

## НИЗКОИНТЕНСИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Л.Я. Васильева-Линецкая**

*д-р мед. наук, проф.*

*кафедра физической реабилитационной медицины,*

*физиотерапии и курортологии*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*ул. Амосова, 56, г. Харьков, 61176, Украина*

*тел.: +38 (093) 476-45-94*

*e-mail: larisa.linetska@gmail.com*

*ORCID 0000-0001-7227-7656*

**Введение.** Кардиореабилитация является одним из главных достижений кардиологии и физической реабилитационной медицины второй половины 20-го века. Основанная на методологии доказательной медицины, кардиореабилитация за короткое время эволюционировала от «вымышленного» «альтернативного» бездоказательного лечебного направления до абсолютно безальтернативных и доказавших свою безусловную эффективность многопрофильных программ. В статье представлены современные данные о реабилитации больных ишемической болезнью сердца и анализ доказательных экспериментальных и клинических исследований об эффективности применения низкоинтенсивной лазеротерапии.

**Цель** — поиск доказательных исследований по применению низкоинтенсивной лазеротерапии в реабилитации больных ишемической болезнью сердца и анализ их основных положений и рекомендаций.

**Материал и методы.** Методология работы заключалась в поиске рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров, мета-анализов и клинических протоколов по ключевым словам в электронных базах публикаций по доказательной физиотерапии PEDro, EMBASE, PubMed и «Cochrane library» за 2000–2019 гг.

**Результаты и обсуждение.** Детально рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, проанализированы данные о механизмах действия низкоинтенсивной лазеротерапии, ее позитивное влияние на процессы ремоделирования миокарда, уменьшения зоны инфаркта, профилактики рестеноза и оказания кардиозащитного эффекта. Большое внимание уделено клиническим доказательным исследованиям по применению фотобиомодуляции для повышения эффективности хирургической реваскуляризации миокарда, а также в неинвазивной кардиологии и физической реабилитационной медицине.

**Заключение.** Необходим регулярный анализ проведенных и выполнение новых доказательных исследований по изучению эффективности применения низкоинтенсивной лазеротерапии в реабилитации больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** низкоинтенсивная лазеротерапия, фотобиомодуляция, кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, доказательные исследования.

### LOW-LEVEL LASER THERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: REVIEW OF EVIDENCE-BASED STUDIES

**L.Ya. Vasilyeva-Linetska**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

*56, Amosova Str., Kharkiv, 61176, Ukraine*

*E-mail: larisa.linetska@gmail.com*

**Introduction.** Cardiac rehabilitation is one of the main achievements of cardiology and physical rehabilitation medicine in the second half of the 20th century. Based on the methodology of evidence-based medicine, cardiac rehabilitation in a short time evolved from a “fictional” “alternative” unproven treatment direction to completely uncontested and proven multidisciplinary programs. This article presents contemporary findings on cardiorehabilitation and analysis of evidence-based experimental and clinical studies of low-level laser therapy efficiency in patients with ischemic heart disease.

**Aim.** To search for evidence-based investigations on application of low-level laser therapy for rehabilitation of patients with ischemic heart disease and to analyze their major propositions and recommendations.

**Materials and methods.** PEDro, EMBASE, PubMed and Cochrane library electronic databases were searched for randomized clinical trials, systematic reviews, meta-analyses and clinical protocols using the key words within 2000–2019 years.

**Results and discussion:** experimental and clinical investigations were carefully considered and the following findings were analyzed: action mechanisms of low-level laser therapy, its positive influence on myocardial remodeling, infarction area reduction, restenosis prevention and presented cardioprotective effect. More attention was focused at clinical evidence-based studies on application of photobiomodulation in order to increase the efficacy of surgical and percutaneous myocardial revascularization, and in non-invasive cardiology and physical rehabilitation medicine.

**Conclusion:** regular analysis of performed studies and realization of new evidence-based investigation should be conducted to evaluate the efficiency of low-level laser therapy in rehabilitation of patients with ischemic heart disease

**Key words:** low-level laser therapy, photobiomodulation, cardiorehabilitation, ischemic heart disease, evidence-based research.

## НИЗЬКОІНТЕНСИВНА ЛАЗЕРНА ТЕРАПІЯ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: ОГЛЯД ДОКАЗОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Л.Я. Васильєва-Лінецька

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
вул. Амосова, 56, м. Харків, 61176, Україна  
E-mail: larisa.linetska@gmail.com*

**Вступ.** Кардіореабілітація є одним з головних досягнень кардіології та фізичної реабілітаційної медицини другої половини 20-го століття. Заснована на методології доказової медицини, кардіореабілітація за короткий час еволюціонувала від «вигаданого» «альтернативного» бездоказово лікувального напрямку до абсолютно безальтернативних багатопрофільних програм, що довели свою безумовну ефективність. У статті представлені сучасні дані про реабілітацію хворих на ішемічну хворобу серця та аналіз доказових експериментальних і клінічних досліджень про ефективність застосування низькоінтенсивної лазеротерапії.

**Мета** — пошук доказових досліджень щодо застосування низькоінтенсивної лазеротерапії у реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця та аналіз їх основних положень і рекомендацій. Матеріал і методи. Стратегія пошуку доказових досліджень включала пошук рандомізованих клінічних досліджень, систематичних оглядів, мета-аналізів і клінічних протоколів за ключовими словами в електронних базах публікацій з доказової фізіотерапії PEDro, EMBASE, PubMed і «Cochrane library» за 2000–2019 рр.

**Результати та обговорення.** Детально розглянуті експериментальні і клінічні дослідження, проаналізовані дані про механізми дії низькоінтенсивної лазеротерапії, її позитивний вплив на процеси ремоделювання міокарда, зменшення зони інфаркту, профілактики рестенозу і надання кардіозахисного ефекту. Велику увагу приділено клінічним доказовим дослідженням щодо застосування фотобіомодуляції для підвищення ефективності хірургічної ревазуляризації міокарда, а також в неінвазивній кардіології та фізичній реабілітаційній медицині.

**Висновок.** Необхідний регулярний аналіз проведених та проведення нових доказових досліджень з вивчення ефективності застосування низькоінтенсивної лазеротерапії в реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця.

**Ключові слова:** низькоінтенсивна лазеротерапія, фотобіомодуляція, кардіореабілітація, ішемічна хвороба серця, доказові дослідження.

### Введение

Кардиореабилитация (КР) является одним из главных достижений кардиологии и физической реабилитационной медицины второй половины 20-го века. Основанная на методологии доказательной медицины, КР за короткое время эволюционировала от «вымышленного» «альтернативного» бездоказательного лечебного направления до абсолютно безальтернативных и доказавших свою безусловную эффективность многопрофильных программ [1].

Согласно определению American Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, AACVPR (2005) КР — это «скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже — обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность». Из определения следует, что КР рассматривается и как эффективное средство

вторичной профилактики ИБС, продлевающее больному жизнь. Применение программ КР повышает толерантность больных к физическим нагрузкам, улучшает показатели липидного обмена, реологию крови, функцию эндотелия, уменьшает системное воспаление, препятствует развитию депрессии, снижая в итоге общую смертность на 20%, а кардиальную — более чем на 26% [2].

Европейским обществом кардиологов (ESC), Американской кардиологической ассоциацией (АНА), Американской коллегией кардиологов (ACC) КР рекомендована для лечения пациентов с коронарной болезнью сердца и после острого коронарного события (уровень доказательности I), когда долгосрочная цель КР заключается в выявлении и устранении факторов риска, стабилизации или предотвращении прогрессирования атеросклеротического процесса, снижении заболеваемости и смертности [3].

Сегодня основными компонентами КР являются: оценка объективного статуса пациента с определением его реабилитационного потенциала и прогноза результатов реабилитации; изменение образа жизни, направленное на уменьшение факторов риска ИБС (оптимальное питание, избавление от вредных привычек и др.); оптимизация фармакологического лечения; физическая реабилитация — ступенчатое и контролируемое увеличение физических нагрузок, адаптированных к индивидуальным возможностям пациента; психосоциальная реабилитация, направленная на овладение больными методикам борьбы со стрессом, депрессией, повышению психологической адаптации к последствиям болезни; постоянное мониторингирование эффектов КР [4,5,6,7].

Неотъемлемой и чрезвычайно важной частью КР являются дозированные физические нагрузки у пациентов с ИБС [8]. Многочисленными доказательными исследованиями установлено, что долгосрочные физические тренировки (ФТ) положительно влияют на эндотелиальную функцию, атеро- и тромбогенез, состояние кардиопульмональной системы в целом и являются самостоятельным направлением реабилитации, позволяющим решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и кардиоваскулярную смертность, улучшать течение ИБС, вызывать частичный регресс коронарного атероматоза и тормозить прогрессирование атеросклероза [9,10]. При этом по данным мета-анализов на долю физических тренировок приходится 20% из 26% снижения кардиальной смертности больных [8].

