слабых полос на длинах волн в области 550 нм и 590 нм.

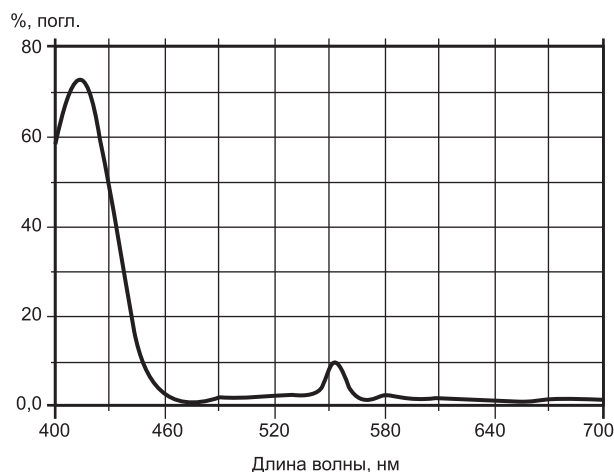


Рис. 5. Спектр поглощения Yb(Im)₂-комплекса тетрасульфофенилпорфирина (10^{-5} М, водный раствор)

Таблица 1
Основные полосы поглощения иттербиевых комплексов порфиринов, $\lambda_{\text{макс}}$, нм

№	Соединение	В-полоса	Q-полосы	Растворитель
1	Yb-протопорфирин IX ДМЭ (1а)	410	540, 578	А*
2	Yb-дейтеропорфирин IX ДМЭ (1б)	401	533, 569	А
3	Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX (1в)	403	537, 572	А
4	Yb-гематопорфирин IX ТМЭ (1г)	408	540, 578	А
5	Yb-копропорфирин III тетраакислота (1д)	398	532, 568	В
6	Yb-копропорфирин III ТМЭ (1е)	402	532, 570	А
7	Yb-тетрафенилпорфирин (2а)	420	513, 549	А
8	Yb-тетрасульфопорфирин (2б)	415	550, 587	В
9	Yb-тетра-мезо-(<i>n</i> -карбоксифенил) порфирин (2в)	417	510, 549	В
10	Yb-тетра-мезо-(<i>n</i> -метокси- <i>m</i> -сульфофенил) порфирин (2г)	416	515, 550	В
11	Yb-тетра-мезо-(<i>m</i> -метокси- <i>n</i> -сульфофенил) порфирин (2д)	417	514, 548	В
12	Yb-октабромтетраметилпорфирин (3а)	413	585	А
13	Yb-октабромпентафторфенилпорфирин (3б)	465	595	А
14	Yb-октабромтетрафенилпорфирин (3в)	472	611, 662	А
15	Yb-тетра-мезо-(1- <i>N</i> -(<i>n</i> -фторфенил)-3-(<i>o</i> -хлорфенил) пиразол-4-ил) порфирин	430	558, 596	А

Примечание. ДМЭ – диметилловый эфир, ТМЭ – тетраметилловый эфир.
* – А – хлороформ, В – 1% раствор гидрокарбоната натрия.

Изменения во внешних областях порфиринового кольца или изменения внешних условий (тип растворителя и др.) слабо влияют на основную полосу поглощения Соре. Однако остальные полосы могут существенно менять свою интенсивность, вплоть до

их полного исчезновения (при этом несколько меняя и свое положение). Важно отметить также достаточно хорошее совпадение спектров поглощения и возбуждения свободных оснований порфиринов и их ИМКП, что подтверждает наличие достаточно эффективной передачи энергии световой накачки от порфириновой матрицы на иттербий. При этом наблюдается высокий коэффициент экстинкции у всех вышеперечисленных ИМКП. Так, у Yb (асас)-2,4-диметоксигематопорфирина IX он составил $1,3 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ (водная среда).

Временные и спектральные характеристики люминесценции некоторых образцов представлены на рис. 6 и 7. Рис. 6 демонстрирует, что ИМКП обладают характерной для редкоземельных ионов узкой и достаточно яркой линией люминесценции, которая для Yb находится в ИК-диапазоне 975–985 нм, где собственная люминесценция биотканей практически отсутствует. Установлено также, что среднее время жизни для синтезированных нами ИМКП составляет 5–10 мкс, что существенно больше времени жизни неодимовых металлокомплексов порфиринов (0,72–1,34 мкс), полученных разными авторами [1]. Спад люминесценции имеет неэкспоненциальный характер, что обусловлено сильным тушением люминесценции колебаниями О-Н групп из ближайшего окружения иона иттербия. Как видно на рис. 7, время жизни для Yb (асас)-комплекса 5,10,15,20-тетракис (1-*N*-(*n*-фторфенил)-3-(*o*-хлорфенил) пиразол-4-ил) порфирина составляет около 20 мкс, что значительно превосходит времена жизни других иттербиевых комплексов (11 мкс для Yb (асас)-2,4-диметоксигематопорфирина IX и 8 мкс для Yb-комплекса 5,10,15,20-тетракис (4-карбоксифенил) порфирина). Достигнутый результат превосходит все известные нам данные по временам жизни люминесценции различных ИМКП. Это может также привести к су-

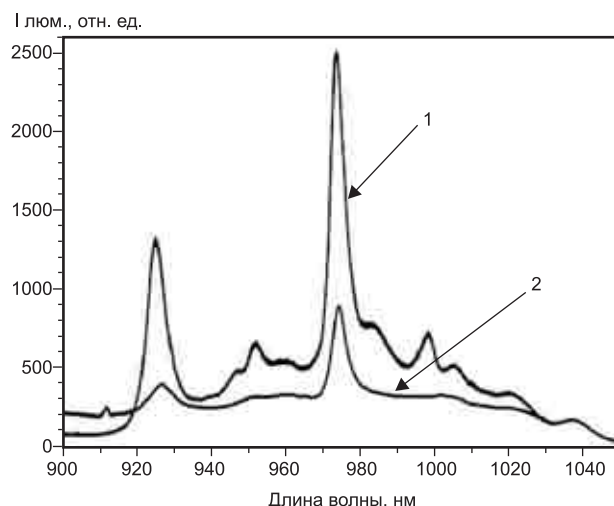


Рис. 6. Спектр люминесценции образцов ИМКП: 1 – Yb(асас)-5,10,15,20-тетракис(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3-(*o*-хлорфенил) пиразол-4-ил) порфирин (10^{-6} М, 40% диметилсульфоксид); 2 – Yb(асас)-2,4-диметоксигематопорфирин IX (10^{-6} М, 40% диметилсульфоксид)

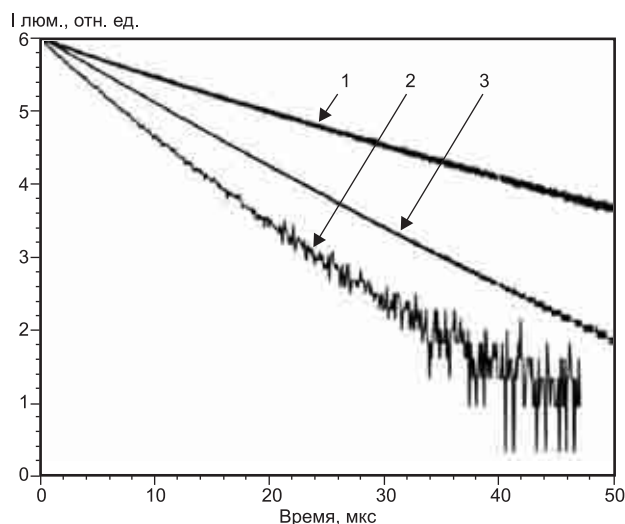


Рис. 7. Кривые затухания люминесценции образцов порфиринов с иттербием: 1 – Yb(асас)-5,10,15,20-тетракис (1-N-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфенил) пиразол-4-ил)порфирин; 2 – Yb(Im)₂-5,10,15,20-тетракис(4-карбоксифенил) порфирин; 3 – Yb(асас)-2,4-диметоксигематопорфирин IX

ществленному снижению дозы вводимого препарата при возможном сохранении значений коэффициента контраста (отношение содержания порфирина в опухоли к содержанию его в соседней здоровой ткани).

С помощью созданной в ИРЭ РАН модернизированной установки на базе мощных светодиодов (400 нм, 530 нм, 630 нм) [9] по спектрам люминесценции было измерено биораспределение Yb(асас)-комплекса 5,10,15,20-тетракис (1-N-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил) порфирина в липосомальной форме через 18 ч после внутривенного введения препарата. Наибольшее накопление препарата было обнаружено в печени и селезенке, а также в опухолевой ткани (саркома 37). Однако в опухоли препарата было существенно меньше. Контраст опухоль/мышца не более 2. По-видимому, это эффект липосомальной лекарственной формы препарата, так как именно в этих органах (печень, селезенка) задерживается более половины вводимых внутривенно непегелированных липосомальных препаратов. Использование такой лекарственной формы без ПЭГ-защиты и направленной доставки, по всей видимости, бесперспективно.

Результаты исследования фармакокинетики дикалиевой соли Yb(асас)-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX через 6, 24, 48 и 72 ч после инъекции данного препарата представлены на рис. 8. Максимальный контраст опухоль/мышца, равный 7,0, мы наблюдали для 72 и 48 ч после инъекции (характерное время накопления для производных гематопорфирина). Контраст опухоль/печень и опухоль/селезенка для 72 ч наивысший – 5,8 и 8,4 соответственно, что определяет этот временной интервал как самый оптимальный для диагностических целей при использовании данного препарата.

Из полученных нами данных следует вывод о преимущественном накоплении Yb-комплекса пор-

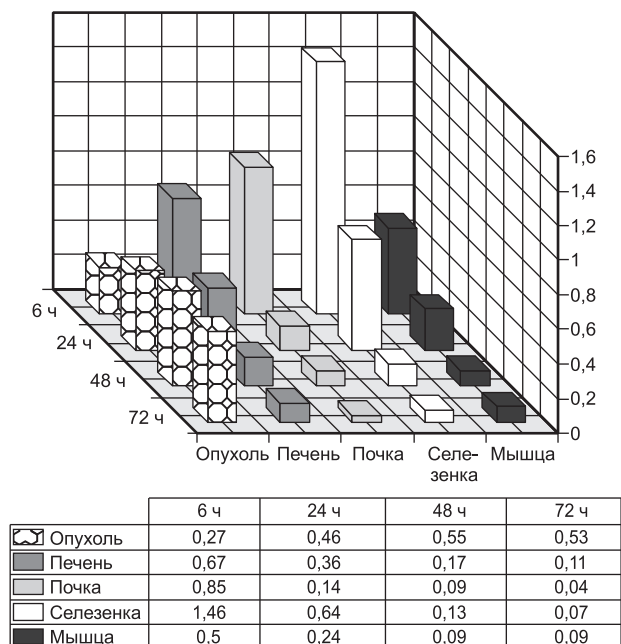


Рис. 8. Исследование фармакокинетики дикалиевой соли Yb(асас)-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX (внутривенное введение в дозе 25 мг/кг массы тела)

фирина в опухоли. ИК-люминесценцию здоровой кожи контрольного животного, которому Yb-комплекс не вводили, не наблюдали в пределах шумов фотоприемника. Нахождение оптимальных значений γ_s требует проведения для каждого соединения его фармакокинетики на достаточно большом количестве животных. Некоторые результаты приведены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, коэффициент контраста в отдельных случаях достигал 12.

Таблица 2
Характеристика спектров люминесценции через 48 ч после инъекции для дикалиевой соли Yb(асас)-2,4-диметоксигематопорфирина IX

Диагностируемый объект	S, мм ²	γ_s
Центр саркомы	4300	12
Периферия саркомы	700	1,8
Здоровый участок кожи	375	–
Здоровая кожа контрольного животного	0 ± 125	–

Проведено пилотное исследование острой токсичности дикалиевой соли Yb(асас)-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX. Поставлены эксперименты на 46 мышах Balb/C по определению тест-доз и поиску максимально переносимой дозы препарата. Использовали дозы 125, 150, 175, 200, 250 мг/кг и 400 мг/кг массы тела животного. Показано, что LD₁₀₀ соответствует доза 400 мг/кг, LD₆₆ – 250 мг/кг. В основном исследование было направлено на поиск LD₁₀ (максимально переносимой дозы). Было установлено, что для мышей линии Balb/C максимально переносимая доза составляет 125 мг/кг массы тела. Соответственно терапевтические дозы лежат в диапазоне 10–25 мг/кг массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно низкой токсичности вводимого препарата.

Выводы

Синтезировано 15 Yb-комплексов порфириновых соединений, различающихся заместителями на периферии порфиринового кольца и, соответственно, спектральными свойствами. Результаты фармакокинетических исследований убедительно подтверждают высокую селективность накопления препарата на основе дикалиевой соли Yb (асас)-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX в опухоли по сравнению с другими органами экспериментальных животных (мышей). Так, люминесцентный контраст опухоль/печень и опухоль/селезенка для 72 ч после инъекции препарата был установлен как наивысший – 5,8 и 8,4 соответственно, что определяет этот временной интервал как самый оптимальный для диагностических целей при использовании данного соединения.

Сравнение данных по люминесцентной локализации опухолей животных со значениями контраста γ 2,5–3 для свободных оснований порфиринов [2] и 7–12 для иттербиевых комплексов порфиринов свидетельствует о справедливости выдвинутого предположения о возможности увеличения люминесцентного контраста переходом к иттербий-порфиринам, люминесцирующим в ближней ИК-области спектра.

Полученные данные позволяют рассматривать Yb-комплексы порфиринов как перспективные маркеры малой токсичности для люминесцентной диагностики опухолей без свойственной традиционным порфиринам фототоксичности и с высоким значением люминесцентного контраста и селективности накопления в опухоли.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ, грант № 3065.

Литература

1. Коровин Ю.В., Русакова Н.В., Попков Ю.А., Доценко В.П. Люминесценция иттербия и неодима в комплексах с бис-

макроциклическими лигандами // Журн. приклад. спектроскопии. 2002. Т. 69. № 6. С. 732–735.

2. Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Портативная спектроскопическая система для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Росс. хим. журн. Росс. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. 1998. Т. XLII. № 5. С. 50–53.
3. Миронов А.Ф. Современное состояние химии фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и родственных соединений // Успехи химии порфиринов. СПб.: НИИ химии СПбГУ, 2004. Т. 4. С. 271–292.
4. Популярная библиотека химических элементов. Книга 2. М.: Наука, 1983. 570 с.
5. Румянцев В.Д., Щамхалов К.С., Шилов И.П. и др. Спектрально-люминесцентные свойства иттербиевых комплексов порфиринов для ранней диагностики новообразований в ИК-диапазоне // Мед. физика. 2007. № 4. С. 45–49.
6. Соловьев К.Н., Цвирко М.П., Качура Т.Ф. Внутримолекулярная миграция энергии в комплексах лантаноидов с порфиринами // Оптика и спектроскопия. 1976. Т. 40. № 4. С. 684–690.
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и д. б. н. Е.М. Аксель // Вест. Росс. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 6. Вып. 3 (прил. 1). 132 с.
8. Таубер А.Ю., Нижник А.Н., Миронов А.Ф. и др. Фотохимическая активность порфириновых сенсibilizаторов в водных растворах // Биофизика. 1989. Т. 34. № 3. С. 364–367.
9. Шилов И.П., Щамхалов К.С., Рябов А.С. и др. Компактный комплекс на базе мощных светодиодов для экспресс-исследований спектрально-люминесцентных свойств металлокомплексов порфиринов // Мед. физика. 2008. № 4. С. 67–71.
10. Horrocks W.De W., Hove E.G. Water-soluble Lanthanide Porphyrins: Shift Reagents for aqueous Solution // J. Amer. Soc. 1978. V. 100. № 14. P. 4386–4392.
11. Wong C.P., Venteicher R.F., Horrocks W.De W. Lanthanide Porphyrin Complexes a potential new class of nuclear Magnetic Resonance Dipolar Probe // J. Amer. Soc. 1974. V. 96. № 22. P. 7149–7150.

Поступила в редакцию 10.03.2009 г.

Для контактов:

E-mail: ivavi@yandex.ru

УДК 616–002.77

Руженцова У.Ю.

Лазерная доплерография как метод ранней диагностики микроциркуляторных нарушений у больных системной склеродермией

Ruzhentzova U. Yu.

Laser dopplerography as a technique for early diagnostics of microcirculatory disorders in patients with systemic sclerodermia

Медицинский университет, лаборатория микроциркуляции, клиника внутренних болезней, г. Эссен, Германия

Обследовано 25 больных системной склеродермией (ССК) в возрасте от 36 до 70 лет (средний возраст $47 \pm 2,6$ года). Длительность заболевания составляла $8,3 \pm 1,7$ года. Исследовано функциональное состояние капиллярного кровотока методом лазерной доплерографии (ЛДГ), и оценена выраженность микроциркуляторных нарушений в зависимости от формы склеродермического процесса и наличия дигитально-ишемических поражений дистальных фаланг пальцев кистей. Результаты ЛДГ свидетельствуют о редукции капиллярного русла в сравнении с практически здоровыми. Более выраженное снижение показателей периферической микроциркуляции выявлено в группе с диффузной формой ССК, что подтверждает системность развития васкулопатий при ССК. Характер язвенно-некротических изменений дистальных

фаланг пальцев кистей влияния на показатели капиллярного кровотока не оказывает, что позволяет использовать ЛДГ в качестве метода ранней диагностики микроциркуляторных нарушений при ССК. *Ключевые слова:* системная склеродермия, микроциркуляторные нарушения, лазерная доплерография.

Purpose. To study the functional state of basal capillary blood flow using laser dopplerography, to evaluate markedness of microcirculatory impairments depending on the type of sclerodermic process and presence of ulcerous lesions in hand fingers of patients with systemic sclerodermia (SSc). *Material and methods.* 25 patients with systemic sclerosis (SSc) (aged $47 \pm 2,6$) were included into this study. Disease duration was $8,3 \pm 1,7$ years. We used a laser doppler imager (moor LDI V3.01) to continuously monitor changes in the skin blood flow and to have the picture of vascular dysfunction depending on SSc form and digital ulcerations on fingers. *Conclusion.* Results of LDI examination have showed reduction of capillary perfusion in comparison to healthy subjects. Peripheral microcirculation has decreased more in patients with diffuse SSc than in patients with limited SSc. Finger ulcerations have not influenced skin perfusion. We can use LDI examination as a diagnostic technique for early symptoms of microvascular dysfunction in SSc. *Key words:* laser dopplerography, microcirculatory disorders, systemic sclerodermia.

Введение

Системная склеродермия (ССК) – заболевание, патогенетическими звеньями которого являются каскадные нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся деструкцией эндотелия микрососудов с репликацией базальных мембран капилляров, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, гиперпродукцией коллагена и приводящие к вазоконстрикции и внутрисосудистым изменениям [1, 6]. По данным литературы, в 54% случаев микроциркуляторные нарушения предшествуют документированному началу заболевания, а дигитально-ульцерозные поражения пальцев кистей в 46% являются первым клиническим признаком при ССК [3].

Характер сосудистой патологии при ССК многообразен и включает в себя различные формы ангиопатий и васкулопатий, васкулитов и тромбоваскулитов, феномен Рейно, облитерирующие изменения с развитием язвенно-некротических поражений, ишемии и некрозов [4]. Дигитальные язвы составляют одну из причин болевого синдрома, которые приводят к снижению функциональных характеристик работы кистей, и как следствие, вызывают потерю трудоспособности и инвалидизацию больных.

Несмотря на многолетнее изучение проблемы васкулопатий при ССК, многие вопросы диагностики этой патологии остаются дискуссионными. С одной стороны, это связано с небольшим диапазоном диагностических методов ранних нарушений микроциркуляции, с другой – многообразием патогенетических механизмов и возможных взаимодействий их между собой.

Результаты ряда научных исследований последнего десятилетия, посвященные изучению изменений в системе микроциркуляции у больных ССК с использованием методики лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), показали снижение кровотока в сосудах капиллярного русла у пациентов ССК в сравнении с практически здоровыми [8]. Другими авторами было отмечено, что уровень базального кровотока коррелировал с числом капилляров ногтевого ложа, оцененного методом капилляромикроскопии [2, 7].

Развитие технических возможностей позволило в дальнейшем использовать лазерную доплерографию (ЛДГ), которая среди всех неинвазивных способов изучения микроциркуляторного русла

является наиболее информативным при оценке состояния капиллярного кровотока и позволяет количественно оценить концентрацию и скорость движущихся эритроцитов в поверхностных структурах кожи [11, 12].

Цель исследования

Цель исследования – изучить функциональное состояние базального капиллярного кровотока методом лазерной доплерографии, оценить выраженность микроциркуляторных нарушений в зависимости от формы склеродермического процесса и наличия дигитально-ульцерозных поражений дистальных фаланг пальцев кистей у больных ССК.

Дизайн и методы исследования

Исследование открытое, контролируемое и выполнено согласно критериям Хельсинской декларации по этике. В исследование включены 25 больных ранее диагностированной ССК (22 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 36 до 70 лет (средний возраст $47 \pm 2,6$ года). Длительность заболевания составляла $8,3 \pm 1,7$ года. Критериями исключения служили больные ССК с дисфункцией щитовидной железы, хроническими обструктивными заболеваниями легких, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, хронической почечной и печеночной недостаточностью, инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Постановку диагноза ССК основывали на критериях, рекомендованных Американской ассоциацией ревматологов [9]. У всех больных диагностирована характерная полисиндромная картина течения ССК. Лимитированная форма ССК (лССК) была выявлена у 76% больных, диффузная форма (дССК) – 24% больных. Хроническое течение болезни выявлено у 84% пациентов, подострое – у 16%.

У 68% больных ССК мы наблюдали поражение кожи и периферических сосудов в виде синдрома Рейно, у 44% выявлены ишемические язвы дистальных фаланг пальцев кистей.

76% больных ССК получали общепринятую терапию, а также терапию по поводу сосудистого синдрома, включающего прием антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы-5, аналогов простаглицлина, антагонистов

кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). За 2 недели до включения больного в исследование болезнь-модифицирующая терапия была отменена.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы.

Для оценки периферической микроциркуляции у больных ССК и практически здоровых мы использовали ЛДГ с применением сканера (Moog LDI V5.0 Axminster, Devon, Великобритания). В основе работы ЛДГ лежит принцип изменения скорости движущегося объекта (эритроцита) путем определения доплеровского изменения частоты зондирующего гелионеонового лазера длиной волны 632,8 нм. За единицу перфузии принимают величину потока эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани (PU) (рис. 1) [10].

Световодный зонд лазерного сканера обеспечивает доставку зондирующего излучения от лазера к области измерений и транспортировку к фотодиодам отраженного от ткани излучения, содержит моноволокна, ориентированные при измерениях перпендикулярно исследуемой поверхности. При взаимодействии с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости их движения. Амплитуда сигналов в приборе формируется от всех эритроцитов, находящихся в области зондирования, движущихся с разными скоростями и по разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артеривенулярных анастомозах. На выходе формируется сигнал, который определяется как показатель перфузии.

Величина частоты отраженного лазерного луча определяют по следующим формулам:

$$flux = k_1 \int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \frac{P(\omega)d\omega}{dc} - noise,$$

$$conc = k_2 \int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \frac{P(\omega)d\omega}{dc} - noise,$$

где ω – частота доплеровского сигнала, $P(\omega)$ – производительность сигнала при определенной частоте, dc – интенсивность света, ω_1 – частота высокого фильтра, ω_2 – частота глубокого фильтра, k_1 и k_2 – константы по шкале, $noise$ – чистый сигнал черного и белого фонов.

Лазерный сканер позволяет определять моно- и димензиональные параметры. В ходе измерения мы получаем реальные показатели перфузии в диапазоне от минимальных до максимальных значений и соответствующее реальному изображение перфузии дистальных фаланг кистей (рис. 2).

Для оптимизации получаемых результатов исследования проводили в положении пациента лежа на спине после 30-минутной фазы относительно-

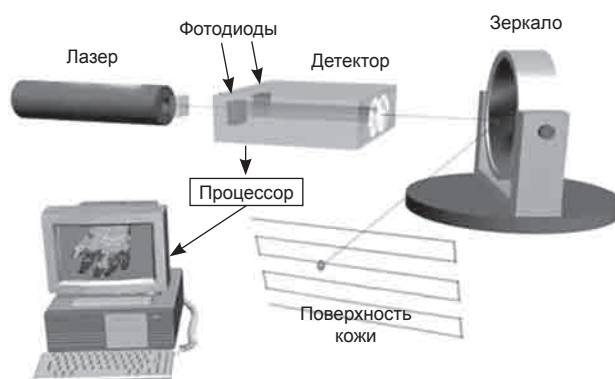


Рис. 1. Принцип работы лазерного сканера



Рис. 2. Схематичное изображение показателей перфузии дистальных фаланг кистей с использованием лазерного сканера

го покоя, в едином тепловом режиме помещения ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), в одно и то же время суток.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism V.5 (США) с использованием непараметрических методов. Определяли величину средней (M) и стандартное отклонение (m) различий между группами. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения показателей перфузии использовали t -тест. С целью определения связи между изучаемыми параметрами использовали также коэффициент корреляции и метод многомерной регрессии.

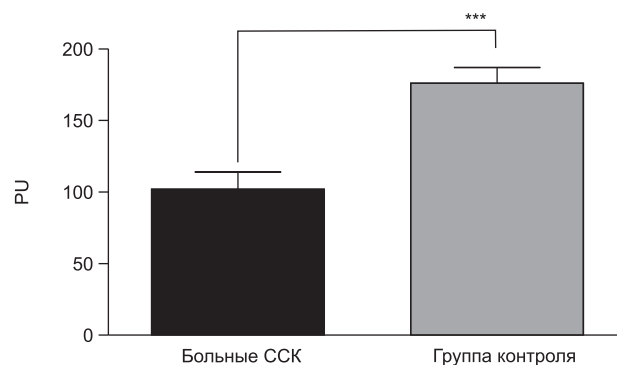
Результаты исследования и обсуждение

Статистический и графический анализ показателей ЛДГ демонстрировал редукцию капиллярного кровотока у больных ССК в сравнении с практически здоровыми (106 ± 12 PU vs. 178 ± 11 PU, $p = 0,0003$ соответственно (рис. 3).

Для исключения влияния на базальную периферическую перфузию таких физических факторов, как температура кожных покровов, температура окружающей среды в помещении и времени года, мы провели линейно-регрессионный анализ зависимости показателей микроциркуляции от вышеуказанных параметров. Значения базальной перфузии кистей у обследуемых имели тесную корреляционную взаимосвязь с температурой кожных покровов ($r = 0,47$, $p = 0,009$), однако температура окружающей среды, по нашим данным, влияния на изменения капил-



Рис. 3. Базальный кровоток кистей у больных ССК в сравнении с практически здоровыми. 1 – картина периферической микроциркуляции больного ССК. 2 – картина периферической микроциркуляции практически здорового



лярного кровотока не оказывала ($r = 0,009$, $p = 0,28$; $r = 0,002$, $p = 0,73$ соответственно, рис. 4).

Также в ходе исследования мы провели анализ зависимости выраженности микроциркуляторных нарушений от формы склеродермического процесса и наличия дигитально-ульцерозных поражений дистальных фаланг пальцев кистей у больных ССК. В группе больных с лССК значения капиллярной перфузии составляли 114 ± 7 PU, что достоверно выше в сравнении с показателями периферической

микроциркуляции при дССК 91 ± 4 PU, $p = 0,02$ (рис. 5). Однако факт наличия дигитально-язвенных поражений дистальных фаланг пальцев кистей не оказывал влияния на функциональное состояние капиллярного кровотока. Так, в группе больных ССК с дигитальными язвами показатели базальной перфузии находились в пределах 101 ± 5 PU и статистически не различались со значениями в группе больных ССК без дигитальных язв: 109 ± 10 PU, $p = 0,83$ (рис.5).