Дозированные ФТ показаны практически всем больным, перенесшим плановую ангиопластику и стентирование коронарных артерий (класс рекомендаций I B) [11,12,13]. Результаты доказательных рандомизированных исследований последних лет свидетельствуют о том, что применение программ

тренировок больным ИБС после успешного стентирования пораженных венечных артерий существенно улучшает прогноз, течение болезни и снижает общие затраты на ведение больных по сравнению с результатами в аналогичной группе пациентов при отсутствии дозированных физических нагрузок. Более того, установлено, что использование ФТ сокращает на 63% комбинированные конечные точки исследования: смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт и тромбоэмболию легочной артерии [2].

Сегодня в мире активно разрабатываются новые, все более эффективные программы дифференцированного применения ФТ при различных вариантах клинического течения ИБС и разных результатах оперативных вмешательств, обсуждаются вопросы более интенсивных прерывистых тренировок и применения статических нагрузок.

К сожалению, только программы КР стран СНГ включают методы физиотерапии, одним из наиболее часто используемых из которых является низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ). Многолетний опыт ее применения обоснован результатами экспериментальных и клинических исследований, многие из которых проведены украинскими специалистами и свидетельствуют о высокой эффективности влияния НИЛТ на регресс коронарных болей, показатели центральной и периферической гемодинамики, липидный обмен, функцию эндотелия и др. [14-23]. Однако неиспользование авторами методологии доказательной медицины лишило подавляющее большинство этих исследований возможности быть воспринятыми для практического применения врачами Западной Европы.

В то же время, в самих европейских странах изучение влияния методов физиотерапии, в том числе НИЛТ, проводилось главным образом с позиций pain-терапии у больных со скелетно-мышечной патологией и потому было ограничено преимущественно данной областью медицины. В связи с этим европейские программы КР не включают применение методов физиотерапии. Унифицированные клинические протоколы по реабилитации больных с инфарктом миокарда, принятые МОЗ Украины, составлены с учетом Европейских рекомендаций и также не предусматривают использования методов физиотерапии. Только в протоколах санаторно-курортного лечения от 2008 г. представлены некоторые методы, в том числе НИЛТ [24].

В то же время, в последние годы появились исследования, выполненные в разных странах мира с позиций доказательной медицины и открывающие новые возможности назначения НИЛТ у больных ИБС, что определило цель наших исследований.

**Цель работы** — поиск доказательных исследований по применению НИЛТ в реабилитации больных ИБС и анализ их основных положений и рекомендаций.

## Материал и методы

Стратегия поиска доказательных исследований включала поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров, мета-анализов клинических протоколов по ключевым словам («Low-Level Laser Therapy», «LLLT», «coronary artery disease», «coronary disease») в наиболее полной электронной базе публикаций по доказательной физиотерапии PEDro, электронных базах данных PubMed и EMBASE, базе данных систематических обзоров «Cochrane library», с последующим поиском полнотекстовых статей на сайте издателей, а также ручного поиска в журналах за период с 2000 по 2019 гг.

## Результаты и их обсуждение

Общее количество работ по применению НИЛТ в электронной базе публикаций PEDro включало 181 РКИ. 180 из них были посвящены применению НИЛТ при различных скелетно-мышечных заболеваниях, и только в одном плацебо-контролируемом клиническом исследовании рассматривалось позитивное влияние НИЛТ на кардиометаболический риск у женщин с ожирением при аэробной тренировке с отягощением [25].

В базе данных систематических обзоров «Cochrane library» найдено семь систематических обзоров, посвященных применению НИЛТ. В шести из них представлены результаты РКИ по использованию метода в качестве rain-терапии у больных с некоторыми вариантами скелетно-мышечной патологии (периартроз плечевого сустава, синдром запястного сустава и др.), в одном — обоснование целесообразности проведения исследований по применению НИЛТ при трофических язвах у больных диабетом и рекомендации по доказательной методологии осуществления таких наблюдений. Ни одного систематического обзора по использованию НИЛТ у пациентов с ИБС не обнаружено.

Только в электронной базе данных РивМед (на английском языке) были найдены абстракты 33 научных работ по интересующей тематике. Затем проводился поиск самих этих работ, который осуществлялся вручную в обозначенных журналах, после чего найденные исследования изучались и анализировались.

При детальном изучении исследований было установлено, что они проводились в контексте изучения влияния фотобиомодуляции (ФБМ) как процесса воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в красном или инфракрасном спектре, который не вызывает нагрева тканей и обеспечивает доставку фотонов в клетки и ткани, где происходят первичные фотофизические и фотохимические реакции [26]. Изучение ФБМ, как свидетельствуют исследования австралийских

специалистов, представленные в систематическом обзоре «Роль фотобиомодуляции в профилактике ишемической реперфузионной травмы миокарда: систематический обзор и возможные молекулярные механизмы» [27], обусловлены доказанной эффективностью использованием НИЛТ и светодиодной терапии с целью ремоделирования миокарда, уменьшения зоны инфаркта, профилактики рестеноза, стимуляции ангиогенеза и оказания кардиозащитного влияния.

В настоящее время изучение возможностей ФБМ осуществляется по двум основным направлениям. Первое направление — экспериментальные исследования влияния НИЛТ, проводимые сегодня на клеточном и молекулярном уровне и направленные на изучение особенностей фотобиомодуляционных вмешательств в моделях развития и течения инфаркта миокарда (ИМ). Второе направление — это использование НИЛТ для ФБМ в клинической практике, которое сегодня представлено большим количеством исследований о применении НИЛТ с целью повышения эффективности хирургической реваскуляризации миокарда и только единичными наблюдениями клинического использования НИЛТ для ФБМ в неинвазивной кардиологии и физической реабилитационной медицине.

Представленные в обзоре экспериментальные исследования проводились на различных моделях — от культур кардиомиоцитов *in vitro* до моделей ИМ у животных. Из 22 включенных в систематический обзор исследований 17 (74 %) были проведены на животных моделях (13 на крысах, 2 на мышах, 1 на кроликах и 1 на собаках и крысах), 2 — на изолированных сердцах крыс, 3 — на тканях или клеточных культурах. ФБМ использовали при проведении хирургических или чрескожных вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда, а также в качестве предварительного кондиционирования и в варианте посткондиционирующего лечения, которые в настоящее время рассматриваются как новые подходы в лечении ИМ, позволяющие адаптировать миокард к гипоксии, сделать его более устойчивым к ишемии за счет кардиопротективного воздействия, найденного как у некоторых медикаментов, так и у НИЛТ [[28]. Используемая энергия НИЛТ колебалась в исследованиях от 0,6 Дж до 36 Дж со средним значением 6,26 Дж. При этом в большинстве испытаний на животных использовался красный свет (около 660 нм), при клинических исследованиях чаще выбирался инфракрасный диапазон. Во всех исследованиях на животных сообщалось о физических или гистологических результатах после вмешательства ФБМ, а в 18 — о молекулярных изменениях.

Во всех исследованиях отмечено положительное влияние ФБМ на модулирование размеров инфаркта и улучшение ремоделирования сердца [29-41]. Так, в трех исследованиях [37,38,39]

сообщалось о снижении общей площади инфаркта более чем на 60%, при этом в одном из них [33] наблюдалось уменьшение размеров ИМ на 76% при облучении большеберцовой кости крысы (дистанционное предварительное кондиционирование) по сравнению с уменьшением на 31% при местном воздействии на миокард. Yaakobi T. et al [36] сообщили о постоянно уменьшающемся размере инфаркта по сравнению с контролем в течение 45-дневного периода наблюдения.

В систематическом обзоре экспериментальных исследований Carlos FP et al. [42] представили роль НИЛТ в ремоделировании миокарда после перенесенного инфаркта, отметив при этом значительную кардиопротекторную роль метода, обусловленную противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также активным влиянием на ангиогенез, что вызывало существенное уменьшение площади инфаркта.

Экспериментальные исследования [31,39,41,42] подтвердили положительное влияние НИЛТ (804 нм, выходная мощность 38 мВт) на размер инфаркта при облучении области сердца 22 крыс через межреберные мышцы грудной клетки сразу после инфаркта миокарда (ИМ) и на 3-й день. При изучении зоны инфаркта на 21-й день авторы установили более чем двукратное уменьшение его площади при использовании НИЛТ по сравнению с контрольной группой (19 крыс) без его назначения (65%;  $P < 0,01$ ),

Китайские специалисты [35] вызывали ИМ в трех однородных группах крыс путем коронарного лигирования. Выжившие крысы были случайным образом разделены на группу, в которой использовалась НИЛТ, группу контроля и фиктивную группу. 33 крысы подвергались воздействию диодного лазера (635 нм, 0,8 Дж, 5 мВт, размер пятна луча 0,8 см<sup>2</sup>, 150 с) на область проекции сердца, 33 крысы получали только коронарное лигирование и служили контрольной группой, 28 крыс получили торакотомию без коронарного лигирования (фиктивная группа). Через день после лазерного облучения 5 крыс из каждой группы умерщвляли и ткани сердца анализировали с помощью набора антител к цитокинам. Через две недели после ИМ сердечная функция и структура были оценены с помощью эхокардиографии и гистологического исследования. Массив цитокиновых антител показал, что в группе крыс, получавших НИЛТ, уровень противовоспалительных цитокинов был значительно снижен при первом исследовании, что способствовало уменьшению зоны ИМ и позволило авторам расценивать уровень цитокинов как потенциальный механизм для воздействия НИЛТ.

Интересным и перспективным является исследование израильских авторов [45], которые основывались на том, что клеточная терапия для восстановления миокарда является одной из наи-

более интенсивно исследуемых стратегий лечения ИМ. Авторы проводили воздействие НИЛТ на стволовые клетки костного мозга после экспериментального ИМ у свиней и осуществляли сравнительное исследование в равноценной группе без НИЛТ. Они установили, что применение НИЛТ приводит к увеличению количества стволовых клеток в циркулирующей крови более чем в 2,5 раза, значительному уменьшению размеров инфаркта ( $p < 0,05$ ), а также к усилению ангиогенеза, существенному повышению фракции выброса левого желудочка и улучшению функции миокарда как в острой, так и в долгосрочной фазе после ИМ по сравнению с контрольной группой.

Представленные результаты согласуются с другими исследованиями, которые показали, что ФБМ может значительно уменьшить сужение коронарных артерий, снизить частоту рестеноза после процедур стентирования [46,47,48] и является эффективным вариантом лечения тяжелой рефрактерной стенокардии [49] и заживления стернотомических разрезов [50].

Несомненный интерес представляют экспериментальные исследования, раскрывающие роль митохондрий и вырабатываемой ими АТФ в усилении кардиопротекции под влиянием ФБМ. Известно, что одним из основных рецепторов фотонов в клетках является фермент цитохром-С-оксидаза, и стимуляция этого фермента при проведении НИЛТ приводит в движение пути множественной каскадной передачи сигналов в цепи переноса электронов [51]. Однако ткань сердца по-разному реагирует на пути передачи сигналов митохондриальной цитохром-С-оксидазы из-за тканеспецифической экспрессии сигнальных молекул [52], которые могут сделать ткань сердца более восприимчивой к ишемическому и реперфузионному повреждению, чем другие ткани. Реакция митохондрий на реперфузию является критическим фактором влияния на состояние клеток и тканей миокарда. Защита митохондрий была названа «Святым Граалем» кардиозащиты [53], поэтому процессы фосфорилирования, которые регулируют цитохром-С-оксидазу, являются идеальными мишенями для терапевтических вмешательств [55]. Влияние ФБМ на цитохром-С-оксидазу [54] является основной причиной положительного действия метода на состояние митохондрий, что связано с увеличением производства АТФ и активацией АТФ-зависимых ионных каналов [51,55], обеспечивающих эффект кардиопротекции.

Существенную роль в механизмах влияния ФБМ играет фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF), который является сигнальным белком ангиогенеза и вызывает рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе. Три исследования продемонстрировали значительное увеличение экспрессии

VEGF после ФБМ. Tuby H. [37] продемонстрировал значительное увеличение экспрессии VEGF уже через 2,5 часа после лечения, которое продолжалось до 24 и 48 часов, возвращаясь к начальному уровню через 72 часа. Была отмечена также зависимость от дозы, при которой удельная мощность 5 мВт/см<sup>2</sup>, 12 мВт/см<sup>2</sup> и 17 мВт/см<sup>2</sup> увеличивала скорость экспрессии в 2, 2,3 и 1,3 раза соответственно. Zhang H. et al. [56] также обнаружили значительное увеличение VEGF как через 1 час, так и через 1 день после вмешательства, что согласуется с результатами других исследований [57] и свидетельствует о том, что ФБМ вызывает увеличение VEGF и способствует пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенезу.

К сожалению, результаты экспериментальных исследований к настоящему времени не воплотились в доказательные РКИ по использованию НИЛТ в традиционной практике кардиологии и физической реабилитационной медицины. Найдено только одно исследование Zyciński P et al. [58], посвященное использованию НИЛТ у больных ИБС в варианте лазерной биостимуляции непосредственно на область сердца. Целью исследования была оценка безопасности и эффективности применения НИЛТ непосредственно на область проекции сердца у пациентов с прогрессирующей многососудистой ИБС, которые не подлежали оперативному вмешательству по реваскуляризации миокарда.

В исследовании с соблюдением всех этических норм приняли участие 39 пациентов, средний возраст которых составил 64,8 ± 9,6 года, преобладали (64%) мужчины. У 69% больных в анамнезе ИМ, у 67% артериальная гипертензия, у 26% сахарный диабет, у 64% лишний вес. У 51% пациентов была тяжелая стенокардия III класса CCS, у 49% умеренная II класса, все имели поражение нескольких сосудов, объективизированные при коронарной ангиографии. Перед включением пациентов в группу наблюдения было проведено клиническое обследование, включающее основные биохимические тесты, ЭКГ, 24-часовую холтеровскую запись ЭКГ, 6-минутный тест ходьбы, ходьбу по беговой дорожке с использованием протокола Брюса и полное эхокардиографическое исследование.

Пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями АСС/АНА, а также воздействие на область сердца НИЛТ λ = 632 нм, 10 мВт (детальнее авторы методику в статье не представили). Время процедуры составляло 15 минут, лечение НИЛТ проводилось 6 дней в неделю в течение месяца, затем следовал месячный перерыв и повторный курс НИЛТ в тех же параметрах. После первого и второго курса лазеротерапии были предприняты те же исследования, что и до начала лечения.

Никаких побочных эффектов, связанных с ФБМ или проведенными клиническими испыта-

ниями, отмечено не было. В результате лечения было достигнуто снижение класса стенокардии (2,5 +/- 0,5 -> 2,2 +/- 0,4 -> 2,0 +/- 0,4, p < 0,001), более высокая работоспособность (5,1 +/- 2,2 -> 5,8 +/- 2,2 -> 6,6 +/- 2,5 [METs], p = 0,023), более длительное время тренировки (257 +/- 126 -> 286 +/- 127 -> 325 +/- 156 [с], p = 0,06), менее частые симптомы стенокардии во время теста на беговой дорожке (65% -> 44% -> 38%, p = 0,02), увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы (341 +/- 93 -> 405 +/- 113 -> 450 +/- 109 [м], p < 0,001), более низкие значения систолического артериального давления (SP 130 +/- 14 -> 125 +/- 12 -> 124 +/- 14 [мм рт.ст.], p = 0,05) и была отмечена тенденция к снижению частоты депрессии ST на 1 мм, продолжающейся 1 мин во время холтеровской записи.

Таким образом, авторы утверждают, что наблюдали улучшение функциональных возможностей и менее частые симптомы стенокардии во время физических нагрузок без значительного изменения функции левого желудочка. ФБМ при трехмесячном наблюдении была очень безопасным методом и, по мнению авторов, эти обнадеживающие результаты должны быть подтверждены в более широком, плацебо-контролируемом исследовании. К сожалению, за прошедшие 12 лет результатов такого исследования опубликовано не было.

Среди найденных РКИ подавляющее большинство работ посвящено применению НИЛТ при проведении хирургической реваскуляризации миокарда, которые позволяют существенно ремоделировать миокард и значительно улучшать его функциональные свойства. Ведущую роль в структуре кардиохирургических и чрескожных вмешательств сегодня занимают аортокоронарное шунтирование (АКШ), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика и стентирование коронарных артерий. Повышение их безопасности и клинической эффективности, совершенствование методик проведения и аппаратуры позволили значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить число больных с долгосрочными результатами их применения [12,59,60].

Еще в конце 90-х годов были начаты исследования по внутрисосудистому применению красного НИЛИ при проведении коронарного стентирования, связанные с возможностью НИЛТ ограничивать местную воспалительную реакцию, что позволяло существенно уменьшить развитие рестеноза коронарной артерии [50,61].

Эти исследования успешно продолжают сегодня с использованием современных методов верификации и более точном следовании методологии доказательной медицины. Обнаружено 3 проспективных РКИ специалистов из Польши по эндоваскулярному применению НИЛТ во время проведения чрескожного коронарного вмеша-

тельства (ЧКВ) с целью профилактики рестеноза. [46,62,63,64]. У 29 пациентов была выполнена классическая баллонная ангиопластика, у 72 пациентов дополнительно имплантирован сосудистый стент. В исследование были включены только пациенты, успешно прошедшие лечение (остаточный стеноз до 30 % в случае баллонной ангиопластики и до 10 % в случае установки стента). Контрольную группу составили 49 идентичных по всем показателям пациентов с ЧКВ, которым не проводилась НИЛТ.