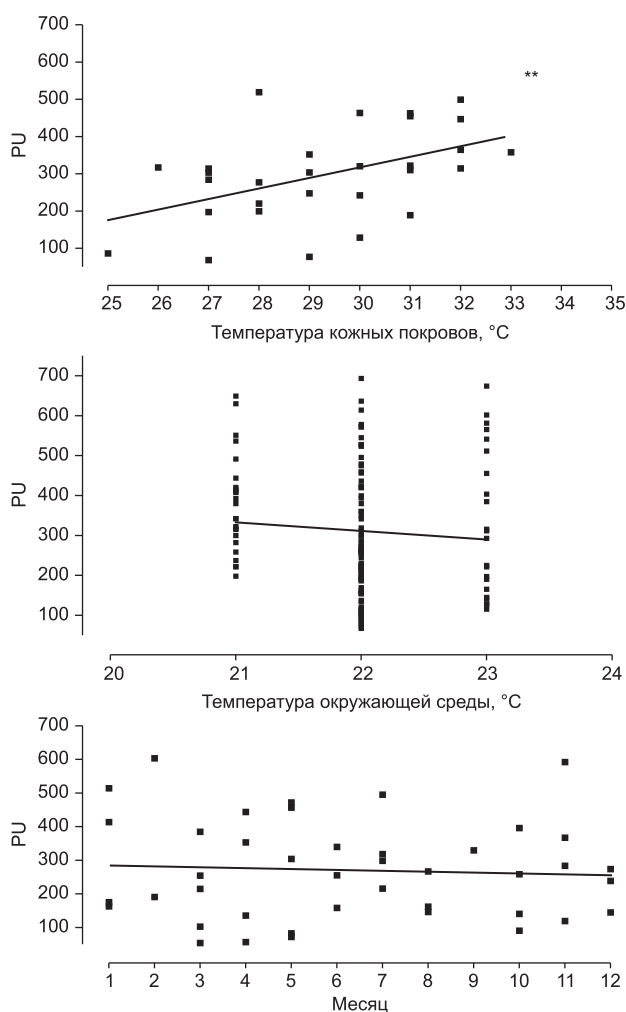


Рис. 4. Зависимость базального кровотока кистей от температуры кожных покровов, температуры окружающей среды и времени года у больных ССК

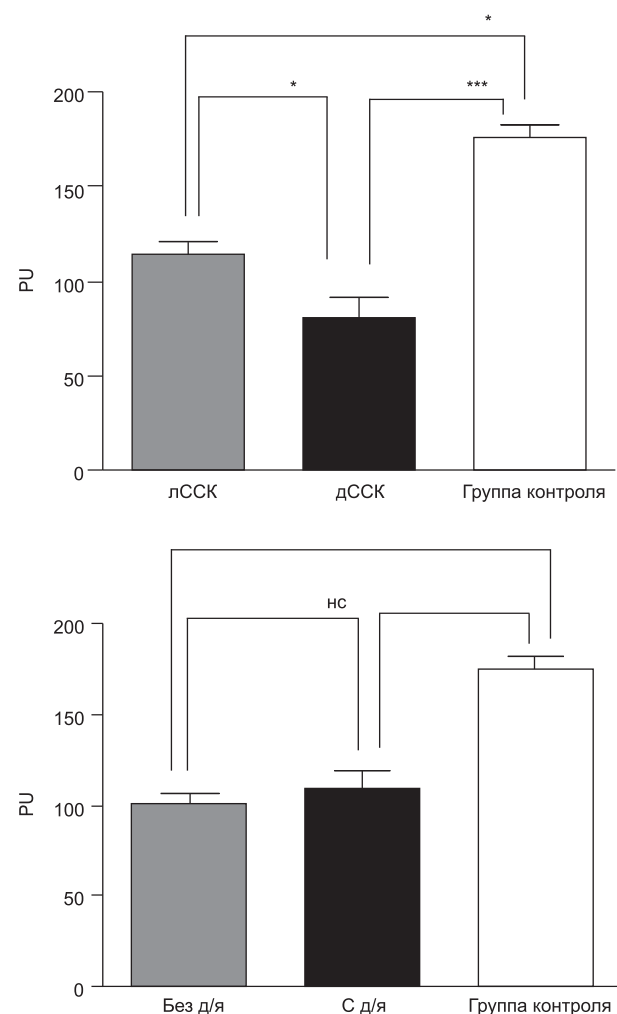


Рис. 5. Базальный капиллярный кровоток в зависимости от формы склеродермического процесса и наличия дигитальных язв у больных ССК

Поскольку при ССК сосуды являются ареной развития патологического процесса, более длительное изучение особенностей функционального состояния капиллярного русла при данной патологии настоятельно необходимо. Следует отметить, что в научной литературе работы по изучению микроциркуляции при ССК единичны и посвящены изучению микроциркуляторных изменений методом лазерной флоуметрии [8, 13]. В отличие от своего предшественника лазерный сканер позволяет оценить перфузию не только в определенной точке обследования, а в целом ареале. Кроме того, ЛДГ имеет дополнительно ряд других преимуществ: простота использования, безопасность, независимость от исследователя, получение количественных данных, отражающих характер перфузии [10].

Исследования нашей рабочей группы по изучению периферической микроциркуляции у здоровых добровольцев выявили 95% коэффициент воспроизводимости между двумя различными исследователями на фоне внутрикожного введения субстанций ацетилхолина ($r = 0,94$) и эндотелина-1 ($r = 0,90$) [10]. О высокой воспроизводимости результатов свидетельствуют и результаты исследования у здоровых добровольцев, где регистрировали достоверную линейную корреляцию между абсолютными значениями перфузии ЛДГ и абсолютными показателями перфузии ЛДФ, она составляла на фоне введения туберкулина в течение 48 часов между $r = 0,72$ и $r = 0,93$ [13].

Учитывая неспецифичность сосудистых изменений при ССК, степень и характер выраженности микроциркуляторных нарушений в зависимости от особенностей течения склеродермического процесса, можно провести дифференциальную диагностику, оценить тяжесть и прогноз течения заболевания в дальнейшем.

Выводы

1. В группе больных ССК в сравнении с практически здоровыми при ЛДГ мы регистрировали достоверное снижение показателей периферической микроциркуляции.
2. Взаимосвязь между показателями капиллярной перфузии и формой склеродермического процесса отражает генерализованный характер нарушений микроциркуляции при ССК, что предопределяет не только поражение кожи, но и внутренних органов.
3. Наличие дигитально-ульцерозных поражений дистальных фаланг пальцев кистей у больных ССК не оказывает влияния на выраженность измене-

ний капиллярного кровотока. Поэтому лазерная доплерография, как метод объективной оценки базальной периферической перфузии, может быть использован для ранней диагностики микроциркуляторных нарушений, особенно в группе больных без язвенно-некротических изменений, что, в свою очередь, имеет определяющее значение в прогностическом аспекте и выборе медикаментозной терапии у больных ССК.

Литература

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Научн.-практ. ревматология. 2007; 1: с. 39–45.
2. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis // Z. Rheumatol. 2004; 63: p. 457–462.
3. Chung L., Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis // Autoimmun Rev. 2006; 5: p. 125–128.
4. Ho M., Veale D., Eastmond C., Nuki G., Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. 2000; 59: p. 39–43.
5. Krieg T., Hunzelmann N., Gabrielli A., Jablonska S. Scleroderma // Eur. J. Dermatol. 2008; 18: p. 213–214.
6. LeRoy E.C. Systemic sclerosis. A vascular perspective // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1996; 22: p. 675–694.
7. Lonzetti L.S., Joyal F., Raynaud J.P., Roussin A., Goulet J.R., Rich E., Choquette D., Raymond Y., Senecal J.L. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma // Arthritis. Rheum. 2001; 44: p. 735–736.
8. Picart C., Carpentier P.H., Brasseur S., Galliard H., Piau J.M. Systemic sclerosis: blood rheometry and laser Doppler imaging of digital cutaneous microcirculation during local cold exposure // Clin. Hemorheol. Microcirc. 1998; 18: p. 47–58.
9. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee // Arthritis Rheum. 1980; 23: p. 581–590.
10. Rushentsova U., Opazo Saez A.M., Mosel F., Nurnberger J., Gossel M., Mitchell A., Schafers R.F., Philipp T., Wenzel R.R. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability // Br. J. Clin. Pharmacol. 2005; 59: p. 511–519.
11. Stucker M., Heese A., Hoffmann K., Rochling A., Altmeyer P. Precision of laser Doppler scanning in clinical use // Clin. Exp. Dermatol. 1995; 20: p. 371–376.
12. Stucker M., Jeske M., Hoffmann K., Altmeyer P. Laser Doppler Scanning bei progressiver Sklerodermie. Phlebologie 1995; 24: p. 9–14.
13. Seifalian A.M., Stansby G., Jackson A., Howell K., Hamilton G. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin // Eur. J. Vasc. Surg. 1994; 8: p. 65–69.
14. Sunderkotter C., Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). 2006; 45. Suppl. 3: p. 33–35.

Поступила в редакцию 10.06.2009 г.

Для контактов:

E-mail: ruljana@mail.ru

УДК 617.547; 535.21

Чудновский В.М., Буланов В.А., Юсупов В.И., Корсков И.В., Косарева О.В., Тимошенко В.С.

Экспериментальное обоснование лазерного пункционного лечения остеохондроза позвоночника

Chudnovskiy V.M., Bulanov V.A., Yusupov V.I., Korskov I.V., Kosareva O.V., Timoshenko V.S.

Experimental backgrounding for laser puncture treatment of spinal osteochondrosis

Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, г. Владивосток

*Целью работы, выполненной в ТОИ ДВО РАН, было экспериментальное обоснование лазерного пункционного метода устранения дискогенной компрессии спинно-мозговых корешков. Изучены акустические шумы, возникающие при выполнении манипуляций в межпозвонковом диске под действием непрерывного лазерного излучения умеренной мощности как *in vivo*, так и *in vitro*. Показано, что в межпозвонковом диске вследствие контакта разогретого дистального участка лазерного оптоволокна с тканью генерируются мощные акустогидродинамические возмущения ударного типа, способные приводить к перемещению и перемешиванию дегенеративно измененной ткани в пространстве дефекта фиброзного кольца и грыжевого выпячивания. Такие процессы приводят к уменьшению плотности грыжевого выпячивания и тем самым снижают дискогенную компрессию спинно-мозговых корешков. Ключевые слова: лазер, оптоволокно, гидродинамика, межпозвонковый диск, лечение.*

*Purpose. To evaluate the effectiveness of laser puncture technique for removing discogenic compression of spinal roots. Material and methods. Acoustic noises in intervertebral discs developing under manipulations and continuous laser irradiation of moderate power both *in vivo* and *in vitro* have been studied. A semiconductor laser with moderate power (3–5 W, wavelength 0,97 μm) was used. Results. It has been shown that powerful acoustohydrodynamic shock-type processes are generated in intervertebral discs due to the contact with a heated distal tip of laser fiber. These processes can move and mix degenerative tissues in the fibrous ring defect space and hernia protrusion thus decreasing discogenic compression at spinal roots. Key words: laser, fiber optics, hydrodynamics, intervertebral disc, treatment.*

Введение

Идея о лазерном пункционном лечении дискогенной компрессии спинно-мозговых корешков была реализована практически сразу после появления лазерных устройств, излучение которых передается по оптоволокну [2]. Однако данный тип оперативного вмешательства осуществлялся в рамках общепринятой идеологии, основанной на проведении нуклеотомии, как необходимом элементе операции по устранению диско-радикулярного конфликта. Тотальная лазерная абляция пульпозного ядра (лазерная нуклеотомия) межпозвонкового диска (МД) требовала высокой мощности излучения (десятки ватт) Nd:YAG-лазера – первого лазерного устройства, использованного для выполнения такого типа оперативных вмешательств [6]. Излучение Nd:YAG-лазера ($\lambda = 1,06$ мкм) практически не поглощается водой. Поэтому мощное лазерное излучение такой длиной волны выходит за границы МД, интенсивно поглощается пигментированными тканями, в частности кровью, и приводит к ожогам за пределами пояснично-двигательного сегмента (ПДС). Последующие рубцовые изменения ухудшают положительные результаты такого типа оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков, с чем в свое время столкнулись и авторы данной работы. Однако основным недостатком лазерной нуклеотомии следует считать практически полную потерю амортизационных функций ПДС. Указанные обстоятельства привели к необходимости поиска новых лазерных технологий, свободных от указанных недостатков.

В ряде работ [9, 10] для пункционного устранения дискогенной компрессии было предложено использовать полупроводниковый лазер умеренной мощности $\sim 3\text{--}5$ Вт с длиной волны излучения $\lambda = 0,97$ мкм. Это излучение приблизительно в 4 раза сильнее поглощается водой, чем излучение Nd:YAG-лазера и вкуче с невысокой мощностью практически не выходит за пределы МД, что исключает какие-либо ожоги в окрестности ПДС. В основе данной технологии лечения грыж МД лежит отказ от общепринятой идеологии лечения, связанной с проведением нуклеотомии. Вместо тотальной абляции пульпозного ядра в межпозвонковом диске в процессе контактного воздействия лазером дистальным, «черненным» участком оптоволокна формируются многочисленные разнонаправленные каналы. Воздействие излучением лазера производят с использованием умеренного механического давления в направлении оси световода. По мере формирования каналов в диск периодически через пункционную иглу вводят физиологический раствор (0,9% водный раствор NaCl). В результате проводимых таким образом манипуляций ткань диска теряет менее 2–4% своей массы (минус ткань) и диск остается сохраненным более чем на 96–98%. Метод получил название пункционной поликанальной лазерной декомпрессии МД (ППЛДЦ) [9], а усовершенствованный вариант – метод лазерного интервенционного воздействия при остеохондрозе [10].

Установлено, что в результате манипуляций, проводимых по методикам [9, 10], происходит резкое снижение плотности (20–50%) грыжевого выпячивания

ния, определяемое на компьютерно-томографических (КТ) изображениях («эффект Суляндзиги») [9]. Анализ многочисленных КТ-изображений позволил установить, что снижение плотности грыжевого выпячивания связано с кавернизацией грыжи, превращением ткани, по сути, в мягкую губку, за счет чего устраняется диско-радикулярный и диско-васкулярный конфликт (рис. 1). Появление в области грыжевого выпячивания множества различных по объему и конфигурации полостей (рис. 1) нельзя объяснить исключительно термоабляцией грыжи, поскольку эффект наблюдается не только тогда, когда разогретый дистальный конец лазерного оптоволоконного инструмента находится непосредственно в зоне грыжевого выпячивания, но и когда манипуляции проводят в центре диска на достаточно большом расстоянии от грыжи. В этой связи возникла гипотеза о лазероиндуцированной гидродинамической природе «эффекта Суляндзиги», когда каверны в грыже могут образоваться в результате действия большой совокупности акустогидродинамических эффектов, обусловленных быстрым, взрывным вскипанием жидкости вблизи разогретого торца лазерного волоконного инструмента и колебаниями плотности парогазоводяной смеси в межпозвонковом диске [11]. С целью проверки данной гипотезы и, собственно, экспериментального обоснования данного метода лечения было предложено изучить акустические шумы, возникающие в межпозвонковом диске под действием лазерного излучения как непосредственно во время проведения хирургических манипуляций *in vivo*, так и в отдельных дисках *in vitro*.

Материал и методы исследований

Воздействие *in vivo* и *in vitro* осуществляли сходным образом, проводились с перерывами и в целом длились 7 мин. Лазерное излучение длиной волны 0,97 мкм и мощностью 3 Вт подавали несколько раз.

Совокупное время работы лазерной установки составило приблизительно 5 мин. По мере воздействий в диск четырехкратно вводили водный раствор 0,9% NaCl в объеме до 1 мм³. Во всех экспериментах был использован полупроводниковый лазерный скальпель «ЛАЗОН-10П» производства ИРЭ – ПОЛЮС (г. Фрязино М.О.).

Измерения акустических шумов при выполнении манипуляций *in vivo* проводили с помощью специализированного микрофона с частотной полосой 0,3–2000 Гц, который размещали в проекции оперируемого МД и регистратора на базе персонального компьютера. В экспериментах *in vitro* материалом для исследований служили цельные пояснично-двигательные сегменты, взятые при вскрытии шести человек, умерших в возрасте от 45 до 75 лет от соматических заболеваний. В 2 наблюдениях в анамнезе имелись указания на остеохондроз. Морфологически в этих случаях МП диски имели признаки дегенеративных и склеротических изменений. В качестве волоконного инструмента применяли кварцевые световоды с внешним диаметром 400 и 640 мкм и диаметром кварцевой жилы 300 и 400 мкм соответственно.

Для проведения акустических измерений использовали установку, блок-схема которой представлена на рис. 2. Объект исследований (ПДС) помещали в бассейн с водой размером 40×40 см. Для регистрации акустических сигналов использовали гидрофон 8100 фирмы Brule и Kyere (Дания) с полосой 0,1 Гц – 200 кГц и чувствительностью 26,9 мкВ/Па, который также помещали в воду на расстоянии 1 см от объекта, гидрофонный усилитель (предусилитель) 2650 фирмы Brule и Kyere, широкополосный усилитель У 7–6, осциллограф Voltcraft 662, аналого-цифровой преобразователь (АЦП – L – card 873). Акустические сигналы, генерируемые в межпозвонковом диске в низкочастотной области спектра, до-

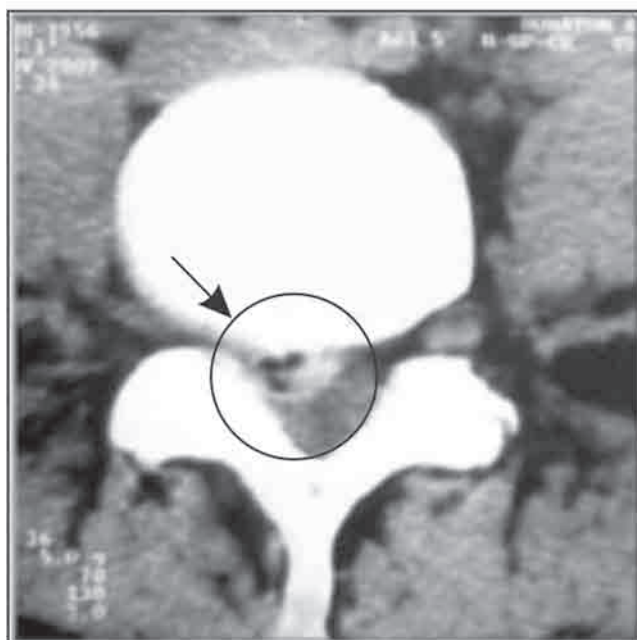


Рис. 1. Дробление грыжи на отдельные фрагменты за счет образовавшихся полостей [4]

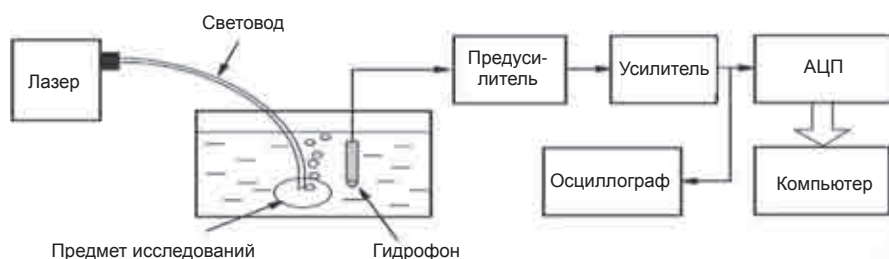


Рис. 2. Блок-схема установки для регистрации акустических шумов

полнительно исследовали на установке, блок-схема которой изображена на рис. 3. Пояснично-двигательный сегмент жестко крепили к пьезоэлектрическому датчику диаметром 65 мм, толщиной 2 мм и чувствительностью 34 мкВ/Па двумя проволоочными держателями. Сигнал с датчика поступал на усилитель постоянного тока У 5–10 с коэффициентом усиления 1–10 000 и рабочей полосой частот 0–60 кГц. Использовали 12-разрядную плату ввода L-Card 783 с быстродействием 3 МГц.

Результаты и их обсуждение

На рис. 4, 5 приведены спектрограммы (а) и спектры (б) фрагментов акустических сигналов (в), полученных при проведении пункционной лазерной манипуляции по методике ППЛДД у пациента непосредственно в операционной *in vivo* (рис. 4) и в случае, когда исследования были проведены на межпозвонковом диске в составе отдельного позвоночно-двигательного сегмента *in vitro* (рис. 5). Измерения акустического шума показали, что при лазерном формировании каналов в хрящевой ткани с предварительным введением физиологического раствора, в межпозвонковом диске под действием непрерывного лазерного излучения длиной волны 0,97 мкм и мощностью 3 Вт формируется сложный акустический сигнал (рис. 4, в и 5, в). Сигнал имеет вид коротких, интенсивных и спектрально широких акустических колебаний длительностью $\sim 3 \cdot 10^{-3}$ с, объединенных в серию импульсов. Длительность импульсов, полученных *in vivo*, ~ 2 –3 с, а в случае, когда сигнал регистрировали в отдельном ПДС (*in vitro*), $\sim 0,1$ –0,5 с. Импульсы чередуются квазипериодически с частотой, различной в различных фазах манипуляции и лежащей в частотной области 1–10 Гц, что определяет низкочастотную составляющую генерируемого акустического сигнала. В этих отдельных импульсах сосредоточена основная акустическая энергия. Широкий спектр генерируемых акустических колебаний (вертикальные полосы на спектрограммах, рис. 4 и 5) и малая длительность ($\sim 3 \cdot 10^{-3}$ с) указывают на то, что импульсы составлены из колебаний ударного типа.

Удары чередуются квазипериодически с частотой ~ 100 Гц (чередующиеся характерные удары – эффект «отбойного молотка»). В высокочастотной области акустический шум представляет собой излучение с широкими спектральными максимумами в интервалах частот 600–700 Гц, 1–2 кГц и 10 кГц, связанными с динами-

кой парогазовой водяной смеси. В дегенеративно измененном диске низкочастотные колебания обнаруживались визуально в виде мощных с частотой ~ 4 Гц колебаний введенной в диск пункционной иглы. При этом частоты ~ 100 Гц проявлялись тактильно в форме ощущений слабого электрического тока. Исследование амплитуд генерируемых акустических сигналов показало, что под действием непрерывного лазерного излучения длиной волны 0,97 мкм и мощностью 3–5 Вт в дегенеративно измененном диске ПДС регистрируется рост квазистатического давления до значений $5 \cdot 10^3$ – 10^4 Па, модулированного колебаниями с частотой порядка 100 Гц и амплитудой 10^2 – $3 \cdot 10^2$ Па. Высокое стационарное давление, нагнетаемое в МД, может являться источником мощных низкочастотных колебаний в диске за счет периодического сброса давления при выходе парогазовой смеси из зоны действия лазерного скальпеля.

Таким образом, экспериментально обнаружено, что внутри МД одновременно генерируются мощные низкочастотные импульсы с частотой порядка единиц Гц и колебания ударного типа с частотой около 100 Гц. Генерация звука возникает в результате контакта разогретого до высоких температур (700–1000 °С [9]) дистального участка лазерного оптоволокну с водой и водонасыщенной тканью МД. Такой контакт приводит к взрывному кипению вод-

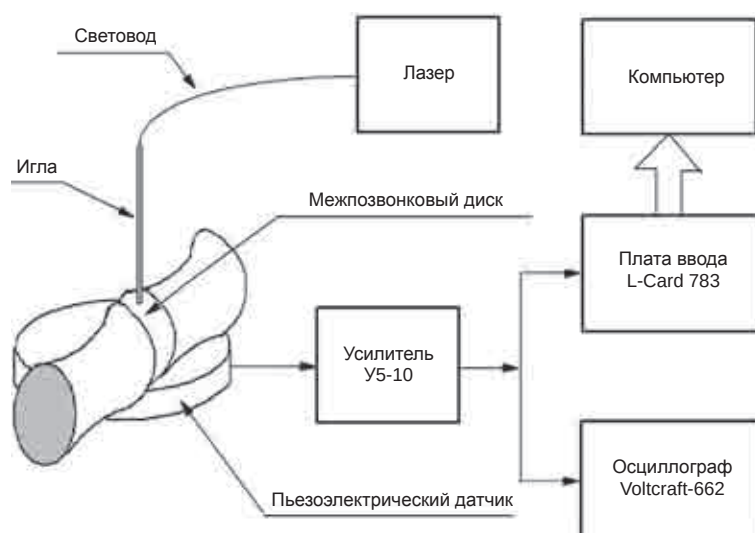


Рис. 3. Схема установки для регистрации низкочастотных акустических сигналов, возбуждаемых в МД под действием непрерывного лазерного излучения

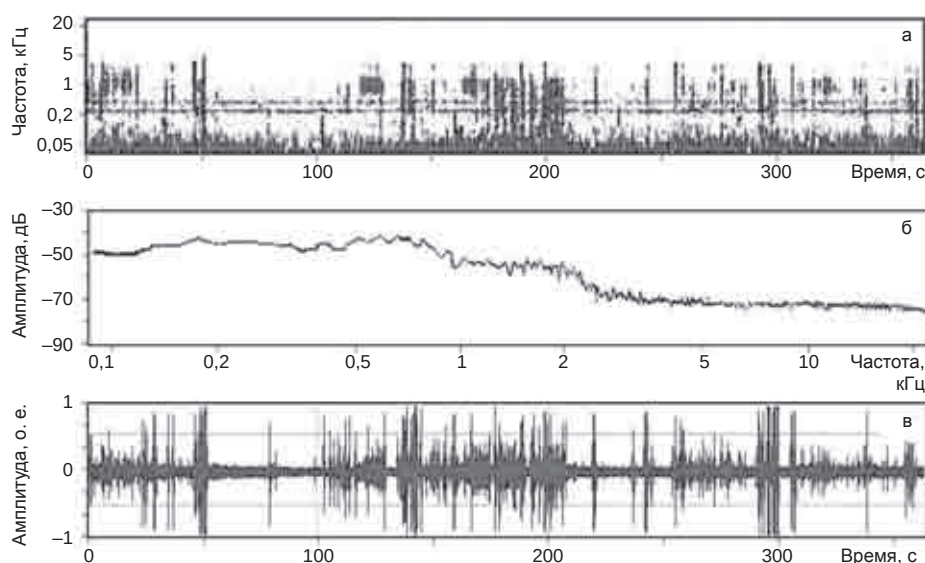


Рис. 4. Спектрограмма (а), спектр (б) и акустический сигнал (в), полученные при проведении лазерной манипуляции по методике ППЛДД непосредственно в операционной

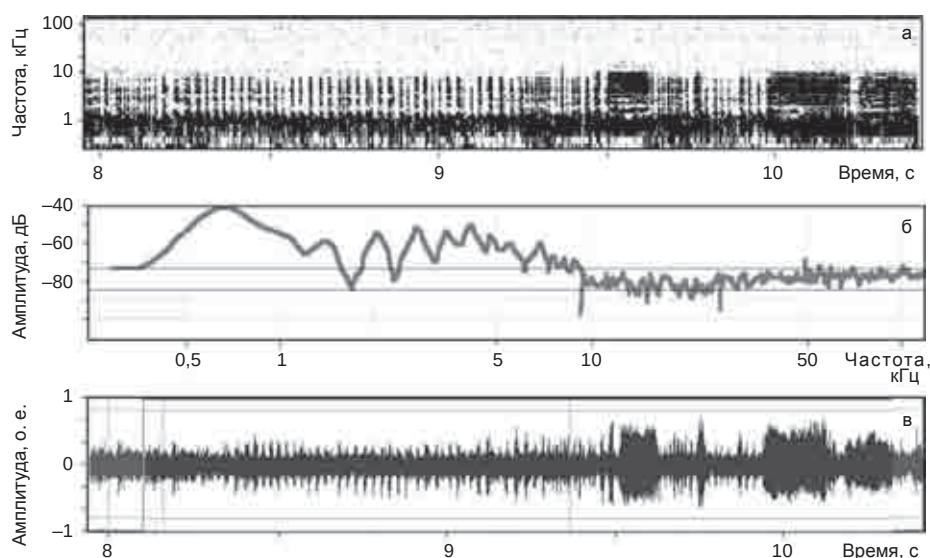


Рис. 5. Спектрограмма (а), спектр (б) и акустический сигнал (в), генерируемый в ПДС при продвижении волокна по межпозвонковому диску

ного раствора и горению коллаген содержащей хрящевой ткани МД, которая наполняется парогазовыми пузырьками. Поскольку барьер экзотермической реакции для коллагена преодолевается уже при 185 °С (локальный максимум тепловыделения около 340 °С, абсолютный – около 500 °С) [16], в межпозвонковом диске появляется дополнительный источник энергии. Оценки показывают, что дополнительная энергия при температуре рабочего участка оптоволокна 700–1000 °С выделяется приблизительно за 10^{-5} – 10^{-4} с [5], что приводит к резкому расширению спектра генерируемого акустического сигнала, и он приобретает вид «полос» на спектрограммах (рис. 4 и 5).

Исследуемые в данной работе лазероиндуцированные гидродинамические процессы в принципе отличаются от процессов генерации ударных волн, возбуждаемых в водной среде под действием корот-

ких и мощных импульсов лазерного излучения, используемых для целей лазерной литотрипсии уратов [8]. Процессы различаются не только формой лазерного излучения (импульсное или непрерывное), но и механизмом генерации акустических колебаний. В случае импульсного возбуждения действующим началом является кавитация, вызванная схлопыванием пузырьков [18], тогда как в нашем случае большое значение помимо кавитации имеют газовые пузырьки, появляющиеся вследствие сгорания ткани. Эти многочисленные пузырьки, увеличивая сжимаемость среды, приводят к резкому снижению в ней скорости звука и трансформации спектра акустического сигнала в низкочастотную область. В резонансных условиях в такой среде становится возможной генерация мощных низкочастотных механических колебаний [7].

Отметим, что дегенеративно измененный диск с грыжей имеет форму резонатора Гельмгольца [7, 9], в котором дефект фиброзного кольца является его горлом. Резонатор наполнен дегенеративно измененной фиброзно-хрящевой тканью пульпозного ядра, смешанной с парогазовыми пузырьками, появившимися в результате сгорания водонасыщенной ткани диска. Нетрудно показать, что для характерных размеров поясничных дисков человека и с учетом снижения скорости звука в среде с пузырьками до значений, близких к скорости звука в воздухе, собственные частоты такого резонатора Гельмгольца будут располагаться в области ~100 Гц. Возможно, по этой причине данные частоты появляются в наших экспериментах. Помимо резонансных условий импульсы на частотах ~100 Гц снижают статическое трение между отдельными соприкасающимися фрагментами дегенеративно измененной ткани пульпозного ядра (разжижают среду), значительно уменьшают нагрузку на разрыв самой ткани [12], что в условиях резонанса Гельмгольца и наличия мощных низкочастотных колебаний приводит к интенсивному

перемещению и перемешиванию сложного газо-фиброзно-хрящевого композита в пространстве дефекта фиброзного кольца и грыжи и насыщению этого пространства газом. Таким образом, плотность грыжи резко снижается, она становится подобной мягкой губке, и, как следствие, снижается дискогенная компрессия спинно-мозговых корешков.

Отметим также, что для достижения положительного лечебного эффекта в лечении грыж МД оптоволокну в диске необходимо продвигать. При остановке волокна достаточно быстро возникает эффект так называемого кризиса кипения [7], когда перед торцом световода ткань выгорает и образуется полость, наполненная газом, что уменьшает теплопередачу от торца оптоволокну к ткани МД. При этом все гидродинамические процессы останавливаются и лечение становится неэффективным. В клинической практике этот эффект практически всегда присутствует [9]. Попытка лечить дискогенную компрессию на поясничном уровне методом лазерной дерцепции, который применяют для купирования болевых синдромов на уровне шейного отдела позвоночника, не будет эффективной, поскольку для достижения дерцепции при лазерировании оптоволокну устанавливаются неподвижно [1].

Рассматриваемые акустомеханические ударные процессы помимо того, что разрушают грыжу, могут вызвать регенерацию хрящевой ткани [4]. Хорошо известно, что хондроциты тесно связаны с внеклеточным матриксом. Механическое воздействие на внеклеточный матрикс приводит к активации механотрансдукционного сигнального каскада, который изменяет метаболическую активность хондроцитов [14, 17]. Это, в свою очередь, сопровождается пролиферацией, изменением морфологических характеристик и усилением синтетических процессов в этих клетках [13, 15]. Таким образом, вполне возможно, что в основе регенеративного эффекта лазерного излучения лежит вызванная гидродинамическим возмущением активация взаимодействия молекул внеклеточного матрикса с механорецепторами хондроцитов – интегринами.

Заключение и выводы

В работе экспериментально показано, что при контактном воздействии лазерным излучением на МД полупроводниковым лазером умеренной мощности (3 Вт) с длиной волны 0,97 мкм по методике лазерного интервенционного воздействия при остеохондрозе [10] и пункционной поликанальной лазерной декомпрессии МД (ППЛДД) [9] в водонасыщенной ткани МД генерируются мощные акустогидродинамические возмущения ударного типа. Эти возмущения возникают вследствие контакта разогретого до высоких температур (700–1000 °С) дистального участка лазерного оптоволокну с водой и водонасыщенной фиброзно-хрящевой тканью МД. Подобный контакт приводит к взрывному кипению

водного раствора и горению коллаген содержащей хрящевой ткани. Горение, будучи дополнительным источником энергии, совместно с кипением воды приводит к формированию многочисленных парогазовых пузырьков, которые поднимают квазистатическое давление в диске до значений $5 \cdot 10^3$ – 10^4 Па и более. В динамике рост давления промодулирован низкочастотными колебаниями с частотой ~ 1 – 10 Гц и колебаниями ударного типа с частотой порядка 100 Гц, амплитуда которых составляет $\sim 10^2$ – $3 \cdot 10^2$ Па. Предположительно низкочастотные колебания образуются в результате периодического сброса давления при выходе парогазовой смеси из зоны действия лазерного скальпеля, а колебания ударного типа возникают вследствие возбуждения в дегенеративно измененном межпозвоночном диске с грыжей резонанса Гельмгольца. Акустомеханическое возбуждение в условиях резонанса Гельмгольца приводит к перемещению и перемешиванию насыщенной газом дегенеративно измененной ткани в пространстве дефекта фиброзного кольца и грыжевого выпячивания. Таким образом, менее плотная, насыщенная газом ткань за счет переноса замещает грыжу, обуславливая к КТ-наблюдаемому резкому снижению плотности в пространстве грыжевого выпячивания и, как следствие, снижению дискогенной компрессии спинно-мозговых корешков притом, что диск остается на 96–98% сохранным.

Заметим, что практически все биологические ткани при контактном лазерном воздействии будут генерировать акустомеханические колебания, поскольку они насыщены водой и горят с выделением энергии при температуре существенно более низкой, чем температура рабочего участка лазерного оптоволокну. Эти колебания могут быть использованы, например, для лазероиндуцированной ударной акустической санации костно-мозговых каналов при лазерном пункционном лечении остеомиелита [3], контактной лазерной санации лорорганов, контактного разрушения кист и др. С другой стороны, посредством активации механотрансдукционного сигнального каскада на клеточном уровне эти колебания могут оказывать более глубокое воздействие на ткань, что в контактной лазерной хирургии в настоящее время совершенно не учитывается.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 09-02-00714-а.

Литература

1. Галин Ю.М., Клименко С.П., Толокевич В.А., Фомина Г.А. Малоинвазивная хирургия методом ПЛДД в лечении диско-радикулярных синдромов поясничного остеохондроза // Мат. Дальнев. рег. конф. «Медицинская физика и новейшие медицинские технологии». Владивосток: ИМФ им. У.Х. Копиллема, 2005. С. 31–32.
2. Еремеев Д.В., Козель А.И., Лифшиц Ф.И. Боковой доступ при хирургическом лечении поясничного остеохондроза позвоночника высокоинтенсивным лазерным излучением // Тез. годичной науч.-практ. конф. «Лазерные технологии в медицине». Челябинск: ЧГИЛХ, 1998. С. 19.

3. Крочек И.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. и др. Лазерная остеоперфорация в лечении острого и хронического остеомиелита. Метод. рекоменд. Челябинск: ЧГМА, ЧГУ, 2004. 34 с.
4. Лазерная инженерия хрящей / Под ред. В.Н. Багратошвили, Э.Н. Соболя, А. Б. Шехтера. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 488 с.
5. Ларионов В.М., Зарипов Р.Г. Автоколебания газа в установках с горением. Казань: Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 2003. 227 с.
6. Мусалатов Х.А., Аганесов А.Г. Хирургическая реабилитация корешкового синдрома при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. М.: Медицина, 1998. 84 с.
7. Накоряков В.Е., Покусаев Б.Г., Шрейбер И.Р. Волновая динамика газо- и парожидкостных сред. М.: Энергоатомиздат, 1990. 248 с.
8. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. Уч.-пед. пособ. СПб.: СпецЛит, 2000. 175 с.
9. Сандлер Б.И., Суляндзига Л.Н., Чудновский В.М., Юсупов В.И. и др. Перспективы лечения дискогенных компрессионных форм пояснично-крестцовых радикулитов с помощью пункционных неэндоскопических лазерных операций. Владивосток: Дальнаука, 2004. 181 с.
10. Чудновский В.М., Юсупов В.И. Метод лазерного интервенционного воздействия при остеохондрозе // Патент № 2321373. Бюллетень № 10. 10.04.2008.
11. Чудновский В.М., Юсупов В.И., Иваненко А.В., Щедренок В.В. Лазериндуцированные гидродинамические эффекты в пункционном хирургическом лечении пояснично-крестцовых радикулитов // VII Поленовские чтения. Тез. Всерос. науч.-практ. конф. Раздел I. III. СПб., 2008. С. 168.
12. Bellucci G., Seedhom B.B. Mechanical behaviour of articular cartilage under tensile cyclic load // Rheumatology. 2001. № 40. P. 1337–1345.
13. Burg M.A., Tillett E., Timpl R., Stallcup W.B. Binding of the NG2 proteoglycan to type VI collagen and other extracellular matrix molecules // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 26110–26116.
14. Chowdhury T.T., Salter D.M., Bader D.L., Lee D.A. Integrin mediated mechanotransduction processes in TGFβ-stimulated monolayer-expanded chondrocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. V. 318. P. 873–881.
15. Fukushi J., Makagiansar I.T., Stallcup W.B. NG2 proteoglycan promotes endothelial cell motility and angiogenesis via engagement of galectin-3 and α3β1 integrin // Mol. Biol. Cell. 2004. V. 15. P. 3580–3590.
16. Lozan L.F., Pena-Rico M.A., Heredia A., Ocotla ´ Nfiores J., Gomez-Corte ´ S. A., Vela ´ Zquez R., Belio I.A., Bucio L. Thermal analysis study of human bone // J. of Materials Sci. 2003. V. 38. P. 4777–4782.
17. Millward-Sadler S.J., Salter D.M. Integrin-dependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction // Ann. Biomed. Eng. 2004. V. 32. P. 435–446.
18. Rink K., Delacretaz G., Salathe R.P. Fragmentation process of current laser lithotriptors // Lasers Surg. Med. 1995. V. 16. P. 134–146.

Поступила в редакцию 20.04.2009 г.

Для контактов:

E-mail: chudnovsky@poi.dvo.ru

УДК 612.31.1:612.428:612.1:616–073:615.849.19

Казаков О.В., Бергман Ю.Э., Асташов В.В., Майоров А.П., Чепик В.И.

Исследование структуры регионарных лимфатических узлов верхней и нижней челюстей и кровотока в десне нижней челюсти при дефекте зубных рядов и лазерной коррекции

Kazakov O.V., Bergman J.E., Astashov V.V., Majorov A.P., Chepik V.I.

Examination of regional lymph node structures in maxillae and mandibulae and examination of blood circulation in mandible gums in rats having defects in the dental row and having laser correction

ГУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН», Новосибирск

С помощью морфометрических методов исследовали структуру поверхностных шейных лимфатических узлов, а лазерной доплеровской флоуметрии – изменение перфузии в десне нижней челюсти крыс в условиях нормы, при дефекте зубных рядов верхней и нижней челюстей и при коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением. Работа выполнена в лаборатории общей патологии и физиологии лимфатической системы ГУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН» (г. Новосибирск). Дефект зубного ряда в условиях общей анестезии создавали путем удаления верхней резцовой части верхней и нижней челюстей крыс в течение 2 мес., каждые 2 нед. (с 4 до 6 мес. возраста крыс). В последние две недели эксперимента через день производили сеансы лазерного воздействия на область десны верхней и нижней челюстей (по 5 мин на каждую). Показано, что в условиях лазерной терапии в поверхностных шейных лимфатических узлах, являющихся регионарными для полости рта, структурные признаки активации гуморального звена иммунитета выражены в меньшей, а повышение транспортной функции в большей степени, чем в группе без коррекции. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии выявили улучшение микроциркуляции в полости рта, лучшую вазомоторную активность микрососудов в сочетании с преобладанием флуктуации кровотока, синхронизированного с кардиальным ритмом, по сравнению с группой без коррекции. Ключевые слова: зубы, лимфатические узлы, кровообращение, диагностика, лазерное излучение.

Purpose. To study the structure of superficial cervical lymph nodes using morphometric techniques; to study changes in gums of the mandible jaw in rats using laser doppler flowmetry in normal status, in defects of dental row at the maxillae and mandibulae and under the correction with low-level He-Ne-laser light. *Material and methods.* The study has been performed in the Laboratory of General Pathology and Physiology of the Lymphatic System in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology of Siberian Division of Russian Academy of Medical Science in the city of Novosibirsk. 45 non-linear male rats aged 4–6 months were taken for this. All experimentation work was done according to the regulations of European Union (86/609/EC). Defects of the dental row were made under narcosis by removing upper incisive maxillae and mandibulae teeth each 2 weeks during 2 months (from 4 till 6 months of experimental rats age). During the last two weeks of experimentation maxillae and mandibulae

gums were irradiated with laser light (5 min each) every other day. Results. As it has been shown in superficial cervical lymph nodes under laser therapy structural signs of activation in the humoral chain of immunity are less expressed, and the transport function is more expressed than in the animals who had no laser correction. In the study group laser doppler flow measurements have revealed improvements of microcirculation in the oral cavity, better vasomotor activity of microvessels in combination with predominance of fluctuation of blood circulation synchronized with cardiac rhythm comparing to the group without laser light correction. Key words: teeth, lymphatic nodes, blood circulation, diagnostics, laser light.

Введение

Частичное отсутствие зубов является одним из самых распространенных заболеваний. В нашей стране в общей структуре оказания медицинской помощи больным в лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля это заболевание составляет от 40 до 75% и встречается во всех возрастных группах пациентов [8, 9]. Нарушение жизненно важной функции организма – пережевывания пищи – сказывается на процессах пищеварения и поступления в организм необходимых питательных веществ, нередко является причиной развития заболеваний желудочно-кишечного тракта воспалительного характера [4, 5]. Изучение распределения и накопления свободных жирных кислот как субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в пробах центральной лимфы и крови в условиях дефекта зубного ряда выявило более выраженное развитие окислительного стресса при усилении прооксидантных процессов в центральной лимфе по сравнению с таковым в крови. Дефекты зубного ряда, вызывая постоянное алиментарное повреждение слизистой оболочки пищеварительного канала, обуславливают патогенную активацию ПОЛ и, как следствие, развитие хронического лимфотоксикоза и тканевые повреждения в лимфатическом регионе тонкой кишки [1]. Лимфатическая система является важным коллектором, удаляющим продукты нарушенного метаболизма, катаболизма клеток и токсины [2, 3]. Ослабление дренажно-детоксикационной функции лимфатической системы приводит к накоплению интерстициальной жидкости с высоким содержанием токсичных продуктов. В комплексе факторов коррекции этого состояния важное место занимает лазерная терапия, в основе действия которой выявлены процессы активации микроциркуляции и гидратирования тканей, способствующие разведению и быстрому удалению токсинов из тканевого интерстиция. Проведение медико-биологических исследований по изучению действия лазерного излучения на организм в рамках лимфологии имеет, по нашему мнению, несомненные перспективы как в области фундаментально-теоретической, так и в области практического использования в клинической практике.

Целью работы являлось исследование структуры поверхностных шейных лимфатических узлов и кровотока в десне у крыс в условиях нормы, при дефекте зубных рядов верхней и нижней челюстей и коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением.

Материал и методы

В работе использовали здоровых половозрелых нелинейных крыс-самцов в количестве 45 особей. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС). Животные были разделены на 3 группы по 15 животных в каждой: 1-я группа – интактные животные (контроль, возрастная группа 6 мес.); 2-я группа – животные с дефектом зубных рядов верхней и нижней челюстей (возрастная группа 6 мес.); 3-я группа – животные с дефектом зубных рядов верхней и нижней челюстей, которым через день (в условиях общей анестезии) последние две недели удаления части резцов верхней и нижней челюстей производили чрескожное гелий-неоновое (лазер ЛГН-111) лазерное воздействие на фронтальную область десны верхней и нижней челюстей (по 5 мин на каждую). Плотность потока мощности лазерного излучения 20 мВт/см², диаметр светового пятна – порядка 1 см. Дефект зубных рядов верхней и нижней челюстей создавали в условиях эфирной общей анестезии путем удаления животным в возрасте с 4 до 6 мес. верхней (коронковой) части резцов верхней и нижней челюстей [6]. Удаления зубов проводили каждые 2 нед., что не позволяло резцам восстановиться. Резцы крыс имеют широкую, открытую полость зуба, заполненную пульпой, таким образом, они как бы «бескорневые» и продолжают расти в течение всей жизни [11]. Последние 2 нед. перед забором материала для гистологического исследования и исследования кровотока в десне никаких манипуляций с резцами верхней и нижней челюстей крыс не проводили. Эвтаназию животных осуществляли эфиром. Для гистологического исследования забирали поверхностные шейные лимфатические узлы [11]. По стандартной гистологической методике выполняли проводку материала, заливали объекты исследования в парафиновые блоки, с которых делали гистологические срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и азури-эозином [10]. Морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов производили в отдельных структурно-функциональных зонах исследуемых лимфатических узлов. Морфометрию срезов проводили методом точечного счета с помощью стандартной сетки (256 точек), вмонтированной в окуляр микроскопа МБС-10. Подсчитывали абсо-

лютное количество клеток при помощи окулярной сетки площадью 2025 мкм². Измерение кровотока при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проводили на наркотизированных животных. Применяли лазерный анализатор капиллярного кровотока (ЛАКК–01, НПП «Лазма», Россия). Измерение кровотока проводили на длинах волн излучения 0,63 мкм, во фронтальном участке десны нижней челюсти, время записи ЛДФ-граммы составляло 3 мин. Вычисление амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществляли с помощью прилагаемого к анализатору ЛАКК-01 программного обеспечения. При анализе доплерограмм мы оценивали динамику среднего значения показателя микроциркуляции – М, среднеквадратического отклонения – δ , коэффициента вариации – K_v . В работе рассматривались три частотных диапазона, в которых осуществляется модуляция стенки сосуда [12]. Медленные колебания (зона LF-ритма) определяются активностью собственных компонентов микроциркуляторного русла. Быстрые колебания (зона HF-ритма) совпадают с дыхательными ритмами и зависят от колебаний венозного кровотока в связи с изменением давления в грудной клетке в фазы вдоха и выдоха. Кардиоритмы (зона CF-ритма) совпадают с пульсовыми колебаниями кровотока. Так как на практике не всегда удобно использовать абсолютные величины амплитуд колебаний в выделяемом спектре частот, в исследованиях мы оценивали соотношение $A_{\max HF}$ и $A_{\max CF}$ к $A_{\max LF}$, а также индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) [7]. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и определяли значимость различий (p – стандартная ошибка среднего). За критический уровень значимости в данном исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование поверхностных шейных лимфатических узлов при нарушении целостности зубных рядов позволило нам выявить структурно-клеточные преобразования в лимфатических узлах, собирающих лимфу от области языка, носогубного лимфатического сплетения, нижней и верхней челюстей, неба и десен. По эфферентным лимфатическим сосудам лимфа оттекает в центральные шейные лимфатические узлы и далее в шейный проток [11]. В условиях дефекта зубных рядов структурно-функциональная организация поверхностных шейных лимфатических узлов по классификации академика Ю.И. Бородин (1969) изменяется с фрагментированного типа (у интактной группы животных) на промежуточный (корково-мозговой (к/м) индекс – 1,13) (табл. 1). В лимфатических узлах были выявлены структурные признаки активации гуморального звена иммунитета: увеличена площадь вторичных лимфоидных узелков (на 51,9%), увеличено число зрелых форм клеток лимфоидного и незрелых форм плазматического

рядов в структурно-функциональных зонах (в герминативных центрах – числа малых лимфоцитов – на 13,5%, клеток на стадии митоза – на 41,9%; в мозговых тяжах – числа плазмобластов на 96,2%, клеток на стадии митоза – на 75,6%, макрофагов – в 3 раза). Транспорт лимфы через лимфатический узел повышен, о чем свидетельствует расширение краевого синуса, – на 87,5%.

Таблица 1
Относительные площади структурно-функциональных зон поверхностных шейных лимфатических узлов крыс (возраст 6 мес.) при моделировании вторичной адентии и коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением ($M \pm \Delta m$), %

Структурно-функциональные зоны	Интактные	Адентия	Адентия + лазер
Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков	3,66 $\pm$ 0,52	6,84 $\pm$ 0,6*	5,8 $\pm$ 0,35*
Мантий вторичных лимфоидных узелков	4,45 $\pm$ 0,66	5,48 $\pm$ 0,78	4,48 $\pm$ 0,28
Вторичные лимфоидные узелки	8,11 $\pm$ 0,59	12,32 $\pm$ 0,7*	10,3 $\pm$ 0,64**
Первичные лимфоидные узелки	3,1 $\pm$ 0,28	4,32 $\pm$ 0,44*	5,4 $\pm$ 0,27**
Корковое плато	4,15 $\pm$ 0,56	4,73 $\pm$ 0,64	6,16 $\pm$ 0,37**
Паракортикальная зона	29,7 $\pm$ 1,29	27,22 $\pm$ 1,42	28,08 $\pm$ 1,91
Мозговые тяжи	39,29 $\pm$ 1,8	31,99 $\pm$ 1,68*	25,0 $\pm$ 0,87**
Мозговые синусы	9,61 $\pm$ 1,34	11,15 $\pm$ 0,78	17,9 $\pm$ 1,05**
Краевой синус	1,84 $\pm$ 0,24	3,45 $\pm$ 0,41*	2,82 $\pm$ 0,37*
Капсула	4,2 $\pm$ 0,47	4,83 $\pm$ 0,56	4,34 $\pm$ 0,49
Корковое вещество	45,1 $\pm$ 2,2	48,6 $\pm$ 2,48	49,92 $\pm$ 3,41
Мозговое вещество	48,9 $\pm$ 2,26	43,14 $\pm$ 2,63*	42,92 $\pm$ 2,36*
В-зависимая зона	50,5 $\pm$ 2,98	48,63 $\pm$ 2,54	40,7 $\pm$ 2,52**
Корково/мозговой индекс	0,92 $\pm$ 0,06	1,13 $\pm$ 0,08	1,16 $\pm$ 0,1

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с интактными животными: * – $p < 0,05$; ** – отличия достоверны в сравнении с экспериментальной адентией при $p < 0,05$.

При воздействии низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением на десну верхней и нижней челюстей в условиях дефекта зубных рядов структурно-функциональная организация поверхностных шейных лимфатических узлов изменяется с фрагментированного типа (у интактной группы животных) на промежуточный (к/м индекс – 1,16). Как и в экспериментальной группе без коррекции, в лимфатическом узле выявлены структурные признаки активации гуморального звена иммунитета: увеличены относительные площади вторичных (на 26,8%) и первичных (на 72,4%) лимфоидных узелков, коркового плато – на 48,4%; в структурных компонентах лимфатического узла выявлено увеличение численности лимфобластов, малых лимфоцитов, клеток на стадии митоза, макрофагов. При этом структурные признаки активации гуморального звена иммунитета были выражены в меньшей степени, чем в группе без

коррекции (табл. 1 и 2). При лазерной коррекции мы наблюдали увеличение площади синусной системы в большей степени, чем в группе без коррекции, что свидетельствует о повышении транспортной функции лимфатических узлов: увеличена площадь мозговых – на 86,3% и краевого – на 53,3% синусов.

Таблица 2
Цитоархитектоника структурно-функциональных зон поверхностных шейных лимфатических узлов крыс (возраст 6 мес.) при моделировании вторичной адентии и коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением ($M \pm \Delta m$), %

Клеточные элементы	Интактные	Адентия	Адентия + Лазер
<i>Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов</i>			
Лимфобласты	7,97 $\pm$ 0,13	9,0 $\pm$ 0,3*	9,1 $\pm$ 0,4*
Средние лимфоциты	21,51 $\pm$ 0,66	19,92 $\pm$ 0,27	19,2 $\pm$ 0,4*
Малые лимфоциты	36,65 $\pm$ 0,86	41,6 $\pm$ 0,39	42,76 $\pm$ 0,93*
Макрофаги	15,54 $\pm$ 0,27	12,22 $\pm$ 0,4*	15,49 $\pm$ 0,53*
Ретикулярные клетки	1,59 $\pm$ 0,13	4,1 $\pm$ 0,13*	7,1 $\pm$ 0,27**
Тучные клетки	5,18 $\pm$ 0,53	0,45 $\pm$ 0,1	0,34 $\pm$ 0,13*
Митозы	4,18 $\pm$ 0,27	5,93 $\pm$ 0,27*	2,35 $\pm$ 0,11**
Нейтрофилы	3,98 $\pm$ 0,27	4,53 $\pm$ 0,21*	2,19 $\pm$ 0,13**
Эозинофилы	3,39 $\pm$ 0,13	2,26 $\pm$ 0,13*	1,52 $\pm$ 0,13**
<i>Мозговые тяжи</i>			
Малые лимфоциты	25,0 $\pm$ 0,86	24,35 $\pm$ 0,53	26,98 $\pm$ 0,4*
Макрофаги	5,21 $\pm$ 0,27**	15,38 $\pm$ 0,5*	9,13 $\pm$ 0,15**
Ретикулярные клетки	6,25 $\pm$ 0,4**	4,27 $\pm$ 0,13*	5,95 $\pm$ 0,27*
Плазмобласты	7,81 $\pm$ 0,27**	15,38 $\pm$ 0,4*	7,54 $\pm$ 0,31*
Незрелые плазматические клетки	22,92 $\pm$ 0,48**	17,94 $\pm$ 0,5*	22,69 $\pm$ 0,73*
Зрелые плазматические клетки	23,44 $\pm$ 0,66**	9,87 $\pm$ 0,4*	11,9 $\pm$ 0,13**
Митозы	3,65 $\pm$ 0,27**	6,41 $\pm$ 0,27*	8,73 $\pm$ 0,21**
Нейтрофилы	2,6 $\pm$ 0,13	3,84 $\pm$ 0,13*	4,76 $\pm$ 0,3**
Эозинофилы	3,12 $\pm$ 0,27**	2,56 $\pm$ 0,12	2,38 $\pm$ 0,13
<i>Мозговые синусы</i>			
Малые лимфоциты	46,16 $\pm$ 0,53	52,26 $\pm$ 0,7*	40,56 $\pm$ 0,4**
Макрофаги	8,39 $\pm$ 0,27	11,4 $\pm$ 0,27*	16,1 $\pm$ 0,18**
Ретикулярные клетки	11,39 $\pm$ 0,4	3,48 $\pm$ 0,13*	14,0 $\pm$ 0,37**
Тучные клетки	7,19 $\pm$ 0,4	1,49 $\pm$ 0,22*	1,4 $\pm$ 0,1*
Зрелые плазматические клетки	11,39 $\pm$ 0,27	9,96 $\pm$ 0,27*	14,68 $\pm$ 0,32**
Митозы	7,79 $\pm$ 0,15	5,48 $\pm$ 0,13*	4,2 $\pm$ 0,13**
Нейтрофилы	4,07 $\pm$ 0,13	7,96 $\pm$ 0,31*	5,94 $\pm$ 0,2**
Эозинофилы	3,6 $\pm$ 0,12	7,96 $\pm$ 0,27*	3,15 $\pm$ 0,13*

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с интактными животными: * – $p < 0,05$; • – отличия достоверны в сравнении с экспериментальной адентией при $p < 0,05$.