Пациенты были рандомизированы по группам посредством «подбрасывания монет». Рандомизация была выполнена независимым экспертом после информированного согласия пациентов и регистрации в исследовании. Пациенты не знали типа выбранного метода лечения. Воздействие НИЛИ проводили один раз, сразу после успешной коронарной ангиопластики. Использовали НИЛИ  $\lambda = 808$  нм,  $100$  мВт/см<sup>2</sup>  $9$  Дж/см<sup>2</sup>, площадь воздействия  $1,6$ – $2,5$  см<sup>2</sup> интракоронарно в области дилатации артерии. У всех больных в обеих группах оценивали концентрацию нитритов/нитратов, отражающих метаболизм оксида азота, а также эндотелина-1. Кроме того, определяли уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в сыворотке, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), а также уровни интерлейкинов  $1\beta$ ,  $6$  и  $10$  (IL- $1\beta$ , IL- $6$  и IL- $10$ ). Исследования проводили до ЧКВ и через  $6$  часов,  $12$  часов и  $1$  месяц после ЧКВ.

Авторы установили, что воздействие НИЛТ на пораженный участок коронарной артерии приводит к достоверному по сравнению с контрольной группой повышению уровня нитритов/нитратов во всех трех пробах и значительному повышению уровня эндотелина-1 через  $6$  часов со значительным снижением в последующих тестах, чего не наблюдалось в контрольной группе. Кроме того, применение НИЛТ способствовало повышению через  $12$  часов уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), а также снижению уровней провоспалительных интерлейкинов IL- $1\beta$  и IL- $6$  и повышению уровня противовоспалительного интерлейкина IL- $10$ .

Количественная коронарная ангиография, проведенная через  $6$  месяцев после коронарной ангиопластики, показала, что у больных, которым назначалась НИЛТ, отмечалось меньшее снижение просвета коронарной артерии, частота рестеноза составила  $15,0$  % в исследуемой группе и  $32,4$  % в контрольной.

Результаты применения НИЛТ в процессе проведения маммарно-коронарного шунтирования (МКШ) изучено в двух РКИ, проведенных бразильскими исследователями [65,66]. Обоснованием применения НИЛТ является появление

интенсивной боли в зоне разреза грудины при МКШ, которая ограничивает движения пациентов и их возможность откашливания, что нередко провоцирует такие осложнения, как ателектаз, пневмония и тромбоз глубоких вен. Кроме того, постоянная послеоперационная боль оказывает отрицательный психологический эффект и может задерживать послеоперационное выздоровление, а также принимать хронический характер и сохраняться до года и более после АКШ. [67, 68]. Известно, что адекватная анальгезия после стернотомии уменьшает количество побочных эффектов в послеоперационном периоде и существенно улучшает клинические результаты, что и побудило авторов использовать НИЛТ, противоболевой эффект которой хорошо известен.

Первое двойное слепое РКИ [65] включало  $90$  пациентов в возрасте от  $18$  до  $75$  лет, которым была проведена плановая операция МКШ со стернотомией и экстракорпоральным кровообращением. Пациенты были гемодинамически стабильны и имели индекс массы тела менее  $29,9$  кг/м<sup>2</sup>. Случайным образом они были распределены на три группы по  $30$  человек. В одной группе пациентам проводили НИЛТ сразу после операции, а также на второй, четвертый, шестой и восьмой дни после операции. Воздействовали точно вдоль разреза на грудины на расстоянии  $2$  см друг от друга, перпендикулярно и в контакте с кожей по  $60$  сек на точку диаметром пятна  $0,5$  см, в общей сложности охватывали восемь точек. Параметры НИЛТ — красный лазер  $\lambda = 606$  нм, энергия  $2,4$  Дж, плотность энергии  $6$  Дж /см<sup>2</sup>, мощность  $0,04$  Вт, плотность мощности  $0,1$  Вт/см<sup>2</sup>. Группе плацебо также проводили воздействие, но с выключенным аппаратом. Больным контрольной группе проводились только исследования уровня боли.

Оцениваемым критерием была боль в области стернотомии в периоде госпитализации и после  $1$ -го месяца после операции. Для оценки уровня боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и опросник МакГилла. Первое измерение боли проводили на  $2$ -й день после операции, пациенты были в сознании, экстубированы, дышали спонтанно и, следовательно, были способны к сотрудничеству. Оценка боли проводили при кашле, который является наиболее сильным провоцирующим ее фактором после стернотомии. Исследование повторяли каждые  $2$  дня вплоть до  $8$ -го, когда пациентов выписывали из стационара, и в заключение через месяц после выписки при контрольном обследовании больного.

Авторы отмечали значительное снижение уровня боли во всех группах с  $1$ -го по  $8$ -й день и полное ее отсутствие после  $1$ -го месяца после МКШ. Тем не менее, лазерная группа испытывала меньшую боль на  $6$  и  $8$  день после операции по сравнению с контрольной и плацебо-группами

( $P \leq 0,05$ ). По мнению исследователей эффективность протокола терапии с использованием НИЛТ с плотностью энергии 6 Дж/см<sup>2</sup> достаточна для уменьшения боли, начиная с 6-го дня после операции. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения влияния различных протоколов применения НИЛТ для уточнения их влияния на медиаторы боли в моделях воспаления и клинических испытаниях.

Продолжением исследований является РКИ этих же авторов [60], в котором к трем предшествующим группам добавлена группа из 30 аналогичных пациентов, которым проводилось воздействие LED  $\lambda = 660 \pm 20$  нм по той же методике, что и НИЛИ. В последние годы в медицинской практике все шире стали использоваться LED-терапия, что определило изучение эффективности ее применения и особенностей влияния в сравнении с НИЛТ. Пациенты также наблюдались в течение 1 месяца после операции. В группах, получавших НИЛТ и LED, наблюдалось более значительное уменьшение боли по данным опросников VAS и McGill ( $p \leq 0,05$ ) на 6-й и 8-й день после операции, чем в контрольной и плацебо-группе. При этом авторы пришли к заключению, что воздействие НИЛИ и LED красного диапазона вызывает равноценный болеутоляющий эффект у данной категории пациентов как с гипергликемией, так и с нормогликемией, что, несомненно, может быть использовано в лечебной практике.

Противоболевой и противовоспалительный эффект НИЛТ изучался и в двух пилотных исследованиях [70,71] у больных с АКШ, посвященных профилактике и лечению воспалительных процессов после сафенэктомии, когда большая подкожная вена ноги используется в качестве коронарного трансплантата. У небольшой группы пациентов установлено, что применение НИЛТ (диодный лазер, длина волны — 80 нм, плотность энергии — 19 Дж/см<sup>2</sup>, энергия — 0,75 Дж, мощность — 25 мВт, удельная мощность — 625 мВт/см<sup>2</sup>, время воздействия — 30 с, размер пятна луча — 0,04 см<sup>2</sup>), по краям надреза после сафенэктомии способствовало двукратному уменьшению послеоперационных осложнений по сравнению с традиционным лечением.

Рандомизированное двойное слепое исследование [72] было проведено у 40 больных с АКШ, у 20-и из которых для лучшего восстановления тканей после сафенэктомии использовалась LED-терапия ( $\lambda 640 \pm 20$  нм, 6 Дж/см<sup>2</sup>), 20 пациентов являлись контрольной группой. Восстановление тканей анализировали с помощью цифровой фототраметрии в первый и пятый день после операции. Закрытие краев раны было оценено тремя независимыми экспертами. Область гематомы и гиперемии была количественно проанализирована с использованием программного обеспечения ImageJ. Результаты показали, что у больных, полу-

чавших LED-терапию, заживление раны происходило быстрее и качественнее, с меньшей площадью гематомы и гиперемии ( $p < 0,0009$ ). Авторы пришли к заключению, что используемый протокол светодиодной терапии эффективен для восстановления тканей после сафенэктомии.

Таким образом, результаты проведенных исследований у животных с экспериментальным ИМ свидетельствуют об эффективности использования НИЛТ и LED-терапии с целью ремоделирования миокарда, уменьшения зоны инфаркта, профилактики рестеноза, стимуляции ангиогенеза и оказания кардиопротекторного влияния. Клинические исследования устанавливают полную безопасность НИЛТ и подтверждают эффективность ее применения в реабилитации больных ИБС.

Представленные данные отражают результаты зарубежных исследований по применению НИЛТ у больных ИБС. К сожалению, большая часть исследований по НИЛТ, которые в отечественной клинической практике широко применяются в реабилитации пациентов с ИБС, не представлена в итоговом анализе, так как не была обнаружена в доказательных электронных базах. Не найдено и ни одного систематического обзора, мета-анализа или клинического протокола зарубежных авторов об использовании НИЛТ у пациентов с ИБС. Тем не менее, проведенный анализ свидетельствует о том, что эффективность НИЛТ продолжает изучаться с позиций ФБМ по разным экспериментальным и клиническим направлениям с использованием методологии доказательной медицины и современных методов исследования, что позволяет уточнять механизмы лечебного влияния метода и расширять круг показаний для его применения у больных ИБС. В настоящее время это происходит преимущественно у тех категорий пациентов, которым проводятся современные вмешательства по реваскуляризации миокарда, при этом включение НИЛТ доказательно повышает эффективность проводимого лечения.