Исследование микроциркуляции в десне нижней челюсти при помощи ЛДФ в условиях нарушения целостности зубных рядов, по сравнению с интактной группой, выявило увеличение показателя микроциркуляции – в 2 раза, среднеквадратического отклоне-

ния – в 2,4 раза, амплитуды в частотных диапазонах $A_{\max}LF$ – в 3,1 раза и $A_{\max}HF$ – в 3,3 раза, $A_{\max}CF$ – в 2 раза (табл. 3). При этом расчетные данные свидетельствуют об активации миогенной активности вазомоторов (соотношение $A_{\max}LF/M$ увеличено на 40%) и флуктуации кровотока, синхронизированного с дыхательным ритмом (увеличивается соотношение $A_{\max}HF/\delta$ – на 36,2%).

В условиях лазерного воздействия было обнаружено усиление миогенной активности вазомоторов (соотношение $A_{\max}LF/M$ увеличено на 80%), флуктуации кровотока, синхронизированного с дыхательным (увеличивается соотношение $A_{\max}HF/\delta$ – на 87,2%) и кардиальным ритмами (увеличивается соотношение $A_{\max}CF/\delta$ – на 75%) (табл. 3). По сравнению с группой без коррекции уровень перфузии в десне снижен – на 25,5% (приближаясь, но оставаясь повышенным по сравнению с интактной группой) на фоне повышения активности пассивного механизма микроциркуляции, определяемого, в наибольшей степени, флуктуацией кровотока, синхронизированного с кардиальным ритмом (увеличены соотношения $A_{\max}CF$ – в 2,3 раза, $A_{\max}CF/\delta$ – в 2,2 раза, $A_{\max}CF/A_{\max}LF$ – в 2,5 раза). При этом отмечаемое увеличение коэффициента вариации, как по сравнению с интактной группой, так и группой с дефектом зубных рядов без коррекции, может отражать активацию микроциркуляции в десне нижней челюсти, так как это повышение обусловлено также и лучшей вазомоторной активностью микрососудов (повышается миогенная активность вазомоторов – на 29%).

Таблица 3
Показатели микроциркуляции и соотношения амплитуд колебаний в красном диапазоне спектра излучения в десне крыс (возраст 6 мес.) при моделировании вторичной адентии и коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением ($M \pm \Delta m$)

Показатели микроциркуляции	Интактные	Адентия	Адентия + Лазер
M	18,12 $\pm$ 0,9	36,71 $\pm$ 2,32*	27,35 $\pm$ 0,7**
δ	0,72 $\pm$ 0,06	1,76 $\pm$ 0,5*	1,85 $\pm$ 0,4*
Kv	4,0 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,64	6,73 $\pm$ 0,73**
ИЭМ	1,76 $\pm$ 0,18	1,84 $\pm$ 0,16	1,09 $\pm$ 0,23**
$A_{\max}LF$	0,87 $\pm$ 0,09	2,71 $\pm$ 0,45*	2,36 $\pm$ 0,27*
$A_{\max}CF$	0,17 $\pm$ 0,07	0,34 $\pm$ 0,01*	0,79 $\pm$ 0,14**
$A_{\max}HF$	0,34 $\pm$ 0,04	1,12 $\pm$ 0,1*	1,63 $\pm$ 0,41*
$A_{\max}CF/A_{\max}LF$	0,2 $\pm$ 0,07	0,13 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,11*
$A_{\max}HF/A_{\max}LF$	0,4 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,22*
$A_{\max}LF/M$	0,05 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,004*	0,09 $\pm$ 0,01**
$\delta/A_{\max}LF$	0,83 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,11	0,78 $\pm$ 0,17
$A_{\max}CF/\delta$	0,24 $\pm$ 0,1	0,19 $\pm$ 0,01*	0,42 $\pm$ 0,07**
$A_{\max}HF/\delta$	0,47 $\pm$ 0,06	0,64 $\pm$ 0,06*	0,88 $\pm$ 0,06*

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с интактными животными: * – $p < 0,05$; • – отличия достоверны в сравнении с экспериментальной адентией при $p < 0,05$.

Закключение

В условиях экспериментального нарушения целостности зубных рядов в структуре поверхностных шейных лимфатических узлов были выявлены

признаки активации гуморального звена иммунитета (увеличена площадь вторичных лимфоидных узелков, число зрелых форм клеток лимфоидного и незрелых форм плазматического рядов), транспортной функции регионарных лимфатических узлов (увеличена площадь краевого синуса). В десне возрастает уровень перфузии, усиление активного и пассивного (преобладание дыхательного ритма) механизмов микроциркуляции.

В условиях лазерной коррекции при дефекте зубных рядов признаки активации гуморального звена иммунитета выражены в меньшей, а транспортного потенциала в большей степени, чем группой без коррекции. По сравнению с группой без коррекции наиболее выражено повышение функционирования активного механизма микроциркуляции, преобладание в пассивном механизме микроциркуляции флуктуации кровотока, синхронизированного с кардиальным ритмом.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что дефект зубных рядов, влияя на функциональное состояние жевательной системы, определяет характер структурной организации регионарных лимфатических узлов и перфузии тканей. Полученные данные являются выражением специфического саногенного действия гелий-неонового низкоэнергетического лазерного излучения на функциональную активность отдельных звеньев микроциркуляторного русла, которое в условиях дефекта зубного ряда уменьшает степень эндогенной интоксикации организма, обусловленного формированием стойкого нарушения функции пережевывания пищи, восстанавливая барьерно-детоксикационную функцию регионарных лимфатических узлов.

Литература

1. Асташиова Т.А., Бергман Ю.Э., Казаков О.В., Морозов С.В., Астахов В.В. Свободные жирные кислоты как маркеры эндотоксикоза в условиях модели адентии и ее немедикаментозной коррекции // Лазерная медицина. 2009. Том 13. Вып. 2. С. 39–44.
2. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: РГМУ, 2000. 276 с.
3. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система // Эф. терапия. 1998. Т. 4. № 2. С. 11–16.
4. Волжин О.О. Биохимические изменения в смешанной слюне при адентиях: Автореф. дис. ... к. м. н. Ростов-на-Дону, 2005. 23 с.
5. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гильмияров Э.М., Клейман М.С., Баишева Г.М., Романова Ю.В., Кретова И.Г. Нарушения гомеостаза полости рта при адентии // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. «Мед.». 2001. № 3. С. 114–117.
6. Иткина С.В. Анатомо-физиологическая характеристика возрастных особенностей мышц жевательного аппарата в норме и при повреждении зубочелюстной системы: Автореф. дис. ... к. м. н. Новосибирск, 2001. 18 с.
7. Козлов В.И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни // Мат. II Всерос. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». М., 2000. С. 5–15.
8. Конейкин В.Н., Миргазизов М.З. Ортопедическая стоматология. Изд. 2-е доп. М.: Медицина, 2001. 624 с.
9. Малый А.Ю. Медико-правовое обоснование врачебных стандартов оказания медицинской помощи в клинике ортопедической стоматологии: Автореф. дис. ... д. м. н. М., 2001. 38 с.
10. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.
11. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы (лабораторные животные). СПб.: Лань, 2001. 464 с.
12. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // Microvasc. Res. 1999. Vol. 57. № 3. P. 298–309.

Поступила в редакцию 04.05.2009 г.

Для контактов:

E-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

УДК 616-018.25-001.4-085.849.19

Тарасенко И.В.

Содержание белков протеолиза в динамике заживления раневого дефекта слизистой оболочки щеки крыс, вызванного лазерным излучением

Tarasenko I.V. (Moscow, Russia)

Levels of proteolysis proteins in the dynamics of wound healing in buccal rat's mucous after laser scalpel incision

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Цель. Изучение содержания профермента матриксной металлопротеиназы-1 (проММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), участвующих в регуляции протеолиза в слизистой оболочке щеки крыс после воздействия эрбиевым (Ег:УАС) лазером и скальпелем в динамике заживления раневого дефекта. **Методы исследования.** Динамические биохимические исследования количества проММП-1 и ТИМП-1, провоспалительных интерлейкинов-1b (ИЛ-1b) и ИЛ-6 в области раневого дефекта. **Основные результаты.** Повышение количества исследованных белков наблюдается через двое суток, затем снижается и приближается через 7 суток к значениям контрольной группы. Выявлена положительная взаимосвязь между увеличением количества ТИМП-1 и ИЛ-1b через 24 и 48 ч после нанесения раны. **Выводы.** Содержание проММП-1, ТИМП-1, ИЛ-1b и ИЛ-6 после повреждения скальпелем существенно отличается от количества исследованных белков в раневом дефекте после лазерного воздействия. **Ключевые слова:** слизистая оболочка полости рта, регенерация, лазерное воздействие.

Purpose. To study in dynamics the level of proenzyme matrix metalloproteinase-1 (proMMP-1) and its tissue inhibitor (TIMP-1) participating in the proteolysis regulation in the wound defect in buccal rat's mucous after incision made with Er: YAG laser beam and traditional scalpel. *Material and method.* Dynamic biochemical research of proMMP-1, TIMP-1 and anti-inflammatory interleukines-1 β (IL-1 β) and IL-6 in wound defect has been made. *Results.* The research performed has shown that in the study group the level of investigated proteins increases in 2 days, then decreases approaching the levels of the control group by the 7th day. A positive correlation has been found between TIMP-1 and IL-1 β increase 24 and 48 hours after the incision. *Conclusion.* The amount of proMMP-1, TIMP-1, IL-1 β and IL-6 in buccal mucosa in rats after the incision performed by a traditional scalpel is considerably different from that after the incision performed by laser scalpel. *Key words:* mucous membrane in the oral cavity, regeneration, laser light.

Актуальность темы

В хирургической практике основными инструментами для рассечения и иссечения тканей являются скальпель и ножницы. В качестве альтернативы режущим инструментам применяются криоскальпель, электронож и лазерное излучение с различными длинами волн. Выбор рационального хирургического метода позволяет добиваться хорошего клинического результата (Гук А.С., 1998; Нагих А.В., 2007). Несмотря на различие раневых повреждений, выделены фазы регенерации, характерные для всех видов ран. Однако эти различия зависят от характера, размера, способа нанесения, локализации и степени инфицированности раны (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Мустафаев М. с соавт., 1998).

Заживление раневого дефекта опосредуют цитокины, а также активные медиаторы, выделяемые клетками сосудистого эндотелия (Кетлинский С.А. с соавт., 1992). Пролиферативная фаза заживления раны характеризуется разрастанием соединительнотканного матрикса, которое регулируется интерлейкином-1. Этот цитокин также контролирует активность матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), участвующей в разрушении белковых компонентов межклеточного матрикса (Davies D., Metzger H., 1983; Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M., 2002). ММП синтезируются в виде препроферментов, и после отщепления сигнального пептида образуется профермент, состоящий из последовательности аминокислот, в которой остаток цистеина, находящийся в активном центре, связывает молекулу Zn^{2+} (Kontinen Y.T. et al., 2002). В условиях нормы в тканях содержится незначительное количество ММП, а их активность зависит от присутствия тканевых белковых ингибиторов (ТИМП) в окружающей среде (Libby P., Lee R.T., 2000). Известно четыре вида ТИМП, выделенных из различных тканей человека, которые различаются по специфическому действию на металлопротеиназы и способны связываться как с активными, так и неактивными формами ММП. Показано, что в живом организме для поддержания гомеостаза соблюдается четкое равновесие между активаторами протеолиза и их ингибиторами (Prakobphol A. et al., 2000; Вавилова Т.П., 2008). Это позволяет рассматривать протеиназы не только в качестве деструктивных ферментов, обеспечивающих катаболизм белков и образование пептидов и аминокислот, но и основных участников регуляторных процессов,

отвечающих за сохранность клеточного протеома (Ротанова Т.В., Мельников Э.Э., 2008).

Цель работы

Целью нашего исследования явилось изучение содержания профермента матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора ТИМП-1, участвующих в регуляции протеолиза, в слизистой оболочке щеки крыс после воздействия эрбиевым (Er: YAG) лазером и скальпелем в динамике заживления раневого дефекта.

Материал и методы

В эксперименте было использовано 36 беспородных крыс-самцов массой тела 250–300 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Животные находились в соответственно оборудованном виварии с достаточным освещением и вентиляцией в специальных пластмассовых клетках, закрывающихся металлической сеткой. Крысам в условиях эфирного наркоза проводили иссечение слизистой лоскута на внутренней стороне щеки. С левой стороны раневую поверхность формировали воздействием Er:YAG-лазера с длиной волны 2940 ± 2 нм, мощностью 4 Вт, импульсом 700 мкс в режиме «long», частотой 20 Гц и временем экспозиции 15 с под водным охлаждением. На правой стороне щеки крыс иссечение слизистой проводили стандартным хирургическим скальпелем. Крыс всех экспериментальных групп декапитировали в условиях эфирного наркоза, с соблюдением правил эвтаназии, согласно Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным на 1-, 2-, 3-, 5- и 7-е сут. В качестве контроля были взяты образцы слизистой оболочки полости рта у крыс ($n = 6$), не подвергавшихся хирургической операции. Ткань слизистой оболочки щеки в области дефекта отсепааровывали и гомогенизировали в фарфоровой ступке на холоде, с добавлением 0,5 М раствора трис-HCl буфера ($pH = 7,3$). Гомогенат центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученной надосадочной жидкости иммуноферментным методом определяли содержание провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6 (пг/мг ткани), профермента матриксной металлопротеиназы-1 (проММП-1) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (нг/мг ткани). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7,0». Значимость

различий для количественных переменных между группами оценивали по критерию Манна–Уитни. Для анализа взаимосвязи между признаками применяли корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований

На рис. 1 и 2 представлены данные о содержании проММП-1 и ТИМП-1 в слизистой оболочке щеки крыс в динамике заживления раны, вызванной Ег: АГ-лазерным излучением. Согласно полученным данным, количество проММП-1 было в сотни раз меньше, чем количество ТИМП-1.

Через 1 сут после нанесения раны Ег:YAG-лазерным излучением содержание проММП-1 и ТИМП-1 в слизистой оболочке щеки крыс достоверно понижалось ($p < 0,05$), а через 2 сут количество этих белков недостоверно увеличивалось, но не приближалось к показателям контрольной группы. В последующие сроки количество проММП-1 и ТИМП-1 несколько понижалось по сравнению со 2-ми сут, а через 7 сут содержание как проММП-1,

так и ТИМП-1 приближалось к значениям контрольной группы.

Несколько иную картину наблюдали в группе животных, раневой дефект которых был сформирован скальпелем (рис. 3, 4). Так, наибольшее понижение проММП-1 было отмечено на 3-и сут опыта, которое постепенно нарастало к 7-м сут. Содержание ТИМП-1 увеличивалось через 2 сут после нанесения раны скальпелем, а затем снижалось и его количество, оставаясь достоверно ($p < 0,05$) низким по отношению к контролю.

Для оценки активности протеолиза и его регуляции в слизистой оболочке крыс мы использовали коэффициент, отражающий соотношение количества ТИМП-1 и проММП-1 (табл. 1).

У крыс всех опытных групп, независимо от способа нанесения раны на слизистую оболочку щеки, через 1 сутки значения коэффициента ТИМП-1/проММП-1 были ниже, чем у животных контрольной группы. Причем понижение этого коэффициента в группе животных, получивших рану слизистой оболочки Ег:YAG-лазерным излучением, было достоверным ($p < 0,05$), в то время как в группе крыс,

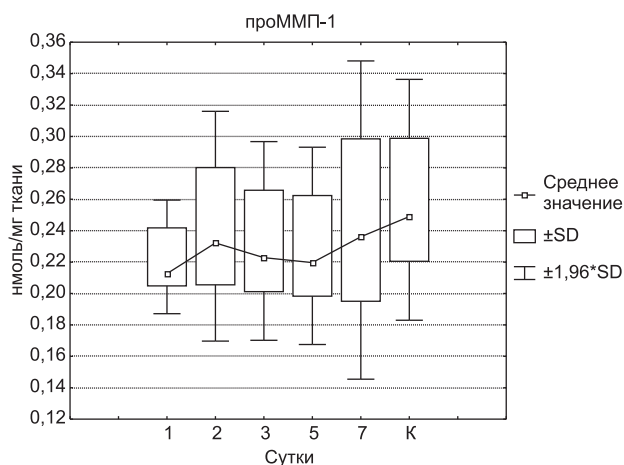


Рис. 1. Содержание проММП-1 в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации Ег:YAG-лазерным излучением

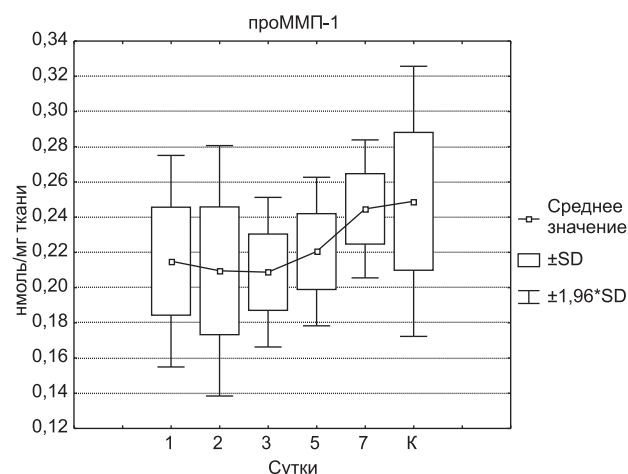


Рис. 3. Содержание проММП-1 в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации скальпелем

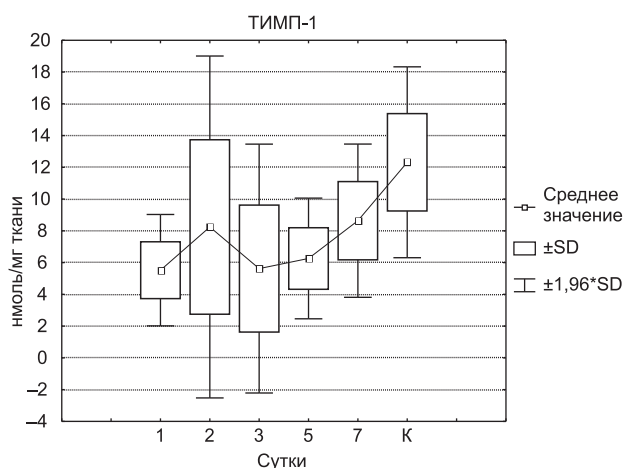


Рис. 2. Содержание ТИМП-1 в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации Ег:YAG-лазерным излучением

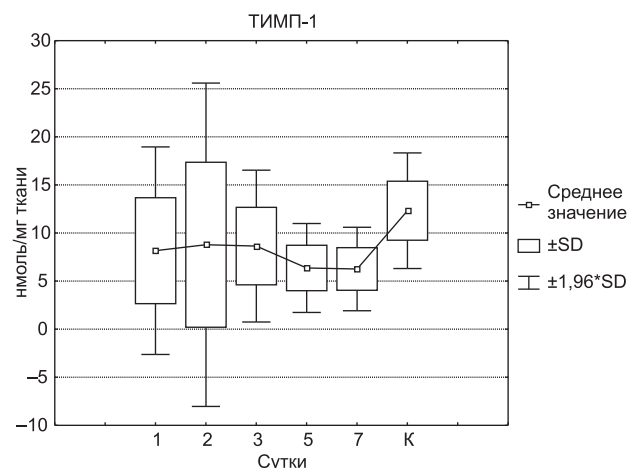


Рис. 4. Содержание ТИМП-1 в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации скальпелем

у которых рана наносилась скальпелем, имелась лишь тенденция к понижению ($p > 0,05$). Через 2 сут коэффициент ТИМП-1/проММП-1 в обеих группах возрастал, но оставался ниже по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1
Значения коэффициента ТИМП-1/проММП-1 в слизистой оболочке щеки крыс в динамике заживления раневого дефекта ($M \pm m$)

Дни наблюдения, сутки	Коэффициент ТИМП-1/проММП-1	
	Воздействие Ег:YAG-лазером	Воздействие скальпелем
1	$26,5 \pm 4,36^1$	$39,0 \pm 11,2^6$
2	$37,1 \pm 12,1^2$	$41,6 \pm 17,3^7$
3	$24,6 \pm 6,30^3$	$43,0 \pm 9,83^8$
5	$29,0 \pm 3,73^4$	$29,2 \pm 4,72^9$
7	$35,0 \pm 3,30^5$	$25,7 \pm 3,75^{10}$
Контроль	$48,4 \pm 3,25^{11}$	
Достоверность различий	$p^{1-5} < 0,05$; $p^{1-11} < 0,05$; $p^{2-11} < 0,05$; $p^{3-11} < 0,05$; $p^{5-11} < 0,05$; $p^{9-11} < 0,05$; $p^{10-11} < 0,05$	

Через 3 и 5 сут у животных с раной слизистой оболочки щеки, полученной Ег:YAG-лазерным излучением, данный коэффициент достоверно ($p < 0,05$) снижается, а через 7 сут нарастал, но оставался существенно ниже ($p < 0,05$) показателей контрольной группы. В то же время в группе крыс, раневой дефект которых был обусловлен применением скальпеля, на 5-е и 7-е сут заживления раны коэффициент ТИМП-1/проММП-1 был достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей интактных крыс и недостоверно отличался от значений группы животных, ранение слизистой оболочки щеки которых было вызвано Ег:YAG-лазером.

Активированные макрофаги и нейтрофилы вырабатывают ИЛ-1 и другие цитокины, которые активируют Т-лимфоциты. Провоспалительный цитокин ИЛ-1 β стимулирует индукцию адгезивных белков и других медиаторов, чем облегчает протекание воспалительных реакций (Hill J.R. et al., 1996). В активации Т-лимфоцитов также участвует ИЛ-6. Эти интерлейкины влияют на активность ММП. Как и катепсины, они увеличивают освобождение актив-

ных форм ММП-1 и ТИМП-1 из их проферментов путем ограниченного протеолиза (Wisithphrom K., Windsor J., 2006). В нашем эксперименте после нанесения травмы на слизистую оболочку полости рта крыс Ег:YAG-лазером в режиме «long» через 1 сут выявилась тенденция к снижению количества ИЛ-1 β без изменения содержания ИЛ-6. Через 2 сут происходило достоверное ($p < 0,05$) повышение количества ИЛ-1 β ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-6 не отличалось от значений в контрольной группе. На 3-и сут опыта количество ИЛ-1 β снижалось, а содержание ИЛ-6 достоверно ($p < 0,05$) повышалось. Однако на 5-е и 7-е сут эксперимента количество ИЛ-1 β и ИЛ-6 приблизилось к значениям контрольной группы (рис. 5 и 6).

Выявленное увеличение ИЛ-1 β через 2 сут свидетельствует о развитии воспалительной реакции в ответ на лазерное излучение, а инфильтрация плазматическими клетками наступает на 3-и сут, что сопровождается повышением количества ИЛ-6, который, в свою очередь, начинает ингибировать образование ИЛ-1 β .

Динамика заживления раневого дефекта, возникшего в результате действия режущего инструмента (скальпеля), значительно отличалась от таковой при воздействии на слизистую оболочку щеки крыс лучом эрбиевого лазера. Так, количество ИЛ-1 β имело тенденцию к повышению через 24 ч, а затем снижалось и не отличалось от значений в контрольной группе во все последующие сроки эксперимента. Эти изменения в содержании ИЛ-1 β мы наблюдали на фоне недостоверно пониженного количества ИЛ-6 (рис. 7 и 8).

Проведение многофакторного корреляционного анализа между содержанием провоспалительных интерлейкинов с количеством проММП-1 и ТИМП-1 позволило обнаружить сильную статистически достоверную положительную линейную корреляцию между содержанием ИЛ-1 β и ТИМП-1 у животных, подвергнутых воздействию излучению Ег:YAG-лазера (табл. 2).

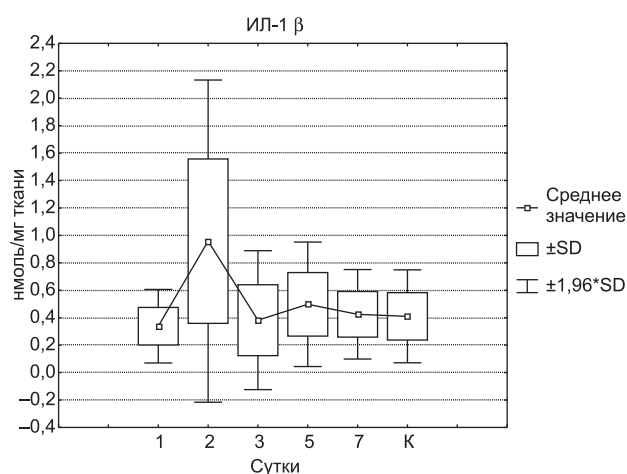


Рис. 5. Содержание ИЛ-1 β в слизистой оболочке щеки крыс после ее деэпителизации Ег:YAG-лазерным излучением

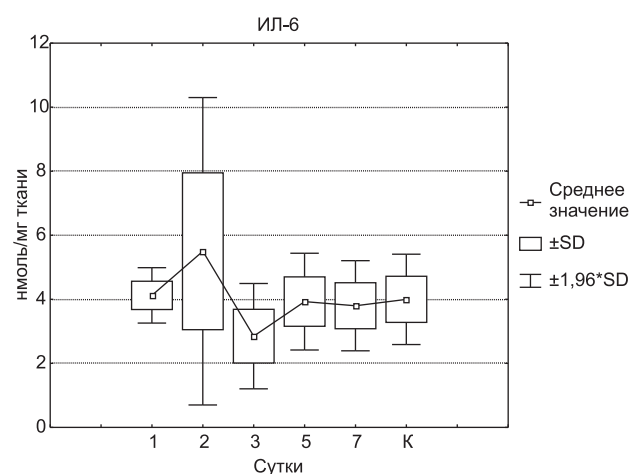


Рис. 6. Содержание ИЛ-6 в слизистой оболочке щеки крыс после ее деэпителизации Ег:YAG-лазерным излучением

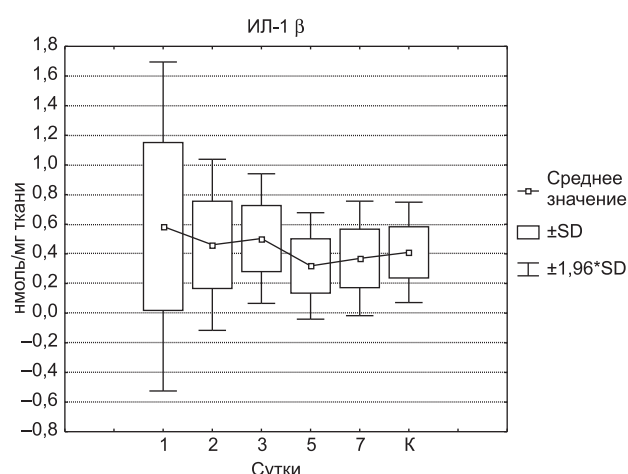


Рис. 7. Содержание ИЛ-1β в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации скальпелем

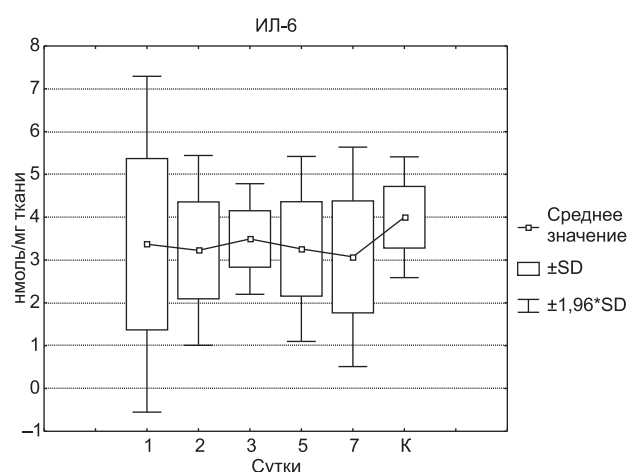


Рис. 8. Содержание ИЛ-6 в слизистой оболочке щеки крыс после ее дезэпителизации скальпелем

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и количества проММП-1, ТИМП-1 в динамике заживления слизистой оболочки щеки крыс (R Spearman)

Дни наблюдения (сутки)	ИЛ-1β & проММП-1 R		ИЛ-6 & проММП-1 R		ИЛ-1β & ТИМП-1 R		ИЛ-6 & ТИМП-1 R	
	Ег: YAG-лазер	Скальпель	Ег: YAG-лазер	Скальпель	Ег: YAG-лазер	Скальпель	Ег: YAG-лазер	Скальпель
1	-0,60	-0,14	0,82	-0,14	0,90 , p = 0,03	0,88 , p = 0,02	-0,36	0,88 , p = 0,02
2	0,08	0,64	-0,03	0,58	0,82 , p = 0,04	0,66	0,65	1,00
3	0,37	-0,40	0,23	-0,40	-0,03	0,37	0,81 , p = 0,05	0,71
5	-0,60	-0,27	-0,54	-0,38	-0,31	0,75	-0,02	0,77
7	-0,15	0,37	0,66	0,10	0,02	0,88 , p = 0,01	0,03	-0,30

Подобные взаимоотношения прослеживаются и между содержанием ИЛ-6 и ТИМП-1 в слизистой оболочке животных, на которую воздействовали Ег: YAG-лазером, через 3 сут опыта. У крыс, слизистую оболочку которых дезэпителизовали скальпелем, соотношение ИЛ-6 и ТИМП-1 через 24 ч было статистически достоверным ($R_{\text{Spearman}} = 0,88$, $p < 0,05$), и это взаимоотношение прослеживается и в другие дни заживления раны, однако корреляция слаба и не носит статистически достоверного характера.

В то же время между количеством провоспалительных интерлейкинов и уровнем профермента матриксной металлопротеиназы-1 нами не было выявлено статистически достоверных корреляционных связей.

Таким образом, на 2-е сут после нанесения раны Ег: YAG-лазером 2940 ± 2 нм, мощностью 4 Вт, импульсом 700 мкс в режиме «long», частотой 20 Гц и временем экспозиции 15 с растет количество проММП-1 и ТИМП-1, ИЛ-1β и ИЛ-6, которые постепенно снижаются в последующие сроки, что значительно отличается от показателей, полученных при нанесении раны скальпелем. Выявленные изменения в системе протеиназа-ингибитор, возможно, обеспечивают оптимальное очищение раны и течение репаративных процессов.

Литература

- Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 159.
- Гук А.С. Клинико-экспериментальное обоснование применения импульсных лазеров в стоматологии: Дис. ... д. м. н. С.-Петербургская военно-мед. академия, 1998. 295 с.
- Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. СПб.: Гиппократ, 1992. С. 43.
- Мустафаев М. Регенерация костной ткани нижней челюсти после нанесения механического дефекта и травмы мышц в эксперименте / М.Ш. Мустафаев, В.В. Гемонов, А.И. Воложин // Пробл. нейростомат. и стоматол. 1998. № 1. С. 6–10.
- Нагих А.В. Эффективность электрохирургии в лечении перикоронита и гиперпластических образований слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... к. м. н. А.В. Нагих. Омск, 2007. 15 с.
- Ротанова Т.В. АТР-зависимые протеиназы и протеолитические комплексы внутриклеточной деградации белков / Т.В. Ротанова, Э.Э. Мельников // Биомед. химия. М., 2008. Т. 54. Вып. 5. С. 512–530.
- Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. М.: Медицина, 1981. С. 259.
- Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002. № 3. P. 207–214.
- Davies D. Structural basis of antibody function / D. Davies, H. Metzger // Annu. Rev. Immunol. 1983. Vol. 1. P. 87–96.
- Hill J.R., Corbett J.A., Kwon G., Marshall C.A., McDaniel M.L. Nitric oxide regulates interleukin 1 bioactivity released from murine macrophages // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 22672–22678.
- Konttinen Y.T. Acidic cysteine endoprotease cathepsin K in the degeneration of the superficial articular hyaline cartilage in osteoarthritis / Y.T. Konttinen, J. Mandelin, T.F. Li et al. // Arthritis Rheum. 2002. № 46. P. 953–960.
- Libby P. Matrix matters / P. Libby, R.T. Lee // Circulation. 2000. № 102. P. 1874–1876.

13. *Prakobphol A.* Salivary agglutinin which binds *Streptococcus mutans* and *Helicobacter pylori* is the lung scavenger receptor cysteine-rich protein gp-340 / A. Prakobphol, F. Xu, V.M. Hoang et al. // *Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 39860–39866.
14. *Wisithphrom K., Windsor J.* The Effects of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-1beta, Interleukin-6, and

Transforming Growth Factor-beta1 on Pulp Fibroblast Mediated Collagen Degradation // *J. Endod.* 2006. Vol. 32. № 9. P. 853–861.

Поступила в редакцию 23.06.2009 г.

Для контактов:

E-mail: prof-tarasko@rambler.ru

УДК 616-006.04

В.В. Гнучевский, В.П. Ланин, Ю.И. Гнучевская

Амбулаторная фотодинамическая терапия

V.V. Gnuchevsky, V.P. Lanin, Y.I. Gnuchevskaya

Photodynamic therapy in out-patient units

Кубанский медико-технический лазерный центр, г. Краснодар

В 2007 году впервые в Краснодарском крае была внедрена фотодинамическая терапия (ФДТ) онкологических заболеваний, проводимая в амбулаторных условиях Кубанского медико-технического лазерного центра. Для лечения больных использовались различные фотосенсибилизаторы хлоринового ряда и отечественные полупроводниковые лазерные аппараты. Особое место занимали пациенты с большими площадями распространения патологического процесса, неудобными локализациями и рецидивирующими опухолями. Клинический опыт показал, что важную роль играет процесс ведения ран больших площадей после ФДТ. При этом подключение низкоинтенсивной лазеротерапии (НИЛТ) и использование фотоиммунотерапии позволило добиться сокращения сроков заживления и снизить количество рецидивов. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, рак кожи, внутривенное лазерное облучение крови.

In 2007 for the first time in Krasnodar region photodynamic therapy was used for the treatment of cutaneous malignant tumors. It has been done at the out-patient unit of the Kuban Medical-Technical Laser Centre. Different photosensitizers of the chlorine raw and Russian-made semiconductor laser devices were used for this treatment. This treatment was especially effective for patients with widely-spread areas of pathological process, with uncomfortable tumour locations and with recurrent tumours. Clinical results have shown that the treatment technique applied for large wounds after PDT plays an important role for the outcome. Low-level laser therapy and photoimmunotherapy included into the treatment process reduce terms of healing and decrease the number of recurrences. *Key words:* photodynamic therapy, cancer of the skin, intravenous blood laser irradiation.

Развитие лазерных технологий, как самых высокотехнологичных и эффективных методов в лечении целого ряда заболеваний, позволяет расширить показание к их применению в амбулаторных условиях.

В 2007 году при консультативной помощи заведующего отделом лазерной и фотодинамической терапии Медицинского радиологического научного центра РАМН г. Обнинска профессора М.А. Каплана, в Краснодаре, впервые в нашем регионе был внедрен метод фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении целого ряда онкологических заболеваний в амбулаторных условиях лазерного центра. Внедрение метода ФДТ, как одного из стандартов лечения, стало возможным с появлением в практике фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда, работающих на доступных полупроводниковых лазерных аппаратах красного диапазона спектра. Как известно, некоторые ФС этой группы отличаются высокой селективностью (индекс контрастности накопления в опухоли по отношению к окружающей ткани достигает 10–12) и высокой световой токсичностью, а также быстрым выведением из организма – 28–30 ч. Все это позволило использовать ФДТ как в сочетании с рутинными методами, так и самостоятельно в лечении рака кожи и слизистых оболочек. Проведение флюоресцентной спектроскопии позволяет определить истинные границы опухоли образований,

не видимые при обычной визуализации и, следовательно, обеспечивает дальнейшее более радикальное удаление опухоли. Внедрение в практику аппликационного метода применения ФС при поверхностных внутритканевых опухолях и при экзофитных опухолях кожи с последующим внутритканевым облучением позволяет экономить ФС. В этих случаях отпадает необходимость соблюдения светового режима.

Отбор больных для ФДТ производился согласно существующим критериям. В подавляющем числе пациенты обращались после предшествующего, недостаточно эффективного лечения в силу большой площади поражения, по поводу рецидивов после лучевой терапии, в связи с отказами от предложенного стандартного лечения и в случаях «неудобных» локализаций опухоли. Все пациенты были взяты на лечение после полного обследования с цитологически подтвержденным диагнозом.

Для проведения ФДТ нами использованы полупроводниковые аппараты «Аткус-2» и «Милон-Лахта» мощностью 2 Вт с длиной волны 0,662 мкм. Для НИЛТ применялись аппараты «Улан» и «Узор» с каналом ВЛОК 0,63 мкм, «Матрикс-ВЛОК» с излучающими головками двух длин волн (0,63 и 0,365 мкм УФ-диапазона с мощностью на выходе световода 1 мВт). Для проведения лазерной деструкции опухолей с экзофитным ростом используются высоко-

энергетические лазеры «Лазермед» с длиной волны 1,06 мкм, «Аткус-15» с длиной волны 0,81 мкм, «Лахта-Милон» с длиной волны 0,97 мкм. В качестве ФС использовали препараты группы хлорина e_6 (Радахлорин, Фотолон, Фотодитазин).

Лечение начинали с проведения «системной» ФДТ. Дозы ФС в среднем составляли: Радахлорина – 0,5 мг/кг, Фотодитазина – 0,7 мг/кг, Фотолон – до 2,0 мг/кг веса. Экспозиция внутривенного облучения крови составляла 50–60 мин при выходной мощности на конце световода 15–20 мВт. Последующее время накопления препарата в опухоли составляло 1,5–2 ч. После накопления фотосенсибилизатора проводили флуоресцентную диагностику, для которой использовалась специальная регистрирующая камера, передающая изображение флуоресцирующей опухоли на экран монитора, что позволяло определить истинные границы. По обозначенным маркером границам опухоли определялась общая площадь поражения и рассчитывалось количество полей локального воздействия. Дальнейшее облучение патологического очага проводилось с плотностью мощности 0,25–0,35 Вт/см² и световой дозой 150–600 Дж/см². Выбор параметров определяли в зависимости от характера роста и объема удаляемой опухоли. К сожалению, для нас остается проблемой

определение предполагаемой глубины повреждения окружающей ткани, которая зачастую бывает непредсказуема. В случаях ФДТ опухолей размером более 5 см² определенные трудности представляет дальнейшее лечение дефекта тканей. Для ускорения процессов эпителизации мы использовали салфетки «Мультиферм», мазевые повязки с пуриновыми производными, а также низкоинтенсивную лазерную терапию в комбинации с ВЛОК на двух длинах волн. Все это позволяет достаточно эффективно стимулировать регенераторные механизмы. Кроме того, всем онкологическим пациентам проводилась стимуляция клеток системы мононуклеарных макрофагов-гистиоцитов для предупреждения послеоперационных осложнений. Методика заключается в последовательном облучении низкоинтенсивным инфракрасным лазером кроветворных зон губчатых костей (грудины, тел крупных позвонков, крыльев подвздошных костей, метафизы трубчатых костей) и селезенки. Облучение проводилось аппаратом «Улан» с частотой 80–1500 Гц, с длиной волны 0,89 мкм и импульсной мощностью 20 мВт.

Ниже представлены клинические примеры.

Пример 1 (рис. 1–6). Пациентка П. 72 лет обратилась с множественными патологическими очагами на коже лица, груди, рук, которые на протяжении



Рис. 1. Плоскоклеточный рак кожи до лечения



Рис. 2. Плоскоклеточный рак кожи. Фрагмент флуоресцентной диагностики



Рис. 3. Окончание сеанса ФДТ



Рис. 4. 3-й день после ФДТ. Зона геморрагического некроза с четкой демаркационной линией



Рис. 5. Через 2 мес. после ФДТ



Рис. 6. Через 7 мес. после лечения

четырёх лет лечили как аллергический дерматит. Предъявляла жалобы на зуд, жжение в области образований, увеличение их в размерах. После проведенного цитологического исследования выставлен диагноз: плоскоклеточный рак кожи (множественные очаги) $T_1-T_3N_0M_0$.

Для определения истинных границ опухолевых очагов и площади поражения была проведена флюоресцентная диагностика. Площадь поражения составила более 50 см^2 . В связи с большой площадью лечение проводилось в два этапа при следующих параметрах: Радахлорин $1,0 \text{ мг/кг}$, $Ps = 0,22 \text{ Вт/см}^2$, $E = 300 \text{ Дж/см}^2$. Через неделю сформировался плотный струп. Рана велась как открытой, так и под мажевыми повязками на разных этапах заживления с подключением комплекса низкоинтенсивной лазеротерапии. Полное заживление ран произошло через 5,5 мес. после начала лечения с удовлетворительным косметическим результатом. При контрольном обследовании данных о рецидиве нет.

Пример 2 (рис. 7–10). Пациент Н.И. 70 лет обратился на 4-й день после повторного хирургического иссечения меланомы кожи лобной области с вновь возникшими сателлитами. От предложенного повторного хирургического лечения и химиотерапии больной отказался.

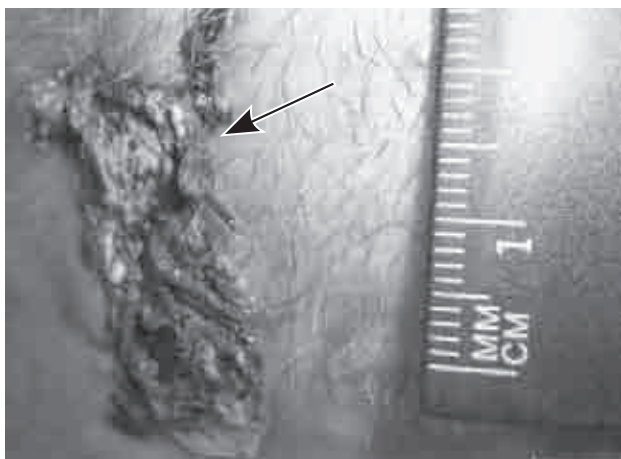


Рис. 7. Меланома кожи теменной области. Один из множественных сателлитов (указан стрелкой)



Рис. 8. Меланома кожи теменной области. Фрагмент флюоресцентной диагностики

Нами по стандартной методике была проведена флюоресцентная спектроскопия с целью определения границ распространения опухоли. Активная флюоресценция тканей определялась по периферии опухоли на расстоянии до 3 см от ее краев, что не соответствовало визуальным данным. Воздействие производилось в соответствии с определенными в процессе спектроскопии границами. Была дана световая доза 600 Дж/см^2 . Плотность мощности подбиралась с учетом болевого порога терпения пациента (т. е. не более $0,4 \text{ Вт/см}^2$). Лечение проводилось в несколько этапов. В дальнейшем на протяжении 2 лет пациенту проводилась многократная «системная» фотодинамическая терапия и НИЛТ с целью «фотоиммунотерапии». На фоне безрецидивного периода в течение одного года и семи месяцев отмечалось хорошее самочувствие, а также улучшение основных показателей крови.

Пример 3 (рис. 11–14). Пациентка Д. 72 лет обратилась с диагнозом: плоскоклеточный рак кожи правой щечной области, рецидив после БФР-терапии. Известно, что была дана СОД $12,69 \text{ Гр}$ и $25,38 \text{ Гр}$. На фоне проводимой лучевой терапии отмечалось распространение патологического процесса, после чего в дальнейшем лечении ей было отказано.

После полного обследования была проведена флюоресцентная диагностика с определением гра-

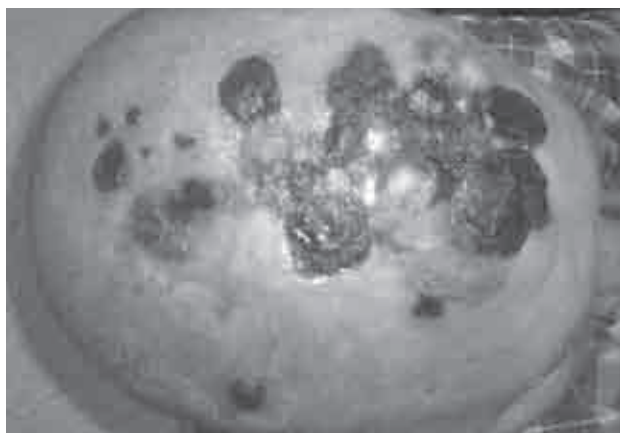


Рис. 9. Состояние после множественных сеансов ФДТ



Рис. 10. Через 5 мес. после начатого лечения



Рис. 11. Плоскоклеточный рак кожи, рецидив после БФР-терапии. До лечения



Рис. 12. Плоскоклеточный рак кожи, рецидив после БФР-терапии. 2-й день после ФДТ



Рис. 13. Плоскоклеточный рак кожи, рецидив после БФР-терапии. Через 1 мес. после ФДТ



Рис. 14. Плоскоклеточный рак кожи, рецидив после БФР-терапии. Через 5 мес. после лечения

ниц опухоли, расчет полей и проведение локальной ФДТ со световой дозой 350 Дж/см². Для ФДТ использовали «Фотолон» 2,0 мг/кг. Проведен один сеанс облучения обеих патологических очагов. Получен хороший фотодинамический эффект с четкой демаркационной линией, отграничивающей зону геморрагического некроза от окружающей ткани. Наблюдение за пациенткой проводилось ежедневно в период с первых по седьмые сутки. В это же время она получала ВЛОК и НИЛТ. Далее контроль велся в течение первого месяца еженедельно. Спустя 2,5 месяца началось активное отторжение струпов. Для об-

легчения эпителизации раны произведена лазерная некрэктомия. После чего рана велась под повязками «Мультиферм», далее – под мазовыми повязками. Через 6 месяцев произошла полная эпителизация ран с образованием рубца.

Таким образом, метод ФДТ и комбинация его с НИЛТ могут быть использованы у онкобольных на любых этапах лечения злокачественных новообразований кожи в амбулаторных условиях.

Поступила в редакцию 27.02.2009 г.

Для контактов:
E-mail: kublaser@mail.ru

УДК 615.849.19

Москвин С.В.

Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ)

Moskvina S.V.

A thermodynamic model of biological mechanisms under low-level laser irradiation

ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»

В статье рассмотрена модель механизмов биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Показано, что первичным механизмом запуска ответных реакций живого организма на лазерное воздействие является возникновение градиента температуры при поглощении энергии лазерного излучения с последующим высвобождением Ca^{2+} из клеточного депо и активации кальцийзависимых процессов (пролиферация, вазодилатация, противовоспалительное действие и др.). *Ключевые слова:* низкоинтенсивное лазерное излучение, механизмы биологического и терапевтического действия, кальцийзависимые процессы.

This article analyses the model of mechanisms which take place in biological effects of low-level laser light. It has been shown by the author that the primary triggering mechanism of response reactions in a living organism to laser impact is a temperature gradient which develops after laser light absorption with the following Ca^{2+} releasing out of cellular depots and after the activation of calcium-dependent processes (proliferation, vasodilatation, anti-inflammatory effects, etc.). *Key words:* low-level laser irradiation, mechanisms of biological and therapeutic effects, calcium-dependent processes.

В фотобиологии, рассматривающей специфическое действие света – фотохимические реакции, фотосинтез, фототаксис и др., изучаются процессы взаимодействия пары акцептор-фотон, обеспечивающей фотобиологический эффект. Для каждого фотоиндуцированного процесса имеется свой акцептор (поглотитель) фотонов света с заданной энергией или, иначе, излучение с определенной длиной волны.

Однако автоматический перенос «акцепторной» модели на исследование биологического действия НИЛИ не может удовлетворительно объяснить уже имеющиеся экспериментальные и клинические данные. Возможно, к рассмотрению данного вопроса необходимо подойти с принципиально других позиций, в том числе и в методологическом плане. Дальнейшее развитие лазерной терапии настоятельно требует рассматривать НИЛИ как внешний фактор, обеспечивающий только *запуск* физиологических реакций, т. е. необходимо исследовать биологические эффекты с позиций *динамического* взаимодействия НИЛИ – биологический объект, а не статичной модели акцептор-фотон.

Основная сложность, стоящая перед исследователями механизмов биологического действия НИЛИ, заключается в многообразии процессов, происходящих в живых тканях и организмах. Еще большие проблемы возникают при изучении межклеточных взаимодействий и физиологических процессов на органном уровне. В настоящее время исследованы только некоторые локальные участки регуляции биологических процессов и совсем мало обнаружено общих закономерностей.

Накоплен колоссальный объем научных данных о характере частных примеров ответных реакций различных биологических структур на воздействие НИЛИ. Необходимо проанализировать результаты научных исследований в плане обобщения разрозненных данных, и выяснив механизмы биологического действия НИЛИ, обосновать максимально эф-

фективные параметры терапевтического воздействия лазерным излучением. Данная задача может быть решена традиционными биологическими методами, методами системного анализа.

Первым обращает на себя внимание тот факт, что эффект вызывает только *оптимальная доза* НИЛИ. При уменьшении или увеличении дозы в достаточно узком диапазоне эффект уменьшается или отсутствует вовсе.

Другой, удивительный, на первый взгляд, факт, – отсутствие так называемого спектра действия, т. е. специфической зависимости биологического действия НИЛИ от длины волны падающего света, эффекты проявляются во всем исследованном спектральном диапазоне, от 0,337 мкм до 10,6 мкм. Это кажется, возможно, странным, т. к. каждый акцептор в биологической структуре имеет достаточно узкую полосу поглощения (так называемый спектр действия) и излучение с другой длиной волны не может вызвать фотобиологической реакции. Получается, что для каждой длины волны свой «индивидуальный» акцептор?

Эти и другие данные, например, зависимость эффекта от частоты модуляции, когерентности, поляризации и т. д., вынуждают рассматривать данное явление совсем не как фотобиологическую реакцию.

Как же на самом деле развиваются индуцированные НИЛИ биологические процессы? Можно ли проследить всю цепочку от первичного акта поглощения до выздоровления пациента? Можно ли полно и достоверно объяснить имеющиеся научные факты и на их основе разрабатывать максимально эффективные методики лечения? На наш взгляд, есть все основания для утвердительного ответа на эти вопросы.

Механизмы биологического действия НИЛИ на организм необходимо рассматривать только с позиции общности природы, как воздействующего излучения, так и организации живой материи.

На рис. представлена схематично практически вся последовательность реакций, начиная от первичного акта поглощения фотона и заканчивая реакцией различных систем организма.

С чего все начинается? Представленные выше факты и полученные Т.И. Кару с соавт. (1994) данные убедительно доказывают, что подобные эффекты могут быть вызваны только *термодинамическими нарушениями* при поглощении лазерного (когерентного, монохроматического и поляризованного) излучения внутриклеточными компонентами. Теоретические оценки показывают, что при воздействии лазерным излучением возможен локальный нагрев акцепторов на десятки градусов. Хотя процесс длится очень короткий промежуток времени —

около 10^{-12} с — этого вполне достаточно для весьма значительных термодинамических изменений как в группе хромофоров непосредственно, так и в окружающих областях, что приводит к существенным изменениям свойств молекул и является пусковым моментом индуцированной лазерным излучением реакции. Подчеркнем еще раз, что в качестве акцептора может выступать *любой* внутриклеточный компонент, имеющий полосу поглощения для данной длины волны. Т. е. начальным пусковым моментом биологического действия НИЛИ является не фотобиологическая реакция как таковая, а *локальный нагрев* (возникновение локального градиента температуры). Это принципиально важный момент.

При незначительных локальных возмущениях, не достаточных для перевода молекулы в новое конформационное состояние, может сравнительно сильно измениться геометрия, конфигурация молекул. Структуру молекулы как бы «ведет», чему способствует возможность поворотов вокруг одинарных связей главной цепи, не очень строгие требования, предъявляемые к линейности водородных связей, и т. д. Это свойство макромолекул может решительным образом влиять на их функционирование. Для эффективного преобразования энергии достаточно возбуждать такие степени свободы системы, которые медленно обмениваются энергией с тепловыми степенями свободы. Предположительно, способность к направленным конформационным изменениям, т. е. к механическому движению под действием локальных возмущений, есть отличительная особенность белковых макромолекул, и требуемые релаксационные изменения вполне могут быть индуцированы лазерным излучением низкой, «терапевтической» интенсивности [2, 6].

Становится понятным, почему эффект достигается при воздействии именно *лазерным* излучением и наиболее важным является такое его свойство,



Рис. Последовательность развития биологических эффектов от лазерного воздействия

как монохроматичность или малая ширина спектральной линии. Если она будет сравнима с полосой поглощения макромолекулы (30 нм и более), то такое излучение вызовет колебание *всех* энергетических уровней и произойдет лишь слабый, на доли градусов, нагрев *всей* молекулы. Тогда как узкий спектральный диапазон, характерный для лазерного излучения (порой менее 3 нм), вызовет так необходимый нам для эффекта *локальный* нагрев уже на десятки градусов, когда вся энергия лазера будет выделяться на *небольшом локальном участке* макромолекулы, вызывая термодинамические изменения, достаточные для запуска дальнейшего физиологического отклика.

Следствием фотоиндуцированного «поведения» макромолекул является высвобождение ионов кальция из кальциевого депо. При этом увеличивается концентрация Ca^{2+} в цитозоле (свободной части воды) [8, 10]. Во всех исследованиях эти изменения отмечались лишь в совокупности с другими процессами, не выделяя данное явление каким-то образом, и только нами впервые было высказано предположение, что увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле является именно основным механизмом, запускающим лазериндуцированные процессы, а также замечено, что все физиологические изменения, происходящие вследствие этого на самых различных уровнях, — кальцийзависимые [6].

Почему мы обращаем внимание именно на ионы кальция? Причин этому несколько.

1. Кальций в наибольшей степени находится в специфически и неспецифически связанном состоянии, как в клетках (99,9%), так и в крови (70%) [5], т. е. принципиально существует возможность значительного увеличения концентрации свободных ионов кальция, и этот процесс действительно обеспечивается не одним десятком механизмов.

2. Необычайная универсальность действия Ca^{2+} на всех уровнях регулирования многочисленных физиологических процессов.

3. Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} чрезвычайно мала — 0,1-10 мкм/л, поэтому высвобождение даже небольшого абсолютного количества этих ионов из связанного состояния приводит к существенному относительному повышению концентрации Ca^{2+} в цитозоле [8, 10].

4. Ca^{2+} -индуцированное изменение митохондриального мембранного потенциала и увеличение внутриклеточного pH приводит к увеличению продукции АТФ и в конечном итоге стимулирует пролиферацию [3, 24]. Стимуляция видимым светом приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ, практически синхронно с изменением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , в первые минуты после воздействия [13], способствуя, таким образом, регуляции, осуществляемой кальциевыми насосами.

5. Также задействуется и другой механизм через Ca^{2+} -связывающие белки: кальбиндин, кальретицин, парвальбумин и эффекторы, такие, как тропонин С, СаМ, синаптотагмин, белки S100 и аннексины, которые отвечают за активацию различных Ca^{2+} -чувствительных процессов в клетках [17, 21].

6. Наличие различных колебательных контуров тесно связано с динамикой высвобождения и регулирования уровня кальция. Дело в том, что локальное повышение концентрации Ca^{2+} не заканчивается равномерной диффузией ионов в цитозоле или включением механизмов закачивания излишков кальция во внутриклеточные депо, а сопровождается *распространением волны повышенной концентрации Ca^{2+}* внутри клетки и вызывает многочисленные кальцийзависимые процессы [10, 25]. Ионы кальция, высвобождаемые одним кластером специализированных канальцев, диффундируют к соседним и активируют их. Этот механизм скачкообразного распространения позволяет начальному местному сигналу запустить глобальные волны и колебания концентраций Ca^{2+} [11].