Итоги предпринятого анализа совпадают с результатами опубликованного в 2014 г наукометричного анализа Ковлен Д.В., Пономаренко Г.Н. [73], посвященного применению физических методов у пациентов ИБС и проведенного с использованием доказательных электронных баз за 1980–2014 гг. Анализ авторов свидетельствует о том, что общее количество работ по применению физических методов у пациентов ИБС по состоянию на 2014 г. составило 7544 РКИ и систематических обзоров, подавляющее большинство из которых — 6638 (88 %) посвящено применению дозированных физических нагрузок у пациентов с ИБС, которые являются неотъемлемой и чрезвычайно важной частью КР.

В то же время только единичные РКИ раскрывают возможности применения у больных



ИБС некоторых методов физиотерапии, при этом данных по использованию НИЛТ у больных ИБС авторы обзора не приводят. Они раскрывают возможности назначения у пациентов со стенокардией оксигенотерапии, которая дает существенные дополнительные лечебные эффекты, выражающиеся во влиянии на частоту возникновения эпизодов ишемии миокарда и толерантность к физической нагрузке. У пациентов со стенокардией высоких функциональных классов (III и IV ФК по NYHA), рефрактерной к стандартной медикаментозной терапии, приводятся доказательства эффективности применения дополнительных методов, таких как акупунктура, импульсная электротерапия (TENS), усиленная наружная контрпульсация (УНКП). Применение указанных методов в соответствующих группах пациентов со стенокардией вызывает увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты возникновения приступов стенокардии, частоты приема нитроглицерина, сокращение частоты приступов стенокардии, улучшение кровоснабжения миокарда. [П].

По мнению авторов, «большая часть лечебных физических факторов, которые в отечественной клинической практике широко применяются для лечения пациентов ИБС, не представлена в итоговом анализе, так как не ассоциирована с изучением эффективности лечения по конечным точкам и международным клиническим критериям (общая и сердечно-сосудистая летальность, число осложнений и госпитализаций, продолжительность и качество жизни и т.д.), а преимущественно содержит доказательства формируемых ими лечебных эффектов» [73,74]. Трудно не согласиться с этим заключением, которое особенно огорчительно в связи с тем, что многие пилотные исследования НИЛТ были совместно начаты нашими специалистами, и полученные ими результаты сегодня во многом совпадают с данными доказательных зарубежных исследований [75-86]. В связи с этим возникает необходимость поиска путей выхода из сложившейся ситуации, особенно учитывая темпы развития доказательной медицины в мире и все большую приверженность практикующих врачей к использованию методов, имеющих доказанную эффективность применения.

### Заключение

Наблюдаемое сегодня стремительное развитие доказательной медицины как магистрального направления выбора эффективных технологий диагностики, лечения и реабилитации больных ИБС, заставляет специалистов всех профилей применять ее методологию и стандарты в своей деятельности. Фототерапия, как важный раздел кардиореабилитации, не является исключением. Ее потенциал постоянно растет, что связано со значительным увеличением пула качественных

экспериментальных и клинических исследований, посвященных фотобиомодуляции, осуществляемой с помощью НИЛТ и LED-терапии. Продолжение экспериментальных исследований и проведение многогранных рандомизированных клинических наблюдений с соблюдением методологии доказательной медицины и последующим всесторонним анализом их результатов будет, безусловно, способствовать дальнейшему развитию фототерапии и повышению эффективности применения ее методов в лечении и реабилитации больных ИБС.

### Литература

1. Abreu A. Hot topics in cardiac rehabilitation. *Dialogues cardiovasc med.* 2017;22(3):21-3.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
3. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458-73.
4. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR. 6 years of intensive physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92(1):398.
5. Giudice R, Izzo R, Manzi MV, Pagnano G, Santoro M, Rao MA, et al. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19(22):85-92.
6. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2014;371(7):624-34.
7. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86(1):1-11.
8. Pasquali SK, Alexander KP, Coombs LP, Lytle BL, Peterson ED. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am Heart J.* 2003;145(3):445-51.
9. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Иванова ГЕ. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. *CardioСоматика.* 2012;4:5-11.
10. Аронов ДМ, Красницкий ВБ, Бубнова МГ, Поздняков ЮМ, Иоселиани ДГ, Щегольков АН и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология.* 2009;3:49-56.
11. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1891-900.

12. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8.
13. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Diseases: 2006 Update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2130-9.
14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501–55.
15. Амиров НБ. Низкоинтенсивное лазерное излучение при лечении ишемической болезни сердца. Фундаментальные исследования. 2008;5:14-6.
16. Амиров НБ, Абдрахманова АИ. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2002;5:24-7.
17. Волотовская АГ, Улащик ВС, Филипович ВТ. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопр. курорт. физиотер. ЛФК*. 2003;3:22-5
18. Васильев АВ, Секисова МН, Стрельцова НФ, Сенаторов ИИ. Лазерная коррекция нарушений микроциркуляции у больных ИБС с гиперхолестеринемией. *Клин Мед*. 2005;2:33-7 .
19. Донцов АВ. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных ИБС с метаболическим синдромом (Обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(4):144-6
20. Кемалов РН. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на липидный обмен и гемостаз у пациентов с инфарктом миокарда. *Вопр. курорт, физиотер, ЛФК*. 2006;2:6-8.
21. Москвин СВ. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия», Т. 2. Москва-Тверь: ООО «Изд-во «Триада»; 2014. 251 с.
22. Никитин АВ, Эльжуркаев АА. Надвенное низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении ишемической болезни сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1:15-21.
23. Попов ВД, редактор. Современные аспекты лазерной терапии. Черкассы: Вертикаль, Изд-во. Кандыч С.Г.; 2011. 231 с.
24. Лобода МВ, Бабов КД, Золотарьова ТА, Гриняева ЛЯ, редакторы. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування. 2008. 416 с.
25. Duarte FO, Sene-Fiorense M, de Aquino Junior AE, da Silveira Campos RM, Masquio DC, Tock L, et al. Can low-level laser therapy (LLLT) associated with an aerobic plus resistance training change the cardiometabolic risk in obese women? A placebo-controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2015;153:103-10.
26. Mandel A, Hamblin MR. A renaissance in low-level laser (light) therapy—LLLT. *Photonics Lasers Med*. 2012;1(4):231–4.
27. Liebert A, Krause A, Goonetilleke N, Bicknell B, Kiat H. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7:42386.
28. Любимов АВ, Шабанов ПД. Ишемия, реперфузия и preconditionирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;3:3-9.
29. Yang J, Huang Z, Zhou Y, Sai S, Zhu F, Lv R, et al. Effect of low-level laser irradiation on oxygen free radicals and ventricular remodeling in the infarcted rat heart. *Photomed Laser Surg*. 2013;31:447–52.
30. Quirk BJ, Sonowal P, Jazayeri MA, Baker JE, Whelan HT. Cardioprotection from ischemia-reperfusion injury by nearinfrared light in rats. *Photomed. Laser Surg*. 2014;32:505–11.
31. Oron U, Yaakobi T, Oron A, Mordechovitz D, Shofti R, Hayam G, et al. Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs. *Circulation* 2001;103:296–301.
32. Keszler A, Baumgardt S, Hwe C, Bienengraeber M. Far red/near infrared light-induced cardioprotection under normal and diabetic conditions. *Proc. SPIE 9309, Mechanisms for Low-Light Therapy X, 93090P*.
33. Keszler A, Brandal G, Baumgardt S, Ge ZD, Pratt PF, Riess ML, et al. Far red/near infrared light-induced protection against cardiac ischemia and reperfusion injury remains intact under diabetic conditions and is independent of nitric oxide synthase. *Front Physiol*. 2014;5:305.
34. Gatsura S, Gladkikh S, Titov M. Effect of low-energy laser irradiation on the area of experimental myocardial infarction, lipidperoxidation, and hemoglobin affinity for oxygen. *B Exp Biol Med*. 2004;137:355–7.
35. Yang Z, Wu Y, Zhang H, Jin P, Wang W, Hou J, et al. Low-level laser irradiation alters cardiac cytokine expression following acute myocardial infarction: a potential mechanism for laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2011;29:391–8.
36. Yaakobi T, Shoshany Y, Levkovitz S, Rubin O, Ben Haim SA, Oron U. Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart. *J Appl Physiol*. 2001;90:2411–9.
37. Tuby H, Maltz L, Oron U. Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Laser Surg Med*. 2006;38:682–8.
38. Tuby H, Maltz L, Oron U. Induction of autologous mesenchymal stem cells in the bone marrow by low-level laser therapy has profound beneficial effects on the infarcted rat heart. *Laser Surg Med*. 2011;43:401–9.
39. Ad N, Oron U. Impact of low level laser irradiation on infarct size in the rat following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001;80:109–16.
40. Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Warltier DC, Hogg N. Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: potential role in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:256–63.
41. Manchini MT, Serra AJ, Feliciano Rdos S, Santana ET, Antônio EL, de Tarso Camillo de Carvalho P, et al. Amelioration of cardiac function and activation of anti-inflammatory vasoactive peptides expression in the rat myocardium by low level laser therapy. *PloS One* 2014;9:e101270.