7. В некоторых случаях волны Ca^{2+} очень ограничены в пространстве, например, в амакриновых клетках сетчатки, в которых местные сигналы с дендритов используются для расчета направления движения [14]. Вдобавок к таким внутриклеточным волнам информация может распространяться от клетки к клетке посредством межклеточных волн, как это было описано для эндокринных клеток [15], гастролы позвоночных [27] и для интактной перфузируемой печени [22]. В некоторых случаях межклеточные волны могут переходить с одного типа клеток на другие, как это бывает в случае эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры [29].

Что происходит после того, как волны повышенной концентрации Ca^{2+} стали распространяться под влиянием НИЛИ в цитозоле клетки и между групп клеток?

Использование НИЛИ получило широкое распространение в различных областях медицины именно благодаря тому, что немногочисленные

универсальные по своей природе первичные фото-биологические реакции вызывают самые разнообразные биохимические и физиологические реакции в организме. Вторичные эффекты представляют собой комплекс адаптационных и компенсационных реакций, возникающих в результате реализации первичных эффектов в тканях, органах и целостном живом организме и направленных на его восстановление:

- 1) активизацию метаболизма клеток и повышение их функциональной активности;
- 2) стимуляцию репаративных процессов;
- 3) противовоспалительное действие;
- 4) активизацию микроциркуляции крови и повышение уровня трофического обеспечения тканей;
- 5) анальгезирующее действие;
- 6) иммуностимулирующее действие;
- 7) рефлексогенное действие на функциональную активность различных органов и систем.

Все эти процессы — кальцийзависимые! Рассмотрим более подробно, как именно происходят представленные выше физиологические изменения.

Активизация метаболизма клеток и повышение их функциональной активности происходит, в первую очередь, вследствие кальцийзависимого повышения редокс-потенциала митохондрий, их функциональной активности и синтеза АТФ [3, 16, 24].

Стимуляция репаративных процессов зависит от Ca^{2+} на самых различных уровнях. Кроме активизации работы митохондрий при повышении концентрации свободного внутриклеточного кальция активируются протеинкиназы, принимающие участие в образовании мРНК [28]. Также ионы кальция являются аллостерическими ингибиторами мембрансвязанной тиоредоксинредуктазы, фермента, контролирующего процесс синтеза пуриновых диксоксирибонуклеотидов в период активного синтеза ДНК и деления клеток [Родуэлл В., 1993]. В физиологии раневого процесса, кроме того, активно участвует основной фактор роста фибробластов (bFGF), синтез которого и активность зависят от концентрации Ca^{2+} [Abdel-Naser M.B., 1999].

Противовоспалительное действие НИЛИ и его влияние на микроциркуляцию обусловлено, в частности, кальцийзависимым высвобождением медиаторов воспаления, таких, как цитокины [26], или также кальцийзависимым выделением клетками эндотелия оксида азота (NO) — предшественника фактора расслабления стенок кровеносных сосудов (EDRF) [20].

Поскольку кальцийзависимым является экзоцитоз [12], в частности, высвобождение нейромедиаторов из синаптических везикул [21], то процесс нейромодуляторной регуляции полностью контролируется концентрацией Ca^{2+} , а следовательно, подвержен и влиянию НИЛИ. Кроме того, известно, что Ca^{2+} является внутриклеточным посредником действия ряда гормонов, в первую очередь, медиаторов ЦНС и ВНС [1], что также предполагает участие эффектов,

вызванных лазерным излучением в нейрогуморальной регуляции.

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем не изучено в достаточной степени, но установлено, что цитокины, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6, действуют в обоих направлениях, играя роль модуляторов взаимодействия этих двух систем [7]. НИЛИ может влиять на иммунитет как опосредованно через нейроэндокринную регуляцию, так и непосредственно через иммунокомпетентные клетки (что доказано в экспериментах *in vitro*). К числу ранних пусковых моментов бласттрансформации лимфоцитов относится кратковременное повышение концентрации свободного внутриклеточного кальция, который активирует протеинкиназу, принимающую участие в образовании мРНК в Т-лимфоцитах [28], что, в свою очередь, является ключевым моментом лазерной стимуляции Т-лимфоцитов [4]. Воздействие НИЛИ на клетки фибробластов *in vitro* приводит также к повышенной генерации внутриклеточного эндогенного γ -интерферона [9, 23].

Теперь, когда перед нами представлена полная картина механизмов действия НИЛИ, можно получить ответы на некоторые вопросы.

Например, чем объяснить дозозависимый характер эффектов? При увеличении дозы растёт и локальная температура, что вызывает высвобождение Ca^{2+} , но как только количество ионов кальция в цитозоле начинает превышать определённый критический уровень, включаются механизмы закачивания Ca^{2+} в кальциевые депо и эффект исчезает.

Почему в импульсном режиме эффект выше, при дозах, в 100–1000 раз меньших? Потому что время термодинамической релаксации макромолекул (10^{-12} с) значительно меньше длительности импульса (10^{-7} с), и очень короткий, в нашем понимании, импульс мощностью в ватты оказывает большее влияние на локальное термодинамическое равновесие, чем непрерывное излучение в единицы милливатт.

Разработанная нами модель позволяет не только объяснить уже имеющиеся факты, но на ее основе можно делать выводы, как о прогнозировании результатов влияния НИЛИ на физиологические процессы, так и о возможности повышении эффективности лазерной терапии.

Таким образом, методами системного анализа показано, что в биологических эффектах НИЛИ в качестве первичного действующего фактора выступает термодинамический сдвиг (возникновение локального градиента температуры), приводящий к высвобождению ионов кальция из депо с последующей активацией кальцийзависимых биохимических и физиологических процессов. Причем направленность этих ответных реакций может быть различна, что определяется дозой и локализацией воздействия, а также исходным состоянием организма.

Литература

1. Греннер Д. Действие гормонов / Под. ред. Р. Марри и др. // Биохимия человека. 1993. Т. 2. М.: Мир. С. 158–169.
2. Гудвин Б. Временная организация клетки. М.: Мир, 1966. 251 с.
3. Кару Т.И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии // Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под ред. С.В. Москвина и В.А. Буйлина. М.: Фирма «Техника», 2000. С. 71–94.
4. Мантейфель В.М., Кару Т.И. Излучение He-Ne-лазера действует на Т- и не действует на В-лимфоциты. Цитофлуориметрический анализ хроматина // Докл. акад. наук. 1999. Том. 365. № 2. С. 267–269.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека: в 2 томах. М.: Мир, 1993. Т. 1–2.
6. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: Техника, 2003. 125 с.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. 592 с.
8. Смольянинова Н.К., Кару Т.И., Зеленин А.В. Облучение He-Ne-лазером усиливает бласттрансформацию, вызванную фитогемагглютинином // Докл. акад. наук СССР. 1990. Т. 315. № 5. С. 1256–1259.
9. Adachi Y., Kindzelskii A.L., Ohno N. et al. Amplitude and frequency modulation of metabolic signals in Leukocytes: Synergistic role of IFN- γ in IL6- and IL-2-mediated cell activation // J. Immunol. 1999. 163. P. 4367–4374.
10. Alexandratou E., Yova D., Handris P. et al. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy // Photochem. & Photobiol. Sci. 2003. 1 (8). P. 547–552.
11. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signalling // Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2000. 1. P. 11–21.
12. Carafoli E., Santella L., Brance D., Brisi M. Generation, control, and processing of cellular calcium signals // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2001. 36. P. 107–260.
13. Daniolos A., Lerner A.B., Lerner M.R. Action of light on frog pigment cells in culture // Pigment Cell Res. 1990. Vol. 3. № 1. P. 38–43.
14. Euler T., Detwiler P.B., Denk W. Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells // Nature. 2002. 418. P. 845–852.
15. Fauquier T., Guerineau N.C., McKinney R.A. et al. Folliculostellate cell network: A route for long-distance communication in the anterior pituitary // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98. 2001. P. 8891–8896.
16. Filippin L., Magalhaes P.J., Di Benedetto G. et al. Stable interactions between mitochondria and endoplasmic reticulum allow rapid accumulation of calcium in a subpopulation of mitochondria // J. Biol. Chem. 2003. 10. P. 1074.
17. John L.M., Mosquera-Caro M., Camacho P., Lechleiter J.D. Control of IP₃-mediated Ca^{2+} puffs in *Xenopus laevis* oocytes by the Ca^{2+} -binding protein parvalbumin // J. Physiol. (Lond.) 2001. 535. P. 3–16.
18. Karu T.I. Photobiology of Low-Power Laser Therapy. London, Paris, New-York: Harwood Acad. Publishers. 1989. 187 p.
19. Karu T., Tiphlova O., Esenaliev R. et al. Two different mechanisms of low-intensity laser photobiological effect on *Escherichia coli* // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 1994. Vol. 24. P. 155–161.
20. Murrey R.K. et al. Harper's Biochemistry // Appleton & Lange, 1996. 700 p.
21. Palecek J., Lips M.B., Keller B.U. Calcium dynamics and buffering in motoneurons of the mouse spinal cord // J. Physiol. (Lond.). 1999. 520. P. 485–502.
22. Robb-Gaspers L.D., Thomas A.P. Coordination of Ca^{2+} signaling by intercellular propagation of Ca^{2+} waves in the intact liver // J. Biol. Chem. 1995. 270. P. 8102–8107.
23. Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R. Interferon- γ and sinusoidal electric fields signal by modulating NAD(P)H oscillations in polarized neutrophils // Biophys. J. 2000. 79. P. 3001–3008.
24. Schaffer M., Sroka R., Fuchs C. et al. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells // J. of Photochem. and Photobiol. B. Biology. 1997. Vol. 40 (3). P. 253–257.

25. Tsien R.Y., Poenie M. Fluorescence ratio imaging: a new window into intracellular ionic signaling // TIBS. 1986. Vol. 11 (11). P. 450–455.
26. Uhlen P. et al. α -Haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca^{2+} oscillations in renal epithelial cells // Nature. 2000: 277. P. 694–697.
27. Wallingford J.B., Ewald A.J., Harland R.M., Fraser S.E. Calcium signaling during convergent extension in *Xenopus* // Curr. Biol. 2001: 11. P. 652–661.
28. Watman N.P., Crespo L., Davis B. et al. Differential effect on fresh and cultured T cells of PHA-induced changes in free cytoplasmic calcium: relation to IL-2 receptor expression, IL-2 production, and proliferation // Cellular Immun. 1988. Vol. 111. № 1. P. 158–166.
29. Yashiro Y., Duling B.R. Integrated Ca^{2+} signaling between smooth muscle and endothelium of resistance vessels // Circ. Res. 87. P. 1048–1054 (2000).

Поступила в редакцию 08.10.2009 г.

Для контактов:
E-mail: 7652612@mail.ru

УДК 615.849.19:002

Гейниц А.В., Каменская В.Н., Цыганова Г.И., Алексеева А.А.

Лазерная медицина в электронных источниках информации: сообщение 3. Всемирная ассоциация лазерной терапии

Geinitz A.V., Kamenskaya V.N., Tziganova G.I., Alexejeva A.A.

Laser medicine in electronic information sources: part 3. The World Association for Laser Therapy

ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», Москва

Настоящее сообщение продолжает серию публикаций с кратким обзором WEB-сайтов, отражающих мировой уровень лазерной медицины. При отборе сайтов авторы придерживаются рекомендаций доказательной медицины. В сообщении 3 рассмотрены материалы с сайта Всемирной ассоциации лазерной терапии: <http://www.walt.nu>. Ключевые слова: лазерная медицина, медицинская информация, медицинские ассоциации, доказательная медицина, электронные базы данных, низкоинтенсивное лазерное излучение, дозы, стандарты клинических исследований.

The present article continues the series of publications with short reviews of WEB-sites reflecting the state-of-art of laser medicine in the world. While selecting the sites the authors have considered an evidence-based medicine methodology. WEB-site of The World Association for Laser Therapy - <http://www.walt.nu> is presented now. Key word: laser medicine, medical information, medical associations, evidence-based medicine, search in Internet, low-level laser therapy, doses, standards for clinical studies.

Ранее (5,6) нами была обоснована актуальность и обозначена цель данной серии публикаций: дать краткий обзор некоторых Web-сайтов, отражающих современный мировой уровень лазерной медицины с учетом рекомендаций доказательной медицины (ДМ): для применения на практике следует искать наиболее надежную информацию на сайтах крупных национальных/международных профессиональных объединений или в электронных версиях авторитетных рецензируемых журналов [1,3,10].

В предыдущих сообщениях [5,6] были рассмотрены материалы следующих сайтов:

1. <http://www.emla-laser.eu> – **Европейская Медицинская Лазерная Ассоциация**; 2. <http://www.laser.nu> (Laser World) – интернет-путеводитель по миру лазерной терапии, **Медицинская лазерная ассоциация Швеции**; 3. <http://www.aslms.org> – **Американское общество лазерной медицины и хирургии**; 4. <http://www.bmj.com> – **British Medical Journal**; 5. <http://www.liebertpub.com> – издательская компания **Mary Ann Liebert, Inc.**, публикующая книги и журналы по самым передовым направлениям биотехнологии, биомедицинской науки, клинической медицины, хирургии и права, в том числе журнал – **Photomedicine and Laser Surgery**; 6. <http://www.springer.com> – издательство **Springer, London**, дает возможность выхода на страницу журнала **Lasers in Medical Science**; 7. <http://www.elsevier.de/lasermed> – журнал **Medical Laser Application**, основанный Немецким обществом лазерной медицины; 8. <http://www.interscience.wiley.com> – компания **Wiley InterScience®**, обеспечивающая удобный поиск оглавлений по широкому (более 2500 источников) спектру научной, технической и медицинской информации, включая **Кохрановскую библиотеку** (The Cochrane Library) [11].

В настоящем сообщении обратимся к материалам сайта Всемирной ассоциации лазерной терапии – (WALT – World Association for Laser Therapy) – <http://www.walt.nu> [13].

Эта ассоциация образована в 1994 году на съезде в Барселоне в результате объединения двух ранее существовавших международных организаций со сходными задачами – Международной ассоциации лазерной терапии (International Laser Therapy

Association – ILTA) и Международного общества по применению лазеров в медицине (International Society for Laser Application In Medicine – ISLAM). Основная цель новой ассоциации – продвижение по всему миру научных исследований, образования и клинического использования разработок в области лазерной фотостимуляции.

Ассоциация имеет Научный секретариат (The Scientific Secretary), который руководит Научным советом (The WALT Scientific Board), состоящим из экспертов в таких областях, как фундаментальная наука, стоматология, лечение ран, артритов. В 2009 году в состав Научного совета входят: Jan M. Bjordal, Норвегия – президент, Heidi Abrahamse – Южная Африка, Farouk al-Watban – Саудовская Аравия, Antonio Pinheiro – Бразилия, Rodrigo Lopes-Martins – Бразилия, Kevin Moore – Великобритания, Jan Tunér – Швеция. Научный совет представляет рекомендации по дозированию лазерного излучения на основе анализа доступной научной литературы и много работает в направлении улучшения дизайна лазерных исследований и исправлению недостатков и ошибочных трактовок в научных публикациях. Члены научного совета доступны как консультанты и референты.

Для выполнения своей основной цели WALT регулярно организует различного рода семинары, мастер-классы, выставки, раз в два года проводит всемирный конгресс, издает научный журнал – Photomedicine and Laser Surgery, что и находит достаточно полное отражение в соответствующих рубриках сайта [13].

Конгрессы WALT с успехом проходили в Израиле (1996), США (1998), Греции (2000), Японии (2002), Бразилии (2004), на Кипре (2006), в Южной Африке (2008). На сайте <http://www.walt.nu> в настоящее время размещена научная программа и тезисы докладов последнего конгресса, а также информация об очередном конгрессе WALT-2010, который будет проводиться в Норвегии 25–28 сентября 2010 года, последний срок подачи заявок на участие – 1 марта 2010 года.

Журнал Photomedicine and Laser Surgery хорошо отражен на сайте с удобным выходом на оглавление журнала и возможность просмотра рефератов статей. Кроме того, в специальной рубрике

Laser Therapy journal представлены в открытом доступе статьи из двух последних томов (12 и 13) указанного журнала, который издавался WALT в 1988–2001 гг., а затем был объединен с *The Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery* и стал именоваться *Photomedicine and Laser Surgery* (Приложение 1).

В традиционных рубриках: **Книжное обозрение** и **Полезные ссылки** (Приложение 2, 3) представлены книги, снабженные рецензиями известных специалистов. Отметим, что в приведенном перечне есть книга (на английском языке) нашей соотечественницы проф. Т.И. Кару: Десять лекций по научным основам лазерной фототерапии, 2007 г.; в полезных ссылках фигурирует и адрес ее домашней страницы.

В нескольких рубриках сайта размещены материалы, подготовленные секретариатом WALT и отражающие его энергичную разностороннюю деятельность по продвижению медицинских лазерных технологий в медицинской науке и практике.

В рубрике **Scientific Secretary Report** помещен отчетный доклад о деятельности научного секретариата за период 2007–2008 гг. Основными элементами стратегии названы:

- осуществлять функции «сторожевой собаки» в тех случаях, когда ошибочная информация или недостаток знаний относительно низкоинтенсивного лазерного излучения НИЛИ (Low Level Laser and Light Therapy – LLLT) способствует распространению фальшивых мифов о НИЛИ;
- содействовать распространению научной информации на конгрессах и пробуждать интерес к новым и важным исследованиям в области НИЛИ;
- доводить научную информацию о НИЛИ до тех, кто составляет национальные или международные клинические рекомендации по различным заболеваниям;
- утвердить статус НИЛИ как лечебного метода в границах общей терапии и стоматологии, где уже имеется достаточно надежное научное обоснование.

В качестве достижений за отчетный период авторы называют следующее:

- разработку научно-обоснованных таблиц дозирования лазерного излучения, качество которых признано специалистами (см. ниже табл. 1, 2);
- создание клинических рекомендаций WALT, которые за последние два года цитировались в научных статьях (см. ниже);
- Кохрановская библиотека начала использовать рекомендации WALT по дозам в своих последних обзорах, касающихся применения НИЛИ при боли в нижних отделах спины.

Помимо этого Научный секретариат предоставил научную информацию о НИЛИ в Интернет-энциклопедию Wikipedia, и в настоящее время туда включены термины «Low-level laser therapy» and «photobiomodulation» (низкоинтенсивная лазерная терапия и фотобиомодуляция) со ссылкой на сайт WALT.

В отчетном докладе собрана статистика и проанализированы следующие данные:

- Посещаемость сайта <http://www.walt.nu> и популярность его отдельных страниц – в среднем 200–370 посетителей ежедневно, максимум посещений страниц с рекомендациями доз, клиническими рекомендациями WALT и журнала *Photomedicine and Laser Surgery* колеблется в пределах 108–172.

- Представительство научных публикаций по НИЛИ в базах данных Medline/Pubmed – в настоящий момент на запрос «Low-Level Laser Therapy» Медлайн выдает 1688 ссылок. В 2007 году опубликовано около 250 работ. Наибольшее число публикаций – это исследования на животных (418). Самые популярные темы за 2007–2008 годы – это лечение ран (74 работы), лечение боли (72 работы), регенерация костей (44 работы). Малочисленны исследования, касающиеся повреждения нервов, сухожилий и артрита. Больше всего исследований в области стоматологии, дерматологии и физиотерапии. В базе данных по физиотерапии Pedro (Сидней, Австралия) зарегистрировано 121 рандомизированное контролируемое испытание НИЛИ.

Специальный раздел доклада посвящен представительству тематики НИЛИ в Кохрановской библиотеке [11]. Общий вывод экспертов WALT: в настоящее время этот ресурс не может быть рекомендован в качестве источника информации, объективно ха-

рактеризующего терапевтическую эффективность НИЛИ. Авторы на конкретных примерах вскрывают причины этой ситуации. Мы предполагаем специально рассмотреть этот вопрос в следующем сообщении, любознательные читатели могут самостоятельно познакомиться с позицией WALT. Дополнительно очень интересные материалы по этой проблеме можно посмотреть и на сайте <http://www.laser.nu> (12): Laser therapy researcher found guilty of scientific fraud and plagiarism; Are all the negative llit studies really negative? The impossible dose; Time for a change; Is the Blue Cross Meta analysis reliable? Why laser therapy fails – and succeeds?

Среди общих тенденций использования НИЛИ с лечебной целью в последние годы отмечен рост качества клинических исследований и журнальных публикаций, а также появление четких знаков признания НИЛИ полноценным инструментом терапии на национальном уровне (Саудовская Аравия, Норвегия и другие страны).

В рубрике «WALT Review Sample» приведено много разнообразной реферативно-дискуссионной информации:

- очередной выпуск электронного информационного бюллетеня (eNewsletter) с редакционной заметкой Jan Tunér «What's in a name? «(Что в имени?), в которой обосновывается важность точной терминологии, в частности, при формулировке ключевых слов в публикациях по НИЛИ или поискового запроса в базах данных;
- интервью с видными специалистами, в частности с Т.И. Кару;
- представление новых членов Секретариата и победителей конкурса на лучшую презентацию Конгресса WALT-2008;
- открытая дискуссия на тему «Трудные параметры»;
- 25 рефератов статей, опубликованных в 2008 году по проблемам НИЛИ в различных журналах.

Наиболее важные в практическом отношении рекомендации WALT размещены в отдельных рубриках: «**Dosage Recommendations**» и «**Scientific Recommendations**».

Рубрика «**Dosage Recommendations**» содержит два документа в формате PDF – таблицы дозирования импульсного лазерного излучения длинами волн 904 нм (табл.1) и 780–860 нм (табл. 2) при мышечно-скелетных расстройствах с некоторыми комментариями. Приводим их на русском языке.

Таблица 1

Рекомендованные дозы НИЛИ противовоспалительного действия для наносекундных импульсных полупроводниковых (GaAs) лазеров класса 3B: длина волны 904 нм, пиковая мощность на выходе >1 Вт, средняя мощность >5 мВт или плотность мощности >5 мВт/см²
(Recommended anti inflammatory dosage for Low anti-Level Laser Therapy Laser class 3B, 904 nm GaAs nanosecond pulse Lasers)

Разброс эффективных доз: 1–4 джоуля на точку в зависимости от глубины расположения патологического очага. Рекомендованная длительность облучения: от 30 до 600 секунд в зависимости от выходных характеристик

Диагнозы	Мин-но облас-тей	Мин-ная общ. доза, джоули	Примечания
Carpal-tunnel	2–3	4	Минимум 2 джоуля на точку
Lateral epicondylitis	1–2	1	Максимум 100 мВт/см ²
Biceps humeri cap.lo	1–2	2	
Supraspinatus	2–3	3	Минимум 2 джоуля на точку
Infraspinatus	2–3	3	Минимум 2 джоуля на точку
Trochanter major	2–3	2	
Patellartendon	2–3	2	
Tract. Iliotibialis	2–3	2	Максимум 100 мВт/см ²
Achilles tendon	2–3	2	Максимум 100 мВт/см ²
Plantar fasciitis	2–3	3	Минимум 2 джоуля на точку
Finger PIP or MCP	1–2	2	
Wrist	2–3	3	
Humeroradial joint	1–2	2	

Окончание таблицы 1

Диагнозы	Мин-но облас-тей	Мин-ная общ. доза, джоулы	Примечания
Elbow	2–3	3	
Glenohumeral joint	2–3	6	Минимум 2 джоуля на точку
Acromioclavicular	1–2	2	
Temporomandibular	1–2	2	
Cervical spine	2–3	6	Минимум 2 джоуля на точку
Lumbar spine	2–3	10	Минимум 4 джоуля на точку
Hip	2–3	10	Минимум 4 джоуля на точку
Knee antero-medial	2–4	6	Минимум 2 джоуля на точку
Ankle	2–4	6	

Рекомендуется проводить лечение ежедневно в течение 2 недель или через день на протяжении 3–4 недель. Излучение должно покрывать большую часть патологической ткани или сухожилия/синовии.

Для сухожилий. Начинать с дозы, указанной в таблице, затем снижать на 30%, контролируя ход воспалительного процесса. Не применять при carpal tunnel tenosynovitis. Терапевтические окна колеблются обычно в пределах $\pm 50\%$ от приведенных значений. Рекомендованные дозы основаны на результатах ультразвуковых измерений глубины расположения от поверхности кожи и типичного объема патологической ткани, учитывают глубину оптического проникновения для лазеров разного типа у представителей европеоидной расы.

Отказ от ответственности. Перечень может быть изменен, как только будет опубликовано большее число клинических исследований. Всемирная ассоциация лазерной терапии не несет ответственности за применение лазерной терапии у больных практикующими врачами, действующими по собственному усмотрению и под личную ответственность.

Пересмотрено в августе 2005 г.

Таблица 2

Рекомендованные дозы НИЛИ противовоспалительного действия полупроводниковых (GaAlAs) лазеров 3 или 3 Б класса: длина волны 780–860 нм, непрерывный или импульсный режим, мощность менее 0,5 Вт (Recommended anti-inflammatory dosage for Low-Level Laser Therapy Laser classes 3 or 3 B, 780–860 nm GaAlAs Lasers. Continuous or pulse output less than 0,5 Watt)

Излучение направляется на кожу над сухожилием или синовией

Диагнозы

Тендинопатии	Число точек или см ²	780– 820 нм; джоулей	Примечание
Carpal-tunnel	2–3	12	Минимум 6 джоулей на точку
Lateral epicondylitis	1–2	4	Максимум 100 мВт/см ²
Biceps humeri c.l.	1–2	8	
Supraspinatus	2–3	10	Минимум 5 джоулей на точку
Infraspinatus	2–3	10	Минимум 5 джоулей на точку
Trochanter major	2–4	10	
Patellartendon	2–3	6	
Tract. Iliotibialis	2–3	3	Максимум 100 мВт/см ²
Achilles tendon	2–3	8	Максимум 100 мВт/см ²
Plantar fasciitis	2–3	12	Минимум 6 джоулей на точку
Артриты			
Finger PIP or MCP	1–2	6	
Wrist	2–4	10	
Humeroradial joint	1–2	4	
Elbow	2,4	10	
Glenohumeral joint	2–4	15	Минимум 6 джоулей на точку
Acromioclavicular	1–2	4	
Temporomandibular	1–2	6	
Cervical spine	2–4	15	Минимум 6 джоулей на точку
Lumbar spine	2–4	40	Минимум 8 джоулей на точку

Окончание таблицы 2

Тендинопатии	Число точек или см ²	780– 820 нм; джоулей	Примечание
Hip	2–4	40	Минимум 8 джоулей на точку
Knee medial	3–6	20	Минимум 5 джоулей на точку
Ankle	2–4	15	

Рекомендуется проводить лечение ежедневно в течение 2 недель или через день на протяжении 3–4 недель. Излучение должно покрывать большую часть патологической ткани или сухожилия/синовии.

Для сухожилий. Начинать с дозы, указанной в таблице, затем снижать на 30%, контролируя течение воспалительного процесса. Не применять при carpal tunnel tenosynovitis. Терапевтические окна колеблются в пределах $\pm 50\%$ от приведенных значений. Рекомендованные дозы основаны на результатах ультразвуковых измерений глубины расположения от поверхности кожи и типичного объема патологической ткани, учитывают глубину оптического проникновения излучения для лазеров разного типа у представителей европеоидной расы.

Отказ от ответственности. Перечень может быть изменен, как только будет опубликовано большее число клинических исследований. Всемирная ассоциация лазерной терапии не несет ответственности за применение лазерной терапии у больных практикующими врачами, действующими по собственному усмотрению и под личную ответственность.

Пересмотрено в августе 2005 г.

Рубрика «Scientific Recommendations» также содержит два PDF-документа:

- 1) Стандарт WALT для проведения рандомизированных контролируемых испытаний (WALT standard for randomized controlled trials).
- 2) Стандарт WALT по составлению систематических обзоров и мета-анализов (WALT standard for systematic reviews and meta-analyses).

Приводим на русском языке первый из указанных документов.

Консенсусное соглашение о дизайне и правилах выполнения клинических исследований по применению низкоинтенсивной лазерной и светолечения при мышечно-скелетных расстройствах и боли. (Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders).

Принято на 5-м Всемирном конгрессе WALT, Бразилия, 27 ноября 2004 года.

Определения. Низкоинтенсивная лазерная терапия – LLLT (НИЛТ) при мышечно-скелетных расстройствах относится к методам светотерапии с использованием источников монохроматического излучения с выходной мощностью более 1 мВт, т. е. лазеров класса III и IIIa. Источники излучения на основе светодиодов также обеспечивают выходную мощность более 1 мВт. В клинических исследованиях (КИ) следует точно указывать, какой вид излучения применялся – лазерный или светодиодный.

1. КИ по низкоинтенсивной лазерной терапии (LLLT) должны иметь **контрольную группу**, где пациенты получали плацебо-LLLT или иное лечение, на которое дается ссылка, и должно включать процедуру **рандомизации** или **ослепления**.

2. Сообщение о КИ должно быть представлено в соответствии с рекомендациями **CONSORT** из журнала The Lancet (<http://www.consortstatement.org>).

3. Ряд ведущих журналов требуют, или в ближайшем будущем будут требовать, чтобы КИ было **зарегистрировано** в каком-либо общественном регистре, до начала проведения исследования, чтобы гарантировать публикацию не только положительных результатов. Существует несколько таких регистров, один из них можно найти по адресу: <http://www.controlled-trials.com>.

4. Пункт 4 Рекомендаций **CONSORT**, требуется описание специфики проводимого вмешательства, что важно. Применительно к описанию LLLT следует указать количество лечебных сеансов, их регулярность в течение недели, а также следующие параметры одного обязательного лечебного сеанса [1, 2]:

Процедура воздействия: 1) непосредственный контакт с кожей или 2) на фиксированном указанном расстоянии от кожи или 3) сканирующим способом.

Длина волны указывается в нанометрах.

Средняя величина выходной мощности лазера указывается в милливаттах (мВт).

Время лечения указывается в секундах.

Доза падающей энергии указывается в джоулях (Дж) (применение единицы измерения Дж/см² допустимо в исследованиях на мелких животных и на культуре ткани).

Кроме того, нужно сообщать о следующих параметрах: **размер участка кожи** в квадратных см (см²), **плотность мощности** в мВт/см², **суммарная энергия за все сеансы** — в джоулях.

5. **Проверка выходных характеристик источника излучения** должна выполняться регулярно, по крайней мере, до и после окончания исследования.

6. **Совместное применение стероидных препаратов** должно быть исключено, т. к. последние блокируют эффекты НИЛТ [3].

7. В обзоре нужно точно указать **возможные биологические эффекты НИЛТ**, которые предполагается использовать. **Область воздействия лазера** должна быть четко определена с указанием на:

- а) патологический очаг (сухожилие, суставная капсула, хрящ, связка, мышца, кость, рана и т. д.);
- б) нервные образования, иннервирующие болезненную область и/или зону паралича;
- в) точки акупунктуры или триггерные точки;
- г) другие хорошо описанные зоны.

Экспертная группа WALT по мышечно-скелетной патологии подтвердила, что для ряда случаев безуспешного лечения мышечно-скелетных расстройств все же существуют оптимальные дозы [1, 4]. На сайте WALT доступно научное обоснование выбора доз по двум уровням: оптимальная или кажущаяся оптимальной доза и перечень диагнозов. Эти рекомендации основаны на впечатляющих исследованиях, где представлены оценки потерь энергии и статистические доказательства значительно большей эффективности выбранных параметров по сравнению с другими. Использование излучения за пределами рекомендуемых оптимальных характеристик требует детальной гипотезы и дополнительного логического обоснования. Авторы таких работ должны осознавать, что их исследования не будут включаться в систематические обзоры или мета-анализы по НИЛТ.

8. **Исходы** (т. е. показатели, по которым оценивается результативность лечения) должны быть отобраны из адекватных и достоверных признаков, рекомендованных такими организациями, как Американский колледж ревматологии, Европейская лига против ревматизма. Если позволяет материал, предпочтительнее использовать показатели **боли, физической активности и качества жизни**. Исходы должны быть оценены по крайней мере по 5 параметрам. Так, для характеристики боли нужно исследовать боль в покое, при физической активности, пальпацией методом дозированного давления [5]. Для оценки физической активности подходят величина безболевого мышечного усилия [5], максимальная дистанция ходьбы за 6 мин и Back Performance Scale [6]. Качество жизни, зависящее от здоровья, определяется по Short-Form 36. При наличии системного воспаления следует указывать его основные характеристики. Другие адекватные инструменты для измерения исходов это: Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [7], Visual Analogue Scale (VAS) для боли, Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS2), AUCAN для остеоартрита верхних конечностей, Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) [8], Roland Morris disability index or Oswestry Pain and Disability index.

9. **Статистический анализ результатов** желательно выполнять в соответствии со стандартами Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism — EULAR), Кокрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration) или Британского медицинского журнала (British Medical Journal). Так, в случае нормального распределения данных следует приводить средние значения показателей до и после лечения, средние различия между группами, а также оценивать относительную вариабельность и параметрические тесты достоверности различий. В случае отклонения распределения от нормального следует использовать медианы и квартили в сочетании с непараметрическими тестами.

10. Данное консенсусное соглашение действует вплоть до специального оповещения об отмене. Обновления при необходимости будут вноситься разработчиком — экспертной группой WALT по мышечно-скелетной патологии — по мере накопле-

ния новых надежных данных и будут доступны на сайте WALT (www.walt.nu).

Литература

1. *Tuner J. and Hode L.* It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy // J. Clin. Laser. Med. Surg. 1998. 16 (5): p. 245–8.
2. *Bjoridal J.M., Coupe C., Chow R.T., Tuner J., and Ljunggren E.A.* A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders // Aust J. Physiother. 2003. 49 (2): p. 107–16.
3. *Lopes-Martins R.A., Albertini R., Lopes-Martins P.S., De Carvalho F.A., Neto H.C., Iversen V.V., and Bjoridal J.M.* Steroid Receptor Antagonist Mifepristone Inhibits the Anti-inflammatory Effects of Photoradiation // Photomed Laser Surg. 2006. 24 (2): p. 197–201.
4. *Bjoridal J., Couppé C., and Ljunggren A.* Low-level laser therapy for tendinopathy. Evidence of a dose-response pattern // Physical Therapy Reviews. 2001. 6 (2): p. 91–99.
5. *Smidt N., Van Der Windt D.A., Assendelft W.J., Mourits A.J., Deville W.L., De Winter A.F., and Bouter L.M.* Interobserver reproducibility of the assessment of severity of complaints, grip strength, and pressure pain threshold in patients with lateral epicondylitis // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002. 83 (8): p. 1145–50.
6. *Magnussen L., Strand L.I., and Lygren H.* Reliability and validity of the back performance scale: observing activity limitation in patients with back pain. Spine. 2004. 29 (8): p. 903–7.
7. *Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., J., C., and Stitt L.W.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of hip or knee // J. Rheumatol. 1988. 15 (12): p. 1833–40.
8. *Heald S.L., Riddle D.L., and Lamb R.L.* The shoulder pain and disability index: The construct validity and responsiveness of a region-specific disability measure // Physical. Therapy. 1998. 77 (10): p. 1079–1088.

Второй стандарт также принят на 5-м Всемирном конгрессе WALT, Бразилия, 27 ноября 2004 года, имеет такую же структуру и идеологию, как и предыдущий. Этот документ представляет интерес для менее широкой аудитории специалистов по лазерной терапии, а именно для составителей и читателей особого вида обзоров — систематических обзоров и мета-анализов — и требует от пользователей дополнительных знаний о специфике этих информационных продуктов [1, 10]. Поэтому мы не приводим в настоящем сообщении перевод этого документа на русский язык, но можем предоставить его заинтересованным специалистам по запросу в редакцию. Важно отметить, что указанный стандарт ориентирует и исследователей, и авторов обзоров и их читателей на строгость отбора оригинальных работ и их критическую оценку, тщательный анализ всех результатов, в том числе отрицательных, на адекватность статистических методов обработки, на четкость и обоснованность выводов и заключений. Все это необходимо в интересах дальнейшего прогресса исследований в области лазерной терапии и повышения ее роли в медицинской практике.

В заключение следует отметить, что все обзорно-аналитические материалы сайта WALT относятся к области англоязычной научной медицинской информации и, таким образом, автоматически исключают из своего поля зрения проблемы и достижения лазерной медицины на пространстве бывшего СССР. Между тем русскоязычная лазерная медицина — это внушительный объем научной информации [2]. По материалам Научного совета по проблемам лазерной медицины в Российской Федерации в последние годы ежегодно защищается в среднем 25 докторских и 65 кандидатских диссертаций [8], только в журнале «Лазерная медицина» за период с 1997 года по настоящий момент опубликовано свыше 500 научных статей (40–50 статей ежегодно) [4]. Подавляющая часть указанных исследований выполняется на клиническом материале. Языковой барьер не должен быть препятствием для обмена опытом в целях дальнейшего развития лазерной медицины. Цели, стратегические задачи Всемирной ассоциации лазерной терапии и подходы к их решению, основанные на мето-

дологии доказательной медицины, соответствуют современным запросам мировой медицинской практики и должны учитываться отечественными специалистами по лазерной медицине. С другой стороны, представление своих оригинальных исследований в научных публикациях российские авторы должны соотносить с мировыми стандартами и требованиями [7, 9] для того, чтобы их опыт стал достоянием большого числа коллег по всему миру.

Приложения

Приложение 1. Перечень статей из журнала *Laser Therapy*, полные тексты которых доступны на сайте WALT Volume 12

1. LASER PHOTONS AND PHARMACOLOGICAL TREATMENTS IN WOUND HEALING – Farouk A.H. Al-Watban, M.Sc., Ph.D. and Bernard L. Andres, MT (AMT)
2. THERMOGRAPHIC EFFECTS OF LASER THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY – Yoshimi Asagai, M.D., Atsuhiko Imakire, M.D., and Toshio Ohshiro, M.D
3. LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF DENTAL HYPERSENSITIVITY – A Histologic Study And Clinical Application – Aldo Brugnera Junior, DDS, Ph.D., Ana Eliza Garrini, DDS, Antonio Pinheiro, DDS, Ph.D., Dilma – Helena Souza Campos, DDS, Elisangela Donamaria, DDS, Fabio Magalhaes, DDS, Fatima Zanin, DDS, – Jesus Djalma Pecora, DDS, Marcia Takamoto, DDS and Thereza Christinna Ladalardo, DDS
4. THE BIOLOGICAL EFFECTS OF LASER THERAPY AND OTHER PHYSICAL MODALITIES ON CONNECTIVE TISSUE REPAIR PROCESSES – Chukuka S. Enwemeka, P.T., Ph.D., FACSM and G. Kesava Reddy, Ph.D
5. THERMOGRAPHIC STUDY OF LOW LEVEL LASER THERAPY FOR ACUTE-PHASE INJURY – Yoshimi Asagai, M.D., Atsuhiko Imakire, M.D. and Toshio Ohshiro, M.D
6. LOW-ENERGY LASER THERAPY AS QUANTUM MEDICINE – Jacek B. Glazewski, M.D
7. PHOTOBIOSTIMULATION AS A FUNCTION OF DIFFERENT WAVELENGTHS Rachel Lubart, Ph.D., Harry Friedmann and Ronit Lavie
8. 27 YEARS OF LASER TREATMENT: A PERSONAL PERSPECTIVE – Toshio Ohshiro, M.D

Volume 13

1. SOMATOSENSORY TRIGEMINAL EVOKED POTENTIAL AMPLITUDES FOLLOWING LOW LEVEL LASER AND SHAM IRRADIATION OVER TIME – Arthur J. Nelson, P.T., Ph.D., FAPTA and Mark H. Friedman, DDS
2. THE EVOLUTION OF THE JAPAN LASER THERAPY ASSOCIATION (JALTA) METHODS AND STANDARDS FOR SCORING LASER THERAPY PAIN ATTENUATION: A RETROSPECTIVE TWO-YEAR OVERVIEW – Toshio Ohshiro, M.D
3. BIOMODULATORY EFFECTS OF LLLT ON BONE REGENERATION – Antonio L.B. Pinheiro, Marilia G. Oliveira, Pedro Paulo M. Martins, Luciana Maria Pedreira Ramalho, – Marcos A. Matos de Oliveira, Aurelício Novaes Júnior and Renata Amadei Nicolau
4. ADVANCES IN LASER THERAPY FOR BONE REPAIR – A. Barber, J.E. Luger, A. Karpf, Kh. Salame, B. Shlomi, G. Kogan, M. Nissan, M. Alon and S. Rochkind
5. ION CURRENTS AS INITIATORS OF LIGHT-INDUCED EFFECTS: STUDIES USING PHOTOSENSITIZERS – Dennis Paul Valenzano, Ph.D. and Merrill Tarr, Ph.D
6. DEPTH OF LOW INTENSITY HELIUM-NEON AND GALIUM-ARSENIDE LASERS THROUGH RABBIT DERMAL AND SUBDERMAL TISSUES – Chukuka S. Enwemeka, P.T., Ph.D., FACSM
7. DOSE DILEMMAS IN LOW LEVEL LASER THERAPY – THE EFFECTS OF DIFFERENT PARADIGMS AND HISTORICAL PERSPECTIVES – Roberta T. Chow, MB BS (Hons) FRACGP
8. A SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY STUDY OF THE THERAPY OF INTRAVASCULAR LOW INTENSITY LASER IRRADIATION ON BLOOD FOR BRAIN INFARCTION – Xuechang Xiaoa, Jiazheng Donga, Xiaofan Chua, Jian-Ling Jiaob, – Shaowei Jiaa, Xiyuan Zhenga, Cixiong Zhoua, Timon Cheng-Yi Liucd, Song-Hao Liub
9. LASER PHYSICS: FEATURES TO CONSIDER FOR LOW LEVEL LASER THERAPY – Mihail Lucian Pascu

10. Book Review
11. WALT Membership

Приложение 2. Книжное обозрение

- Low Intensity Laser Therapy – The New Therapeutic Dimension. Fred Kahn. ISBN 978-0-9817701-1-6
- Laser Therapy – Clinical Practice and Scientific Background. Tunér, J. and Hode, L., (2002), pp 570 with 1400 Refs. Prima Books AB, Grängesberg, Sweden. www.prima-books.com. ISBN: 91-631-1344-9
- Lasers in Medicine and Dentistry. Part One: Basic Science, and Up-to-date Clinical Application of Low Energy-Laser Therapy LLLT. Zlatko Simunovic, M.D., Editor and Coordinating Author. www.lasermedico.ch. ISBN 953-6059-30-4. Published in Year 2000.
- Ten Lectures on Basic Science of Laser Phototherapy. Author: Tiina Karu. Laboratory of Laser Biology and Medicine, Institute on Laser and Informatic Technologies of Russian Acad. Sci., Troitsk, 142190 Moscow Region, Russian Federation. Published by Prima Books AB, Grängesberg, Sweden, 2007

Приложение 3. Полезные ссылки

- Laser Research Group, Faculty of Health Sciences, – University of Johannesburg
- Home page of Professor Tiina Karu
- Faculty of Odontology, University of Bahia, Brazil
- Photobiology on-line
- MeSH vocabulary, Low Level Laser
- Scholar search for Low Level Laser Therapy
- Laser World
- International Society for Aesthetic Laser in Medicine & Surgery

Литература

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
2. Гейниц А.В., Цыганова Г.И. Аналитический обзор НИР, выполненных к 1 января 2008 года в учреждениях здравоохранения Российской Федерации по проблеме лазерной медицины в рамках Научного совета по лазерной медицине // Лазерная медицина. 2008. Т. 12. № 4. С. 47–55.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: Учеб. пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений и системы послевузов. проф. образования (пер. с англ.) М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 240 с.
4. Каменская В.Н. Библиографический указатель работ, опубликованных в журнале «Лазерная медицина» за 10 лет (1997–2006) // Лазерная медицина. 2006. Т. 10. № 4. С. 7–29.
5. Каменская В.Н., Алексеева А.А., Цыганова Г.И. Лазерная медицина в электронных источниках информации: сообщение 1 // Лазерная медицина. 2007. Т. 11. № 3. С. 47–52.
6. Каменская В.Н., Алексеева А.А., Цыганова Г.И. Лазерная медицина в электронных источниках информации: сообщение 2 // Лазерная медицина. 2007. Т. 11. № 4. С. 44–47.
7. Козлов В.И., Каменская В.Н. Актуальная информация: рейтинг научных журналов и базы данных научного цитирования // Лазерная медицина, 2008. Т. 12. № 3. С. 51–53.
8. Перечень диссертаций по проблемам лазерной медицины, защищенных в учреждениях Российской Федерации // Лазерная медицина. 2008. Т. 12. № 4. С. 55–59.
9. Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. Сборник статей и документов / Под ред. С.Е. Бащинского, В.В. Власова. М.: Медиа Сфера, 2006. 464 с.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология // Основы доказательной медицины. М.: МедиаСфера, 1998. 352 с.
11. http://www.cochrane.org/index_ru.htm – сайт Кохрановского сотрудничества (на русском языке).
12. <http://www.laser.nu> – сайт Медицинской лазерной ассоциации Швеции.
13. <http://www.walt.nu> – сайт Всемирной ассоциации лазерной терапии.

Поступила в редакцию 06.08.2009 г.

Для контактов:

E-mail: ziganova@yandex.ru

Патенты и изобретения по фотодинамической терапии, опубликованные в 2009 году*

№ п/п	№ заявки, дата публикации	Название изобретения, патентообладатель, изобретатель
1.	№ 2373976 (2009.11.27)	СПОСОБ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА КОЖИ Московская городская онкологическая больница № 62 (МГ ОБ №62) (RU), ГУП г. Москвы Международный научный и клинический центр «Интермедбиофизхим» (ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим») (RU), Соколов Д.В. и др.
2.	№ 2372119 (2009.11.10)	СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БРОНХОВ И/ЛИ ТРАХЕИ ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Арсеньев А.И. и др.
3.	№ 2371216 (2009.10.27)	СПОСОБ НАПРАВЛЕННОГО МЕСТНОГО ЛЕЧЕБНОГО И/ЛИ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ г. Нижний Новгород (RU), Чеботарь И.В.
4.	№ 2371181 (2009.10.27)	УЛУЧШЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ СИРАМОПТЕК ИНДАСТРИЗ, ИНК. (US), Нифантьев Н. (RU) и др.
5.	№ 2370248 (2009.10.20)	СПОСОБ КОНТАКТНОГО ТРАНССКЛЕРАЛЬНОГО И ТРАНСКОРНЕАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ УГЛА ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА В ХОДЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
6.	№ 2368375 (2009.09.27)	АНТИМИКРОБНОЕ СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ ЭРИТРОЗИНА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ СИРАМОПТЕК ИНДАСТРИЗ, ИНК. (US), АЛБРЕХТ Фолькер (DE) и др.
7.	№ 2367653 (2009.09.20)	АМФИФИЛЬНЫЕ ТРИСУЛЬФОНИРОВАННЫЕ ПОРФИРАЗИНЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ УНИВЕРСИТЕТ ДЕ ШЕРБРУК (CA), ВАН ЛИЕР, Йоханнес Э. и др.
8.	№ 2367487 (2009.09.20)	СПОСОБ ФРАКЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИПЕРПЛАЗИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ООО «Межотраслевое объединение «Лазер и Здоровье» (RU), Юсупов А.С. (RU) и др.
9.	№ 2367434 (2009.09.20)	ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ Борисов В.А. (RU)
10.	№ 2366434 (2009.09.10)	ГЕКСАДЕРНЫЕ КЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ РЕНИЯ НА ОСНОВЕ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения РАН (RU), Федоров В.Е. и др.
11.	№ 2365395 (2009.08.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОИДНОЙ ВЕГЕТАЦИИ ООО «Межотраслевое объединение «Лазер и Здоровье» (RU), Юсупов А.С. и др.
12.	№ 2364600 (2009.08.20)	N,N'-ДИФТОРБОРИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ N-(3-АРИЛ-2Н-ИЗОИНДОЛ-1-ИЛ)-N-(3-АРИЛ-1Н-ИЗОИНДОЛ-1-ИЛИДЕН)АМИНОВ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ ФГУП «Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК») (RU), Барканова С.В. и др.
13.	№ 2364431 (2009.08.20)	СПОСОБ СИСТЕМНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛЬБЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Пантелеев В.С. и др.
14.	№ 2364371 (2009.08.20)	СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ УГЛЕКИСЛОТНОГО ЛАЗЕРА И ГЕЛЯ-ПЕНЕТРАТОРА ФОТОДИТАЗИН Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Пантелеев В.С. и др.
15.	№ 2361633 (2009.07.20)	СПОСОБ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ г. Москвы ГУП Международный научный и клинический центр «Интермедбиофизхим» (ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим») (RU), Лапченко А.С. и др.
16.	№ 2360715 (2009.07.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РОЗОВОГО ЛИШАЯ (БОЛЕЗНИ ЖИБЕРА) ООО «Межотраслевое объединение «Лазер и Здоровье» (RU), Юсупов А.С. и др.
17.	№ 2360714 (2009.07.10)	СПОСОБ КОНТАКТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТКАНЕЙ ГЛАЗА В ХОДЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПТЕРИГИУМА ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
18.	№ 2360635 (2009.07.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РИНОФИМЫ ООО «Межотраслевое объединение «Лазер и Здоровье» (RU), Юсупов А.С.
19.	№ 2358779 (2009.06.20)	СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ Путилова Н.А. (RU) и др.
20.	№ 2358776 (2009.06.20)	СПОСОБ КОНТАКТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТКАНЕЙ ГЛАЗА В ХОДЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЯЗВ РОГОВИЦЫ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А.
21.	№ 2358775 (2009.06.20)	СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЛЕВРЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Арсеньев А.И. и др.
22.	№ 2358698 (2009.06.20)	УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОНТАКТНОГО ТРАНССКЛЕРАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГЛАЗА И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А.
23.	№ 2357772 (2009.06.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Юсупов А.С. и др.

* Патенты по остальным аспектам лазерной медицины – см. следующую таблицу.

№ п/п	№ заявки, дата публикации	Название изобретения, патентообладатель, изобретатель
24.	№ 2353624 (2009.04.27)	ВОДОРАСТВОРИМЫЕ АНИОНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ЙЕДА РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ КО. ЛТД. (PL), Шерц, Авигдор и др.
25.	№ 2352367 (2009.04.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ КЕРАТИТОВ ГУ НИИ глазных болезней РАМН (ГУ НИИГБ РАМН) (RU), ГУП «Международный научный и клинический центр «Интермедбиофизхим» (RU), Аветисов С.Э. и др.
26.	№ 2350363 (2009.03.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ЦИСТИТА) Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Юсупов А.С. и др.
27.	№ 2347546 (2009.02.27)	СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ БЫСТРОЙ РЕГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
28.	№ 2346712 (2009.02.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА Областное государственное учреждение здравоохранения Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (RU), Козель А. И. и др.
29.	№ 2343904 (2009.01.20)	ПРЕПАРАТИВНЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕПОЛЯРНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ, ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СИРАМОПТЕК ИНДАСТРИЗ, ИНК. (US), Альбрехт Фолькер (DE) и др.
30.	№ 2343890 (2009.01.20)	СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АНГИОМАТОЗОВ СЕТЧАТКИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю. А. и др.
31.	№ 2343821 (2009.01.20)	СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.

Материал подготовила старший научный сотрудник ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России» к. т. н. Вьяцева Н.И.;
поисковый запрос «фотодинамическая терапия» в БД Федерального института промышленной собственности (<http://www.fips.ru>)
«Рефераты российских патентных документов за 1994–2009 (рус.)» за период январь 2009 – декабрь 2009 гг.

Патенты и изобретения по лазерной медицине, опубликованные в 2009 году*

№ п/п	№ заявки, дата публикации	Название изобретения, патентообладатель, изобретатель
1.	№ 2375759 (2009.12.10)	СПОСОБ СОЗДАНИЯ МОДЕЛИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
2.	№ 2375088 (2009.12.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Скворцова Л.А. и др.
3.	№ 2375027 (2009.12.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРЕСБИОПИИ В СОЧЕТАНИИ С МИОПИЧЕСКИМ АСТИГМАТИЗМОМ ООО «Ост-Оптика К» (RU), Мяжких А.И.
4.	№ 2375026 (2009.12.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРЕСБИОПИИ В СОЧЕТАНИИ С МИОПИЕЙ ООО «Ост-Оптика К» (RU), Мяжких А.И.
5.	№ 2375022 (2009.12.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
6.	№ 2375021 (2009.12.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
7.	№ 2374175 (2009.11.27)	СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МАГНИТНЫХ ГРАФИТОВЫХ МАТЕРИАЛОВ И МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ НИХ УНИВЕРСИДАДЕ ФЕДЕРАЛ ДИ САН КАРЛОС (BR), УНИВЕРСИДАД ДЕ ЛА РЕПУБЛИКА (UY) АРАУХО МОРЕЙРА, (BR), Фернандо Мануэль и др.
8.	№ 2373974 (2009.11.27)	СПОСОБ СНЯТИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО УТОМЛЕНИЯ ФГУН «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU), ООО «Научно-производственное предприятие волоконно-оптического и лазерного оборудования» (RU), Малькова Н.Ю. и др.
9.	№ 2373886 (2009.11.27)	СПОСОБ ПРОЕКЦИОННОЙ РЕГИСТРАЦИИ СМЕЩЕНИЯ ФРАГМЕНТОВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ Моисеенко В.А. (RU)
10.	№ 2372115 (2009.11.10)	УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ЭЛЕКТРОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА г.Челябинск, Федосов Ю.Н. и др.
11.	№ 2372067 (2009.11.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ДПО РМАПО Росздрав), Бровкина А.Ф. и др.
12.	№ 2372029 (2009.11.10)	СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И УРОВНЯ ОКСИГЕНАЦИИ ТКАНЕЙ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГНУ «Институт физики имени Б.И.Степанова Национальной академии наук Беларуси» (BY), Чивель Ю.А.

* Дополнение к таблице «Патенты и изобретения по фотодинамической терапии, опубликованные в 2009 году» – см. выше.

№ № заявки,
п/п дата публикации Название изобретения, патентообладатель, изобретатель

13.	№ 2371150 (2009.10.27)	СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФТАЛЬМА ПРИ НАЛИЧИИ РЕТИНАЛЬНОГО СОСУДА В ЗОНЕ КЛАПАННОГО РАЗРЫВА СЕТЧАТКИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени ак. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Качалина Г.Ф. и др.
14.	№ 2370275 (2009.10.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ (КОРРЕКЦИИ) КОСМЕТИЧЕСКИХ И ВОЗРАСТНЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ТЕХНОЛОГИИ ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ИНГРЕДИЕНТАМИ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ Московская обл., г. Щелково, (RU), Лешков С.Ю. и др.
15.	№ 2369376 (2009.10.10)	СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ РЕЧЕВОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Добрынина Ю.А. и др.
16.	№ 2369370 (2009.10.10)	ХИРУРГИЧЕСКИЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРМЕТРОПИИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Паитаев Н.П. и др.
17.	№ 2369362 (2009.10.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Тахчиди Х.П. и др.
18.	№ 2367376 (2009.09.20)	СПОСОБ УДАЛЕНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ПИГМЕНТАЦИЙ КОЖИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярская государственная медицинская академия имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Манасян О.А. и др.
19.	№ 2367350 (2009.09.20)	СПОСОБ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Ханина Ю.С. и др.
20.	№ 2367072 (2009.09.10)	УСТРОЙСТВО СТАБИЛИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ТВЕРДОТЕЛЬНОГО ЛАЗЕРА С ПРОДОЛЬНОЙ НАКАЧКОЙ ФГУП «Рязанский государственный приборный завод» (RU), Исаев А.А. и др.
21.	№ 2366474 (2009.09.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Ласточкина Е.К.
22.	№ 2366473 (2009.09.10)	СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Генюк В.Я. и др.
23.	№ 2364429 (2009.08.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Бурдули Н.М. и др.
24.	№ 2364369 (2009.08.20)	СПОСОБ ЛАЗЕРНОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия Росздрав» (RU), Блоцкий А.А. и др.
25.	№ 2364368 (2009.08.20)	СПОСОБ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ОСТАТКОВ НЕБНОЙ МИНДАЛИНЫ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия Росздрав» (RU), Блоцкий А.А. и др.
26.	№ 2364334 (2009.08.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН г. Москва, ООО «Научно-производственный центр медицинских и промышленных биотехнологий Спектролюкс» (RU), Александров М.Т. и др.
27.	№ 2363499 (2009.08.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет Росздрав» (RU), Мигунов И.А. и др.
28.	№ 2363432 (2009.08.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМЕТРОПИИ И ГИПЕРМЕТРОПИЧЕСКОГО АСТИГМАТИЗМА НА ТОНКОЙ РОГОВИЦЕ У ДЕТЕЙ С АНИЗОМЕТРОПИЕЙ г. Чебоксары, Чебоксарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Паитаев Н.П. и др.
29.	№ 2363431 (2009.08.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМЕТРОПИИ И ГИПЕРМЕТРОПИЧЕСКОГО АСТИГМАТИЗМА У ДЕТЕЙ г. Чебоксары, Чебоксарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Паитаев Н.П. и др.
30.	№ 2361554 (2009.07.20)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРОЗНОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ В МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ЗАО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (RU), Казайкин В.Н. и др.
31.	№ 2361529 (2009.07.20)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА Областное государственное учреждение здравоохранения «Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (RU), Козель А.И. и др.
32.	№ 2360717 (2009.07.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛ К АЛЬФА-ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Евстратова Е.Ф. и др.
33.	№ 2360709 (2009.07.10)	СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) (RU), Лазаренко Н.Н. и др.