42. Carlos FP, Gradinetti V, Manchini M, de Tarso Camillo de Carvalho P, Silva JA Jr, Girardi ACC, et al. Role of low-level laser therapy on the cardiac remodeling after myocardial infarction: A systematic review of experimental studies. *Life Sci.* 2016;151:109-14.
43. Mirsky N, Krispel Y, Shoshany Y, Maltz L, Oron U. Promotion of angiogenesis by low energy laser irradiation. *Antioxid Redox Signal.* 2002;4(5):785-90.
44. Oron U. Photoengineering of tissue repair in skeletal and cardiac muscles. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(2):111-20.
45. Blatt A, Elbaz-Greener GA, Tuby H, Maltz L, Siman-Tov Y, Ben-Aharon G, et al. Low-Level Laser Therapy to the Bone Marrow Reduces Scarring and Improves Heart Function Post-Acute Myocardial Infarction in the Pig. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(11):516-24.
46. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Szuba A, Andrzejak R. Usefulness of intravascular low power laser illumination in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;106:1113-7.
47. De Scheerder IK, Wang K, Nikolaychik V, Kaul U, Singh B, Sahota H, et al. Long-term follow-up after coronary stenting and intravascular red laser therapy. *Am. J. Cardiol.* 2000;86:927-30.
48. De Scheerder IK, Wang K, Kaul U, Singh B, Sahota H, Keelan MH, et al. Intravascular low-power laser irradiation after coronary stenting: Long-term follow-up. *Laser Surg Med.* 2001;28:212-5.
49. Salem M, Rotevatn S, Nordrehaug JE. Long-term results following percutaneous myocardial laser therapy. *Coron Artery Dis.* 2006;17:385-90.
50. Lima AC, Fernandes GA, de Barros Araújo R, Gonzaga IC, de Oliveira RA, Nicolau RA. Photobiomodulation (laser and LED) on sternotomy healing in hyperglycemic and normoglycemic patients who underwent coronary bypass surgery with internal mammary artery grafts: A randomized, double-blind study with follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(1):24-31.
51. Karu T. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol.* 2010;28:1091-9.
52. Hüttemann M, Helling S, Sanderson TH, Sinkler C, Samavati L, Mahapatra G, et al. Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1817(14):598-609.
53. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015;116:674-99.
54. Hu Y, Zhang H, Lu Y, Bai H, Xu Y, Zhu X, et al. Class A scavenger receptor attenuates myocardial infarction-induced cardiomyocyte necrosis through suppressing M1macrophage subset polarization. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1311-28.
55. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009;16:4.
56. Zhang H, Xing D, Wu S, Sun X. Protein kinase C  $\delta$  promotes cell apoptosis induced by high fluence low-power laser irradiation. *Proc. SPIE 7519, Eighth International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine (PIBM 2009), 751919.*
57. Hsieh YL, Chou LW, Chang PL, Yang CC, Kao MJ, Hong CZ. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: Possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). *J Comp Neurol.* 2012;520:2903-16.
58. Zyciński P, Krzemińska-Pakuła M, Peszyński-Drews C, Kierus A, Trzos E, Rechciński T, Figiel L, Kurpesa M, Plewka M, Chrzanowski L, Drozd J. Laser biostimulation in end-stage multivessel coronary artery disease—a preliminary observational study. *Kardiol Pol.* 2007;65(1):13-21; discussion 22-3.
59. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
60. Katričs DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111(22):2906-12.
61. Kaul U, Singh B, Sudan D, Ghose T, Kipshidze N. Intravascular red light therapy after coronary stenting—angiographic and clinical follow-up study in humans. *J Invas Cardiol.* 1998;10:534-8.
62. Derkacz A, Protasiewicz M, Poręba R, Doroszko A, Andrzejak R. Effect of the intravascular low energy laser illumination during percutaneous coronary intervention on the inflammatory process in vascular wall. *Lasers Med Sci.* 2013;28(3):763-8.
63. Derkacz A, Protasiewicz M, Rola P, Podgorska K, Szymczyszyn A, Gutherc R, et al. Effects of intravascular low-level laser therapy during coronary intervention on selected growth factors levels. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(10):582-7.
64. Derkacz A, Szymczyszyn A, Szahidewicz-Krupska E, Protasiewicz M, Poręba R, Doroszko A. Effect of endovascular coronary low-level laser therapy during angioplasty on the release of endothelin-1 and nitric oxide. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):595-9.
65. Fernandes GA, Araújo Júnior RB, Lima AC, Gonzaga IC, de Oliveira RA, Nicolau RA. Low-intensity Laser (660 nm) has Analgesic Effects on Sternotomy of Patients Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafts. *Ann Card Anaesth.* 2017; 20(1): 52-6.
66. Lima AC, Fernandes GA, Gonzaga IC, de Barros Araújo R, de Oliveira RA, Nicolau RA. Low-level laser and light-emitting diode therapy for pain control in hyperglycemic and normoglycemic patients who underwent coronary bypass surgery with internal mammary artery grafts: A randomized, double-blind study with follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2016;34:244-51.
67. Huang AP, Sakata RK. Pain after sternotomy – Review. *Rev Bras Anestesiologia.* 2016;66:395-401.
68. Aras MH, Omezli MM, Güngörmüş M. Does low-level laser therapy have an antianesthetic effect? A review. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:719-22.
69. de Oliveira RA, Fernandes GA, Lima AC, Tajra Filho AD, de Barros Araújo R Jr, Nicolau RA. The effects of LED emissions on sternotomy incision repair after myocardial revascularization: A randomized double-blind study with follow-up. *Lasers Med Sci.* 2014;29:1195-202.
70. Pinto NC, Pereira MH, Stolf NA, Chavantes MC. Low level laser therapy in acute dehiscence saphenectomy: therapeutic proposal. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(1):88-91.
71. Pinto NC, Pereira MH, Tomimura S, de Magalhães AC, Pomerantzeff PM, Chavantes MC. Low-level laser therapy

prevents prodromal signal complications on saphenectomy post myocardial revascularization. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(6):330-5.

72. de Barros Araújo Júnior R, Gonzaga ICA, Fernandes GA, Lima ACG, Cortelazzi PST, de Oliveira RA, et al. Low-intensity LED therapy ( $\lambda$  640  $\pm$  20 nm) on saphenectomy healing in patients who underwent coronary artery bypass graft: a randomized, double-blind study. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):103-9.
73. Ковлен ДВ, Пономаренко ГН. Физическая терапия и реабилитация больных ишемической болезнью сердца: наукометрический анализ доказательных исследований. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2015;14(2):11–16.
74. Ковлен ДВ, Пономаренко ГН. Физическая терапия гипертонической болезни: наукометрический анализ доказательных исследований. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2017;16(3):121-7. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-121-127>
75. Агов БС, Девятков НД, Жук ЛЕ. Применение лазерного излучения при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина.* 1982;5:65-7.
76. Куликов ВЮ, Ким ЛБ, Азбель ДИ, Дзюба МТ. Антиоксидантный эффект лазерной терапии у больных ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом. *Бюлл. СО АМН СССР.* 1987;6:121-3.
77. Беляев АА, Рагимов СЭ, Афанасьева ЛС. Применение лазеров при сердечно-сосудистых заболеваниях: начало долгого пути. *Терапевтический архив.* 1986;5:139-46.
78. Васильев АП, Стрельцова НН, Киянюк НС. Стресслимитирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 1997;6:3-5.
79. Владимиров, ЮА. Три гипотезы о механизме действия красного (лазерного) света. *Эфферентная медицина. М.: НИИ физ.-хим. медицины; 1994:23-35.*
80. Гамалея НФ. Актуальные вопросы механизма биологического действия излучения лазеров. *Применение методов и средств лазерной техники в биологии и медицине.* Киев; 1981. С. 128-34.
81. Илларионов ВЕ. *Основы лазерной терапии.* Москва: Изд-во "Респект"; 1992. с. 123.
82. Кипшидзе НН, Чапидзе ГЭ, Корочкин ИМ. Лечение ишемической болезни сердца гелий-неоновым лазером. Тбилиси: Амирани; 1993. 192 с.
83. Мешалкин ЕН, Сергиевский ВС. Результаты и перспективы применения гелий-неоновых лазеров в кардиохирургии. *Применение прямого лазерного облучения в экспериментальной и клинической кардиохирургии.* Новосибирск; 1981. С. 6-28.
84. Михно ЛЕ, Криворученко АИ. Лазеротерапия при ишемической болезни сердца. *Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия.* 1996;2:55-61.
85. Сорокина ЕИ, Кеневич НА. О сравнительном действии лазерного излучения различных диапазонов на больных ишемической болезнью сердца. *Вопр. курорт., физиотер. и ЛФК.* 1997;4:11-3.
86. Шувалова ИН. Влияние повторных курсов лазерной терапии на артериальное давление и толерантность к физической нагрузке у больных с эссенциальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Укр. кардіол. журн.* 1998;12:69-71.