№ п/п	№ заявки, дата публикации	Название изобретения, патентообладатель, изобретатель
34.	№ 2360644 (2009.07.10)	СПОСОБ ПОСТРОЕНИЯ ПРОТЕТИЧЕСКОЙ ПЛОСКОСТИ Юрченко С.Ю. и др. (RU)
35.	№ 2360643 (2009.07.10)	ЛАЗЕРНЫЙ ПАРАЛЛЕЛОМЕТР ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ПРОТЕТИЧЕСКОЙ ПЛОСКОСТИ Юрченко С.Ю. и др. (RU)
36.	№ 2360341 (2009.06.27)	КВАЗИТРЕХУРОВНЕВЫЙ ТВЕРДОТЕЛЬНЫЙ ЛАЗЕР И СПОСОБ ЕГО РАБОТЫ г. Москва, Михайлов В.А. (RU)
37.	№ 2360032 (2009.06.27)	СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗНОСОСТОЙКИХ СВЕРХТВЕРДЫХ ПОКРЫТИЙ ООО «Специальные технологии» (RU), Беляев В.С. и др.
38.	№ 2358778 (2009.06.20)	СПОСОБ ГЕРМЕТИЗАЦИИ РАЗРЫВОВ СКЛЕРЫ С ДЕФИЦИТОМ ТКАНИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
39.	№ 2358778 (2009.06.20)	СПОСОБ ГЕРМЕТИЗАЦИИ РАЗРЫВОВ СКЛЕРЫ С ДЕФИЦИТОМ ТКАНИ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А.
40.	№ 2358777 (2009.06.20)	СВЕТОВОДЫ ДЛЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И СПОСОБ ИХ ВВЕДЕНИЯ ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.
41.	№ 2358774 (2009.06.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕЦИСТИТА Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (RU), Кокуркин Г.В. и др.
42.	№ 2357773 (2009.06.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА БЕРЕМЕННЫХ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Хамадянов У.Р. и др.
43.	№ 2357772 (2009.06.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Юсупов А.С. и др.
44.	№ 2356588 (2009.05.27)	СПОСОБ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ГРЫЖАХ Пахомов Андрей Георгиевич и др. (RU)
45.	№ 2356587 (2009.05.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ЛИМФОДЕМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ Пахомов Андрей Георгиевич и др. (RU)
46.	№ 2356527 (2009.05.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГУЗ «Консультативно-диагностический центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края «Вивея» (RU), Денисова Е.В.
47.	№ 2355292 (2009.05.20)	СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ВИТАЛЬНОСТИ ПУЛЬПЫ ЗУБА ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (RU), ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА» (RU), Ермольев С.Н. и др.
48.	№ 2355287 (2009.05.20)	СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА Жерлов Георгий Кириллович и др. (RU)
49.	№ 2355285 (2009.05.20)	СПОСОБ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ РОГОВИЦЫ ГУ «НИИ глазных болезней РАМН» (ГУ НИИГБ РАМН) (RU), Государственное унитарное предприятие «Международный научный и клинический центр «Интермедбиофизхим» (RU), Аветисов С.Э. и др.
50.	№ 2354423 (2009.05.10)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН» (ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН) (RU), Чойнзонов Е.Л. и др.
51.	№ 2353411 (2009.04.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН» (ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН) (RU), Бутуханов В.В.
52.	№ 2353344 (2009.04.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ ФГУ «Пятигорский государственный НИИ курортологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ФГУ «Пятигорский ГНИИК Росздрава») (RU), Истошин Н.Г. и др.
53.	№ 2353315 (2009.04.27)	СПОСОБ МАЛОИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНКОВ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА) (RU), Курамышин А.Ф. и др.
54.	№ 2351294 (2009.04.10)	СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ Областное государственное учреждение здравоохранения «Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (RU), Бондаревский И.Я. и др.
55.	№ 2350365 (2009.03.27)	СПОСОБ УСКОРЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ФГУП «Российский научно-исследовательский институт космического приборостроения» (RU), Урличич Ю.М. и др.
56.	№ 2350364 (2009.03.27)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КЕЛОИДНЫХ И ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Юдин В.А. и др.
57.	№ 2349297 (2009.03.20)	СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ФГУ «Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ» (RU), Утехина В.П. и др.
58.	№ 2349283 (2009.03.20)	СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРОГА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДОЗВОЛЕННОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОКОАГУЛЯЦИИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ФГУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ ННИИТО Росмедтехнологий) (RU), Ступак В.В. и др.

№ № заявки,
п/п дата публикации Название изобретения, патентообладатель, изобретатель

59. № 2348439 (2009.03.10) **СПОСОБ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА**
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (RU), Крылов Б.В. и др.
60. № 2348438 (2009.03.10) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ФОРМЕ ПЫЛЕВЫХ БРОНХИТОВ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**
Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), ФГУ «Центр реабилитации Фонда социального страхования РФ «Топаз» (RU), Кузьменко О.В. и др.
61. № 2347595 (2009.02.27) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ**
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (RU), Бурдули Н.М. и др.
62. № 2347563 (2009.02.27) **СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОГО РАЗРУШЕНИЯ МЕЛАНОМЫ**
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» (RU), Акчури Г.Г. и др.
63. № 2347553 (2009.02.27) **СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭЛАСТИЧНОСТИ СТЕНОК АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ЧЕЛОВЕКА**
ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ФГУ «РНЦВМиК Росздрава») (RU), Сапожникова А.А. и др.
64. № 2346712 (2009.02.20) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
Областное государственное учреждение здравоохранения «Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (RU), Козель А.И. и др.
65. № 2346678 (2009.02.20) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА**
ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени акад.С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Тахчиди Х.П. и др.
66. № 2346667 (2009.02.20) **СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРИИ**
Областное государственное учреждение здравоохранения Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» (RU), Кузнецова Г.В. и др.
67. № 2345804 (2009.02.10) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОДОСТРОГО ТИРЕОИДИТА ДЕ КЕРВЕНА С ПОМОЩЬЮ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА И НЕСТЕРОИДНЫХ И СТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ**
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU), Аристархов В.Г. и др.
68. № 2345713 (2009.02.10) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЛУБОКИХ ОТМОРОЖЕНИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» (RU), Шаповалов К.Г. и др.
69. № 2344854 (2009.01.27) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН И ИХ ПРОФИЛАКТИКИ**
Исмаилова Л.В. (RU) и др.
70. № 2343873 (2009.01.20) **СПОСОБ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ БОЛЬШИХ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ**
ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (RU), Белый Ю.А. и др.

Материал подготовила старший научный сотрудник ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России» к. т. н. Вьяцева Н.И.;
поисковый запрос «лазерная медицина» в БД Федерального института промышленной собственности (<http://www.fips.ru>)
«Рефераты российских патентных документов за 1994–2009 (рус.)» за период январь 2009 – декабрь 2009 гг.

**Образец заполнения
бланка при подписке
через почтовые
отделения**

Ф. СП-1

АБОНЕМЕНТ на газету 81699 (индекс издания)
Лазерная медицина (наименование издания) Количество комплектов 1

на 2010 год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X	X	X	X	X						

Куда 123456 Москва (почтовый индекс) ул. Тверская, д. 7, кв. 54 (адрес)

Кому Ивановой З.Я. (фамилия, инициалы)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на газету 81699 (индекс издания)
Лазерная медицина (наименование издания)

Стан- мость подписки руб. коп. Количество комплектов: 1

на 2010 год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X	X	X	X	X						

Куда 123456 Москва, ул. Тверская, д. 7, кв. 54 (почтовый индекс) (адрес)

Кому Ивановой З.Я. (фамилия, инициалы)

Алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Лазерная медицина» в 2009 году, т. 13 (1–4)

№ п/п	Авторы	Название	Выпуск	Стр.
Оригинальные исследования				
1	Авдошин В.П., Константинова И.М., Андрюхин М.И., Ольшевская Е.В.	Морфометрическая оценка форменных элементов крови у больных острым пиелонефритом на фоне воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения	2	7
2	Асташов В.В., Малыгин М.В., Майоров А.П., Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Старкова Е.В.	Структурное исследование регионарных лимфатических узлов при экспериментальной опухоли матки в условиях фотодинамической терапии	3	50
3	Асташова Т.А., Бергман Ю.Э., Казаков О.В., Морозов С.В., Асташов В.В.	Свободные жирные кислоты как маркеры эндотоксикоза в условиях модели адениты и ее немедикаментозной коррекции	2	39
4	Ачилов А.А., Тогоев А.М., Саженина Е.И., Тошматов Д.Х., Абдурахмонов А., Ачилова Ш.А., Булатецкая Л.С., Раджабов А., Хатамов Ю.Х.	Транскутанное применение инфракрасного лазерного излучения в комплексном лечении артериальной гипертензии с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа	4	8
5	Бриль Г.Е., Агаджанова К.В., Гаспарян Л.В., Макела А.М.	Лазерное облучение бактериального липополисахарида модифицирует его влияние на микроциркуляцию	4	46
6	Бриль Г.Е., Будник И.А., Гаспарян Л.В., Макела А.	Коррекция лазерным излучением агрегационной функции тромбоцитов в условиях ацидоза	2	27
7	Брысин Н.Н., Линьков К.Г., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Рябова А.В., Беляева Л.А., Лощенов В.Б.	Видеофлуоресцентный комплекс для диагностики репродуктивной системы человека	1	49
8	Бурдули Н.М., Крифариди А.С.	Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели гемокоагуляции у больных хроническим вирусным гепатитом	3	8
9	Бурдули Н.М., Ранюк Л.Г.	Моторная функция желчного пузыря и физические свойства желчи у больных хроническим бескаменным холециститом под влиянием лазерной рефлексотерапии	1	14
10	Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А.	Гиполипидемический эффект низкоинтенсивного магнитолазерного излучения в ближнем инфракрасном спектре у больных ишемической болезнью сердца	4	4
11	Васильева Л.В., Никитин А.В., Стародубцева И.А., Евстратова Е.Ф.	Определение биомаркера хрящевого метаболизма в сыворотке крови больных остеоартрозом до и после курса лазерной терапии	2	11
12	Гаджиев Э.А., Елисеев В.И.	Морфологические особенности заживления гнойной раны при традиционном способе лечения и потенцировании ее сеансами местного воздействия импульсно-индукционным магнито- и низкоинтенсивным лазерным излучением	3	35
13	Гаджиев Эльвин Анвер-оглы	Низкоинтенсивное лазерное и импульсно-индукционное магнитовоздействие – способ потенцирования традиционной терапии гнойных ран	4	21
14	Гейниц А.В., Елисова Т.Г.	Лазеры в хирургическом лечении геморроя	2	31
15	Гейниц А.В., Максименков А.В., Яфаров А.Р., Саакян О.В.	Высокоэнергетические лазеры на этапах лапароскопической холецистэктомии	4	28
16	Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л.	Клиническая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии в комплексе санаторной реабилитации детей с бронхиальной астмой, часто болеющих респираторными инфекциями верхних дыхательных путей	4	13
17	Загорюлько А.М., Немсицверидзе М.Н.	Лазерная экстракция катаракты у пациентов с эпителиально-эндотелиальной дистрофией роговицы	1	40
18	Игнашин Н.С., Евсеев А.В., Демин А.И., Ягудаев Д.М.	Сравнительная характеристика данных соноуретрографии и рентгеновской уретрографии в диагностике стриктур уретры	4	42
19	Исмаилова Л.В., Крикунова Л.И., Каплан М.А., Евстигнеев А.Р., Эфендиев В.А.	Современные методы профилактики и лечения инфекционных осложнений послеоперационных ран у гинекологических больных	3	25
20	Казаков О.В., Суховершин А.А., Асташов В.В., Майоров А.П., Чепик В.И.	Морфофункциональное исследование перфузии тканей при раневом воспалении мягких тканей бедра и лазерной терапии	1	10
21	Картелишев А.В., Малиновский Е.Л., Евстигнеев А.Р.	Новый принцип подбора лечебных режимов низкоинтенсивной лазерной терапии для оптимизации ее эффективности в педиатрии	3	4
22	Китаева В.Н., Осипова Ю.Л., Полосухина Е.Н., Киричук В.Ф., Булкина Н.В.	Комбинированное воздействие лазерного и КВЧ-облучения аппаратом «Матрикс» в коррекции агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов у больных с воспалительными заболеваниями пародонта	1	19
23	Косаев Д.В., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К.	«Пассивная» иммунокоррекция у больных критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза на фоне сахарного диабета	3	19
24	Кошкакарян А.Л., Козлов В.И., Азизов Г.А.	ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции в половом члене у больных хроническим простатитом	3	39
25	Кречина Е.К., Маслова В.В., Шидова А.В., Москвин С.В.	Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита	2	22
26	Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н.	Фотодинамическая терапия с фотолоном цервикальной интраэпителиальной неоплазии II–III степени	3	30
27	Мамедов М.М., Мамедов Н.И.	Эффективность применения новых лазерных технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с посттравматическими свищами прямой кишки	3	44
28	Никитин А.В., Есауленко И.Э., Шаталова О.Л.	Лазерная акупунктура в лечении больных бронхиальной астмой в пожилом возрасте	2	15

№ п/п	Авторы	Название	Выпуск	Стр.
29	Никитин А.В., Пышнограева Л.В.	Эффективность лазеротерапии в комплексном лечении обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ишемической болезнью сердца	3	23
30	Никитин А.В., Сморгачева О.С.	Оценка эффективности лазеротерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом данных катамнестических наблюдений	4	17
31	Ниязов А.Ш.	Использование лазерных технологий в хирургическом лечении острого гнойного воспаления эпителиального копчикового хода	4	36
32	Орлова Е.В., Никитин А.В., Попова И.Е.	Лазероакупунктура в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких у длительно курящих пациентов	2	18
33	Плавский В.Ю., Барулин Н.В.	Влияние модуляции низкоинтенсивного лазерного излучения на его биологическую активность	1	4
34	Поворинская О.А., Карпенко О.М.	Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови пациентов старших возрастных групп	1	26
35	Семенников В.И., Чечина И.Н., Неймарк А.И.	Оценка состояния микроциркуляции слюнных желез по данным лазерной доплеровской флоуметрии при слюннно-каменной болезни	4	39
36	Соколов А.Л., Удод А.А., Вербицкая Г.О., Минаев В.П., Жилин К.М.	Сравнительная оценка процессов фиброобразования вены после лазерной коагуляции с применением излучения с длинами волн 1,56 и 0,97 мкм в эксперименте	4	32
37	Странадко Е.Ф., Яшунский Д.В., Хатунцева Е.А., Устюжанина Н.Е., Рябов М.В., Ибрагимов Т.М., Нифантьев Н.Э., Гош Р.	Поиск новых фотосенсибилизаторов с длиной волны возбуждения в длинноволновой части спектра	1	29
38	Тарасенко С.В., Царев В.Н., Дробышев А.Ю., Толстых А.В., Морозова Е.А., Савченко З.И., Тарасенко И.В.	Применение хирургических лазерных технологий для лечения радикулярных кист челюстей	1	42
39	Толстых П.И., Ширинский В.Г., Мамонтов П.Г., Шехтер А.Б., Сорокатый А.А., Романова А.С.	Сравнительная оценка методов стимуляции заживления линейных асептических ран	1	34
40	Топчиашидзе З.А., Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Кизевадзе Р.И., Яфаров А.Р.	Эффективность применения CO ₂ -лазера при экспериментальном перитоните	4	49
41	Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Андреев В.Г., Поваляев А.В., Макарова Г.В.	Немедикаментозные методы лечения при бронхоскопии	2	4
42	Шакирзаев Б.Н.	Структурно-функциональные основы лазерных воздействий на морфологию печени и желчевыводящих путей при желчно-каменной болезни	3	15
43	Шейко Е.А., Белан О.С.	Влияние монохромного светодиодного излучения красной и синей полос света на кровь больных раком легкого в экспериментальных исследованиях <i>in vitro</i>	2	35
44	Шин Ф.Е., Толстых П.И., Странадко Е.Ф., Соловьева А.Б., Иванов А.В., Елисеенко В.И., Шин Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И.	Фотодинамическая терапия экспериментальных ожоговых ран	3	55

Практический опыт

1	Елисова Т.Г., Трубинов А.А.	Комплексное лечение осложненной диабетической ангиопатии нижних конечностей	4	54
2	Ланин В.П., Гнучевский В.В.	Применение комбинированных методов в лечении риносинуситов	3	60

Обзоры

1	Гейниц А.В., Цыганова Г.И.	Аналитический обзор НИР, выполненных по проблеме лазерной медицины в учреждениях здравоохранения Российской Федерации в 2008 году	4	56
---	----------------------------	---	---	----

Новости: события, люди, факты

1	Вяльцева Н.И.	Патенты и изобретения по лазерной медицине, опубликованные за период 2008.01.10–2009.01.10	2	45
2	Каменская В.Н.	Перечень диссертаций по проблемам лазерной медицины, защищенных в учреждениях Российской Федерации	4	62
3	Цыганова Г.И.	Сообщение об итогах научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина XXI века»	3	61
4	От редколлегии	Информационное сообщение о конференции по лазерной медицине, Москва, 9–10 июня 2009 г.	1	54
5		Лазер Прага 2009. 14-й Международный конгресс Европейской лазерной ассоциации (EMLA)	1	55
6		Памяти профессора Мариуса Стефановича Плужникова	1	56
7		Подписка–2009	1–4	57, 51, 65
8		Правила оформления статей	1–3	58, 52, 64,
9		Информация от ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России»	3, 4	65
10		Съезды, конференции, выставки по лазерной медицине в 2010 году	4	64

Приобрести журналы или заказать ксерокопии нужных статей можно в редакции журнала:

121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40, строение 1, ГНЦ лазерной медицины. Тел./факс (499) 249-36-52. E-mail: ziganova@yandex.ru

Правила оформления статей

«Лазерная медицина» — научно-практический журнал, освещающий состояние и развитие современных лазерных технологий в медицине. Печатает результаты оригинальных исследований и разработок, не публиковавшиеся ранее и не предназначенные к публикации в других изданиях, а также заметки из практического опыта, материалы информационно-аналитического характера (обзоры, клинические лекции, хроника событий и др.). Публикация бесплатна. Журнал включен в последнюю редакцию Перечня ВАК. Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование. Замечания рецензентов должны быть учтены авторами. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи без искажения их основного содержания. Рукописи работ авторам не возвращаются.

В редакцию представляются:

1. Сопроводительное письмо
2. Бумажный вариант статьи с иллюстративным материалом и рефератом в двух экземплярах
3. Электронный вариант на дискете 3,5"

1. Сопроводительное письмо

от учреждения с направлением статьи для публикации в журнале. Если работа выполнялась на базе нескольких учреждений, необходимо направление от каждого из них. Если статья является частью диссертационного исследования, это должно быть указано в сопроводительном письме.

2. Бумажный вариант статьи с иллюстративным материалом и рефератом — в двух экземплярах,

на одном из которых на первой странице должна быть виза руководителя и печать направляющего учреждения, а на последней странице — подписи всех авторов с указанием полного имени и отчества, ученой степени, звания, полного почтового адреса, номера контактного телефона, адреса электронной почты.

На первой странице указывают: 1) код по УДК; 2) фамилию(и) и инициалы автора(ов); 3) название статьи; 4) наименование учреждения(ий), где выполнена работа; 5) ключевые слова, отражающие основное содержание статьи (не более 7).

Текст печатается на одной стороне листа А4, шрифт 12 с двойным интервалом между строчками (в среднем на странице не более 30 строк по 60 знаков в строке, включая интервалы между словами), поля не менее 2 см.

Таблицы должны иметь заголовки и графы, удобные для чтения. Их данные не следует повторять в тексте.

Иллюстрации должны быть контрастными и четкими. На обороте одного экземпляра рисунка (фото) карандашом обозначают верх и низ, проставляют номер, фамилию автора, название статьи. Подписи к иллюстрациям дают на отдельном листе в порядке их нумерации. Рисунки вкладывают в конверт, надписывая фамилию автора и название статьи. Место, где в тексте должен помещаться рисунок, отмечают квадратом на полях.

Реферат представляется в двух экземплярах на отдельном листе с переводом на английский язык. Указываются авторы, название статьи, ключевые слова, как на первой странице статьи. Текст объемом 150–200 слов должен обеспечить понимание основных положений статьи без ее прочтения и содержать разделы: цель, место проведения, организация исследования, больные, вмешательства, методы исследования, основные результаты и выводы. Не следует дублировать в реферате текст заключения из самой статьи. Обращаем внимание авторов на то, что именно требуемая информация в первую очередь отражается в дальнейшем во всех реферативных изданиях и электронных базах данных.

Сокращения (кроме общепринятых сокращений мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи не приводятся, а в тексте расшифровываются при первом упоминании. Единицы измерения физических величин и биомедицинских параметров приводятся в системе СИ. Формулы визируются автором на полях. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках с указанием номера в списке литературы: ...согласно данным [11]...

Объем статей для рубрики «Оригинальные исследования» — не более 12 страниц, включая таблицы, рисунки и список

цитированной литературы. Для рубрики «Из практического опыта» — не более 5 страниц; для рубрики «Новости» — 1–2 стр. Объем обзорно-теоретических статей и клинических лекций согласовывается с редакцией журнала.

План оригинальных статей — строго следующий:

⇒ 1) *введение*, обосновывающее постановку задачи исследования и четко обозначающее его цель;

⇒ 2) *материалы и методы исследования*. Следует четко описать организацию исследования, место проведения, группы исследованных больных (экспериментальных животных, моделей), контрольные группы, охарактеризовать проводимые вмешательства: указать использованную аппаратуру и ее производителя, источники, параметры и способы воздействия лазерного излучения, дозы, способы введения, международные названия и производителей примененных лекарственных и диагностических средств, прочие лечебно-диагностические процедуры. Обязательно описать методы статистического анализа данных;

⇒ 3) *результаты исследования*;

⇒ 4) *обсуждение* (допускается объединение п. 3 и п. 4);

⇒ 5) *заключение* (не обязательно);

⇒ 6) *выводы* (можно объединить с заключением) должны точно соответствовать поставленным целям и задачам;

⇒ 7) *список цитируемой литературы*,

где в алфавитном порядке перечисляются цитируемые авторы сначала на русском, затем на иностранных языках. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи.

Для журнальных статей указываются фамилии и инициалы автора, полное название статьи, название журнала, год, номер тома и выпуска, страницы (от — до). Пример: *Картелишев А.В., Коклина В.Ф., Васильева О.А. и др. Лазерная профилактика перинатальных осложнений фетоплацентарной недостаточности // Лазерная медицина. 2006. Т. 10. Вып. 3. С. 14–22.*

Для статей из сборников — фамилии и инициалы автора, полное название статьи, название сборника, место и год издания, страницы (от — до). Пример: *Каплан М.А. Лазерная терапия: механизмы действия и возможности // 1-й Международ. конгр. «Лазер и здоровье». Лимассол-М., 1997. С. 88–92.*

Для книг указываются фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, количество страниц. Пример: *Скобелкин О.К. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. М.: Медицина, 1991. 276 с.*

Для авторефератов диссертаций — фамилия и инициалы автора, полное название работы, докторская или кандидатская, место издания, год, количество страниц. Пример: *Попова Е.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия в комплексном лечении дуоденальных язв: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 26 с.*

Статьи в рубрику «Из практического опыта» могут быть написаны по произвольному плану, не обязательно список цитируемой литературы и реферат. Важно отразить суть оригинального наблюдения, предложения, разработки и т. д.

3. Электронный вариант на дискете 3,5".

Текст набирается без форматирования и переносов, сохранить как Документ Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, двойной межстрочный интервал. Электронные копии иллюстраций представляются на отдельных носителях в формате, согласованном с редакцией.

Статьи, оформленные с нарушениями данных требований, редакцией не рассматриваются.

Материалы направляются в редакцию простым письмом по адресу:

121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40, строение 1, редакция журнала «Лазерная медицина».

Отправка каких-либо материалов в редакцию по электронной почте допускается в порядке исключения только по согласованию с редакцией.

**Контактный телефон (499) 249-36-52
E-mail: ziganova@yandex.ru**



Малогабаритные аппараты универсального действия для применения в хирургии, косметологии, гинекологии, стоматологии, нейрохирургии и других областях медицины. Созданы на основе новейших технологий в области лазерной техники, отвечают самым современным требованиям, предъявляемым к хирургическим лазерным установкам, как по своим техническим возможностям, так и по обеспечению оптимальных условий труда врача, простоте управления и дизайну.

Широкий перечень дополнительного оборудования, гарантия 12 месяцев, послегарантийное обслуживание.



“Ланцет”
(на базе CO₂ лазера,
мощность 20 Вт)

“Лазермед”
(на диодных лазерах,
мощность 10 Вт)

ЛАЗЕРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ АППАРАТЫ



Организация обучения врачей методикам работы на базе ФГУ “ГНЦ Лазерной медицины”, г. Москва, с выдачей сертификата государственного образца

Фирма “Русский инженерный клуб”

300053, Россия, г. Тула, а/я 712

т./ф.: (4872) 48-47-25, 48-44-69

e-mail: rik@lasermed.ru www.lasermed.ru

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ
аппаратов лазерной терапии

МУСТАНГ 2000

Серия **ПЛЮС** : новые возможности, единый дизайн,
высокая надежность – **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ!**

1, 2 или 4 канала с возможностью независимой установки параметров

Широкий выбор лазерных и светодиодных излучающих головок импульсного и непрерывного излучения
в диапазоне длин волн от 0,365 до 1,3 мкм

Контроль и отображение всех параметров излучения для всех типов излучающих головок:
мощности, длины волны, дозы воздействия, времени процедуры

Автоматическое определение и отображение на дисплее типа излучающей головки

Возможность реализации всех современных методик лазерной и хромосветотерапии

МУСТАНГ 2000+ 4-канальный



Максимальные возможности

МУСТАНГ 2000+ 2-канальный



Оптимальное решение

МУСТАНГ 2000+ 1-канальный



Минимальная стоимость

СТОЙКА УНИВЕРСАЛЬНАЯ

для аппаратов лазерной и физиотерапии
серий **МУСТАНГ** и **МУЛАТ**



Применение стойки существенно повышает
удобство проведения терапевтических процедур

Реклама

НПЛЦ «Техника»

109443, а/я 17, Москва, Россия, тел.: (495) 638 5237, 981 5593
факс (495) 254 6901, e-mail: nplc@mail.ru <http://www.mustangmed.ru>