## References

1. Abreu A. Hot topics in cardiac rehabilitation. *Dialogues cardiovasc med.* 2017;22(3):21-3.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
3. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458–73.
4. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR. 6 years of intensive physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92(1):398.
5. Giudice R, Izzo R, Manzi MV, Pagnano G, Santoro M, Rao MA, et al. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19(22):85-92.
6. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2014;371(7):624–34.
7. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86(1):1-11.
8. Pasquali SK, Alexander KP, Coombs LP, Lytle BL, Peterson ED. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am Heart J.* 2003;145(3):445-51.
9. Aronov DM, Bubnova MG, Ivanova GE. [Organizational basis of cardiological rehabilitation in Russia: the modern stage]. *Cardio Somatica.* 2012;4:5-11. (in Russian)
10. Aronov DM, Krasnickij VB, Bubnova MG, Pozdnyakov YuM, Ioseliani DG, Shchegol'kov AN et al. [The effect of physical training on physical performance, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prognosis in patients with coronary heart disease after acute coronary events with complex rehabilitation and secondary prevention at the outpatient stage (Russian cooperative study)]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2009;3:49-56. (in Russian)
11. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1891-900.
12. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8.
13. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Diseases: 2006 Update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2130-9.
14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501–55.

15. Amirov NB. [Low-intensity laser radiation in the treatment of coronary heart disease]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic research]. 2008;5:14-6. (in Russian)
16. Amirov NB, Abdrahmanova AI. [The use of low-intensity laser radiation in the complex treatment of coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2002;5:24-7. (in Russian)
17. Volotovskaya AG, Ulashchik VS, Filipovich VT. [Antioxidant effect and therapeutic efficacy of laser blood irradiation in patients with coronary heart disease]. *Vopr. kurort. fizioter. LFK* [Q. resort. fizioter. exercise therapy]. 2003;3:22-5. (in Russian)
18. Vasil'ev AV, Sekisova MN, Strel'cova NF, Senatorov II. [Laser correction of microcirculation disorders in patients with coronary artery disease with hypercholesterolemia]. *Klin Med* [Clin. Med.]. 2005;2:33-7. (in Russian)
19. Doncov AV. [Low-intensity laser radiation in the treatment of patients with coronary artery disease with metabolic syndrome (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of new medical technologies]. 2012;19(4):144-6. (in Russian)
20. Kemalov RN. [The effect of low-intensity laser radiation on lipid metabolism and hemostasis in patients with myocardial infarction]. *Vopr. kurort, fizioter, LFK* [Questions of resort, physiotherapist, exercise therapy]. 2006;2:6-8. (in Russian)
21. Moskvina SV. *Effektivnost' lazernoj terapii. Seriya "Effektivnaya lazernaya terapiya"* [The effectiveness of laser therapy. Series "Effective Laser Therapy"]. V. 2. Moscow-Tver: Triada Publ.; 2014. 251 p. (in Russian)
22. Nikitin AV, El'zhurkaev AA. [Ultravascular low-intensity laser radiation in the complex treatment of coronary heart disease]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of new medical technologies]. 2013;1:15-21. (in Russian)
23. Popov VD, editor. *Sovremennye aspekty lazernoj terapii* [Modern aspects of laser therapy]. Cherkasy: Vertikal', Kandych S.G. Publ.; 2011. 231 p. (in Russian)
24. Loboda MV, Babov KD, Zolotar'ova TA, Grinyeva LYa, editors. *Standarti (klinicheski protokoli) sanatorno-kurortnogo likuvannya* [Standards (clinical reports) of the sanatorium resort]. 2008. 416 p. (in Russian)
25. Duarte FO, Sene-Fiores M, de Aquino Junior AE, da Silveira Campos RM, Masquico DC, Tock L, et al. Can low-level laser therapy (LLLT) associated with an aerobic plus resistance training change the cardiometabolic risk in obese women? A placebo-controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2015;153:103-10.
26. Mandel A, Hamblin MR. A renaissance in low-level laser (light) therapy—LLLT. *Photonics Lasers Med*. 2012;1(4):231-4.
27. Liebert A, Krause A, Goonetilleke N, Bicknell B, Kiat H. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7:42386.
28. Lyubimov AV, Shabanov PD. [Ischemia, reperfusion and new approaches in the treatment of myocardial infarction]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* [Clinical pharmacology and drug therapy reviews]. 2016;3:3-9. (in Russian)
29. Yang J, Huang Z, Zhou Y, Sai S, Zhu F, Lv R, et al. Effect of low-level laser irradiation on oxygen free radicals and ventricular remodeling in the infarcted rat heart. *Photomed Laser Surg*. 2013;31:447-52.
30. Quirk BJ, Sonowal P, Jazayeri MA, Baker JE, Whelan HT. Cardioprotection from ischemia-reperfusion injury by nearinfrared light in rats. *Photomed. Laser Surg*. 2014;32:505-11.
31. Oron U, Yaakobi T, Oron A, Mordechovitz D, Shofti R, Hayam G, et al. Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs. *Circulation* 2001;103:296-301.
32. Keszler A, Baumgardt S, Hwe C, Bienengraeber M. Far red/near infrared light-induced cardioprotection under normal and diabetic conditions. *Proc. SPIE 9309, Mechanisms for Low-Light Therapy X*, 93090P.
33. Keszler A, Brandal G, Baumgardt S, Ge ZD, Pratt PF, Riess ML, et al. Far red/near infrared light-induced protection against cardiac ischemia and reperfusion injury remains intact under diabetic conditions and is independent of nitric oxide synthase. *Front Physiol*. 2014;5:305.
34. Gatsura S, Gladkikh S, Titov M. Effect of low-energy laser irradiation on the area of experimental myocardial infarction, lipidperoxidation, and hemoglobin affinity for oxygen. *B Exp Biol Med*. 2004;137:355-7.
35. Yang Z, Wu Y, Zhang H, Jin P, Wang W, Hou J, et al. Low-level laser irradiation alters cardiac cytokine expression following acute myocardial infarction: a potential mechanism for laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2011;29:391-8.
36. Yaakobi T, Shoshany Y, Levkovitz S, Rubin O, Ben Haim SA, Oron U. Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart. *J Appl Physiol*. 2001;90:2411-9.
37. Tuby H, Maltz L, Oron U. Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Laser Surg Med*. 2006;38:682-8.
38. Tuby H, Maltz L, Oron U. Induction of autologous mesenchymal stem cells in the bone marrow by low-level laser therapy has profound beneficial effects on the infarcted rat heart. *Laser Surg Med*. 2011;43:401-9.
39. Ad N, Oron U. Impact of low level laser irradiation on infarct size in the rat following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001;80:109-16.
40. Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraeber M, Warltier DC, Hogg N. Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: potential role in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:256-63.
41. Manchini MT, Serra AJ, Feliciano Rdos S, Santana ET, Antônio EL, de Tarso Camillo de Carvalho P, et al. Amelioration of cardiac function and activation of anti-inflammatory vasoactive peptides expression in the rat myocardium by low level laser therapy. *PloS One* 2014;9:e101270.
42. Carlos FP, Gradinetti V, Manchini M, de Tarso Camillo de Carvalho P, Silva JA Jr, Girardi ACC, et al. Role of low-level laser therapy on the cardiac remodeling after myocardial infarction: A systematic review of experimental studies. *Life Sci*. 2016;151:109-14.
43. Mirsky N, Krupel Y, Shoshany Y, Maltz L, Oron U. Promotion of angiogenesis by low energy laser irradiation. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(5):785-90.
44. Oron U. Photoengineering of tissue repair in skeletal and cardiac muscles. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):111-20.
45. Blatt A, Elbaz-Greener GA, Tuby H, Maltz L, Siman-Tov Y, Ben-Aharon G, et al. Low-Level Laser Therapy to the Bone

- Marrow Reduces Scarring and Improves Heart Function Post-Acute Myocardial Infarction in the Pig. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(11):516-24.
46. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Szuba A, Andrzejak R. Usefulness of intravascular low power laser illumination in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;106:1113-7.
  47. De Scheerder IK, Wang K, Nikolaychik V, Kaul U, Singh B, Sahota H, et al. Long-term follow-up after coronary stenting and intravascular red laser therapy. *Am. J. Cardiol.* 2000;86:927-30.
  48. De Scheerder IK, Wang K, Kaul U, Singh B, Sahota H, Keelan MH, et al. Intravascular low-power laser irradiation after coronary stenting: Long-term follow-up. *Laser Surg Med.* 2001;28:212-5.
  49. Salem M, Rotevatn S, Nordrehaug JE. Long-term results following percutaneous myocardial laser therapy. *Coron Artery Dis.* 2006;17:385-90.
  50. Lima AC, Fernandes GA, de Barros Araújo R, Gonzaga IC, de Oliveira RA, Nicolau RA. Photobiomodulation (laser and LED) on sternotomy healing in hyperglycemic and normoglycemic patients who underwent coronary bypass surgery with internal mammary artery grafts: A randomized, double-blind study with follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(1):24-31.
  51. Karu T. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol.* 2010;28:1091-9.
  52. Hüttemann M, Helling S, Sanderson TH, Sinkler C, Samavati L, Mahapatra G, et al. Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1817(14):598-609.
  53. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015;116:674-99.
  54. Hu Y, Zhang H, Lu Y, Bai H, Xu Y, Zhu X, et al. Class A scavenger receptor attenuates myocardial infarction-induced cardiomyocyte necrosis through suppressing M1macrophage subset polarization. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1311-28.
  55. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009;16:4.
  56. Zhang H, Xing D, Wu S, Sun X. Protein kinase C  $\delta$  promotes cell apoptosis induced by high fluence low-power laser irradiation. *Proc. SPIE 7519, Eighth International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine (PIBM 2009), 751919.*
  57. Hsieh YL, Chou LW, Chang PL, Yang CC, Kao MJ, Hong CZ. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: Possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). *J Comp Neurol.* 2012;520:2903-16.
  58. Zyciński P, Krzemińska-Pakuła M, Peszyński-Drews C, Kierus A, Trzos E, Rechciński T, Figiel L, Kurpesa M, Plewka M, Chrzanowski L, Drozd J. Laser biostimulation in end-stage multivessel coronary artery disease—a preliminary observational study. *Kardiol Pol.* 2007;65(1):13-21; discussion 22-3.
  59. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
  60. Katričs DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111(22):2906-12.
  61. Kaul U, Singh B, Sudan D, Ghose T, Kipshidze N. Intravascular red light therapy after coronary stenting—angiographic and clinical follow-up study in humans. *J Invas Cardiol.* 1998;10:534-8.
  62. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Doroszko A, Andrzejak R. Effect of the intravascular low energy laser illumination during percutaneous coronary intervention on the inflammatory process in vascular wall. *Lasers Med Sci.* 2013;28(3):763-8.
  63. Derkacz A, Protasiewicz M, Rola P, Podgorska K, Szymczyszyn A, Gutherc R, et al. Effects of intravascular low-level laser therapy during coronary intervention on selected growth factors levels. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(10):582-7.
  64. Derkacz A, Szymczyszyn A, Szahidewicz-Krupska E, Protasiewicz M, Poreba R, Doroszko A. Effect of endovascular coronary low-level laser therapy during angioplasty on the release of endothelin-1 and nitric oxide. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):595-9.
  65. Fernandes GA, Araújo Júnior RB, Lima AC, Gonzaga IC, de Oliveira RA, Nicolau RA. Low-intensity Laser (660 nm) has Analgesic Effects on Sternotomy of Patients Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafts. *Ann Card Anaesth.* 2017; 20(1): 52-6.
  66. Lima AC, Fernandes GA, Gonzaga IC, de Barros Araújo R, de Oliveira RA, Nicolau RA. Low-level laser and light-emitting diode therapy for pain control in hyperglycemic and normoglycemic patients who underwent coronary bypass surgery with internal mammary artery grafts: A randomized, double-blind study with follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2016;34:244-51.
  67. Huang AP, Sakata RK. Pain after sternotomy – Review. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66:395-401.
  68. Aras MH, Omezli MM, Güngörmüs M. Does low-level laser therapy have an antianesthetic effect? A review. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:719-22.
  69. de Oliveira RA, Fernandes GA, Lima AC, Tajra Filho AD, de Barros Araújo R Jr, Nicolau RA. The effects of LED emissions on sternotomy incision repair after myocardial revascularization: A randomized double-blind study with follow-up. *Lasers Med Sci.* 2014;29:1195-202.
  70. Pinto NC, Pereira MH, Stolf NA, Chavantes MC. Low level laser therapy in acute dehiscence saphenectomy: therapeutic proposal. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(1):88-91.
  71. Pinto NC, Pereira MH, Tomimura S, de Magalhães AC, Pomerantzeff PM, Chavantes MC. Low-level laser therapy prevents prodromal signal complications on saphenectomy post myocardial revascularization. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(6):330-5.
  72. de Barros Araújo Júnior R, Gonzaga ICA, Fernandes GA, Lima ACG, Cortelazzi PST, de Oliveira RA, et al. Low-intensity LED therapy ( $\lambda$  640  $\pm$  20 nm) on saphenectomy healing in patients who underwent coronary artery bypass graft: a randomized, double-blind study. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):103-9.
  73. Kovlen DV, Ponomarenko GN. [Physical therapy and rehabilitation of patients with coronary heart disease: sci-

- entometric analysis of evidence-based studies]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya* [Physiotherapy, balneology and rehabilitation]. 2015;14(2):11-16. (in Russian)
74. Kovlen DV, Ponomarenko GN. [Physical therapy of hypertension: scientometric analysis of evidence-based studies]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya* [Physiotherapy, balneology and rehabilitation]. 2017;16(3):121-7. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-121-127>
75. Agov BS, Devyatkov ND, Zhuk LE. [The use of laser radiation in coronary heart disease]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine]. 1982;5:65-7. (in Russian)
76. Kulikov VYu, Kim LB, Azbel' DI, Dzyuba MT. [The antioxidant effect of laser therapy in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis]. *Byull. SO AMN SSSR* [Bull. SB AMS USSR]. 1987;6:121-3. (in Russian)
77. Belyaev AA, Ragimov SE, Afanas'eva LS. [The use of lasers in cardiovascular diseases: the beginning of a long journey]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 1986;5:139-46. (in Russian)
78. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Kiyanyuk NS. [Stress-limiting effect of low-intensity laser radiation in patients with coronary heart disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury* [Questions of balneology, physiotherapy]. 1997;6:3-5. (in Russian)
79. Vladimirov, YuA. *Tri gipotezy o mekhanizme dejstviya krasnogo (lazernogo) sveta. Efferentnaya medicina* [Three hypotheses about the mechanism of action of red (laser) light. Efferent medicine]. Moscow: NII fiz.-him. mediciny Publ.; 1994:23-35. (in Russian)
80. Gamaleya NF. *Aktual'nye voprosy mekhanizma biologicheskogo dejstviya izlucheniya lazerov. Primenenie metodov i sredstv lazernoj tekhniki v biologii i medicine* [Actual questions of the mechanism of the biological effect of laser radiation. Application of methods and means of laser technology in biology and medicine]. Kiev; 1981. P. 128-34. (in Russian)
81. Illarionov VE. *Osnovy lazernoj terapii* [The basics of laser therapy]. Moscow: Respekt Publ.; 1992. p. 123. (in Russian)
82. Kipshidze NN, Chapidze GE, Korochkin IM. *Lechenie ishemicheskoy bolezni serdca gelij-neonovym lazerom* [Treatment of coronary heart disease with a helium-neon laser]. Tbilisi: Amirani Publ.; 1993. 192 p. (in Russian)
83. Meshalkin EN, Sergievskij VS. *Rezul'taty i perspektivy primeneniya gelij-neonovyh lazerov v kardiohirurgii. Primenenie pryamogo lazernogo oblucheniya v eksperimental'noj i klinicheskoy kardiohirurgii* [Results and prospects for the use of helium-neon lasers in cardiac surgery. The use of direct laser irradiation in experimental and clinical cardiac surgery]. Novosibirsk; 1981. P. 6-28. (in Russian)
84. Mihno LE, Krivoruchenko AI. [Laser therapy for coronary heart disease]. *Med. reabilitaciya, kurortologiya, fizioterapiya* [Med. rehabilitation, balneology, physiotherapy]. 1996;2:55-61. (in Russian)
85. Sorokina EI, Kenevich NA. [On the comparative effect of laser radiation of various ranges on patients with coronary heart disease]. *Vopr. kurort., fizioter. i LFK* [Q. resort., fizioter. and exercise therapy]. 1997;4:11-3. (in Russian)
86. Shuvalova IN. [The effect of repeated laser therapy courses on blood pressure and exercise tolerance in patients with essential hypertension in combination with coronary heart disease]. *Ukr. kardiolog. zhurn.* [Ukr. cardiol. journal]. 1998;12:69-71. (in Russian)