



1, 2 '2014

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ФОТОМЕДИЦИНА

Міжнародний науково-практичний журнал

Фотобиологія и Фотомедицина
Photobiology and Photomedicine

Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

НАШІ ЮВІЛЯРИ



65

**Розуменко
Володимир Давидович**

Доктор медичних наук, професор.
Заслужений лікар України,
нейрохірург вищої кваліфікаційної категорії,
відмінник охорони здоров'я.

Дійсний член Української академії наук,
Почесний професор Європейського університету,
Почесний професор Київського університету
ринкових відносин.

Лікар від Бога. Інтелігент. Скромний,
надійний, безмежно відданий Науці.

ISSN 2076-0612

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
V.N.Karazin Kharkiv National University

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ФОТОМЕДИЦИНА

Міжнародний науково-практичний журнал
т. XI, № 1, 2 '2014

Фотобиологія и Фотомедицина
Photobiology and Photomedicine

Заснований у 1998 році
Виходить 4 рази на рік

Передплатний індекс 49078

Міжнародний науково-практичний журнал «Фотобиологія та Фотомедицина»
є науковим виданням, публікації в якому визнаються при захисті дисертаційних
робіт з медичних, біологічних та технічних наук
(постанови Президії ВАК України від 10.02.2010 р. №1-05/1
та від 10.03.2010 р. №1-05/2)

Харків 2014

Затверджено до друку рішенням Вченої ради
Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна
(протокол № 7 від 27.06.2014 р.)

Головний редактор:

Коробов А.М.

Заступники головного редактора:

Бойко В.В., Брілля Г.Є. (Росія), Гамалія М.Ф., Таширевіч О.Б., Тондій Л.Д.

Відповідальні секретарі:

Русанов К.В., Утєвський А.Ю., Чухраєв М.В.

Члени редакційної колегії та редакційної ради:

Азаров О.Д., Ануфрік С.С. (Білорусь), Бабов К.Д., Бар'яхтар В.Г., Бобицький Я.В., **Божков А.І.** (д.б.н., ХНУ), Бондаренко Л.О., Бих А.І., Богомолець О.В., Васильєва-Лінецька Л.Я., Владимиров Ю.А. (Росія), Гладкова А.І., Григор'єва Т.Г., **Доля Г.М.** (д.т.н., ХНУ), Дубенко Є.Г., Дьомін О.О., **Жолткевич Г.М.** (д.т.н., ХНУ), Жуковський П.Г., Загускін С.Л. (Росія), Злепко С.М., Золотарьова Т.А., Іліч-Стоянович О. (Сербія), Кипенський А.В., Коваленко В.А., Кожем'яко В.П., Коробов В.А., Кузнєцов Є.Д. (Росія), Лисиченко М.Л., Лісна Т.О., Лобанов О.М., Лонго Л. (Італія), **Малєєв В.Я.** (д.б.н., ХНУ), Мінаєв В.П. (Росія), Мюллер Г. (Німеччина), **Ніколенко Є.Я.** (д.м.н., ХНУ), Ніколопоулос Н. (Греція), Оширо Т. (Японія), Павлов С.В., **Перський Є.Е.** (д.б.н., ХНУ), Петрук В.Г., **Попов М.М.** (д.м.н., ХНУ), Розуменко В.Д., Рочкінд С. (Ізраїль), Рубінов А.М. (Білорусь), Русанова Є.Г., Самосюк І.З., Самойлова К.О. (Росія), Сарвар Г. (Gulam Sarwar) (Пакистан), Сокол Є.І., Странадко Є.Ф. (Росія), Улацік В.С. (Білорусь), Хеншель Д. (США), Холін В.В., Ценьова Г.Я. (Росія), **Черваньов І.Г.** (д.т.н., ХНУ), Чумаков В.І., **Шкорбатов Ю.Г.** (д.б.н., ХНУ), **Яблчанський М.І.** (д.м.н., ХНУ), Якименко І.Л.

Спонсори видання:

Корпорація "Лазер і Здоров'я" (м. Харків)

ПМВП "Фотоніка плюс" (м. Черкаси)

ТОВ "НМЦ "Медінтех" (м. Київ)

Адреса редакції:

пл. Свободи, 6, м. Харків, 61022, Україна

Тел.: +38 (057) 761-63-09, +38 (057) 754-80-37; тел./факс: +38 (057) 707-51-91

E-mail: lblm@univer.kharkov.ua

Статті прорецензовано

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №15473-4045 ПР від 29.07.2009

ЗМІСТ

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

НАШ ЮВІЛЯР – РОЗУМЕНКО ВОЛОДИМИР ДАВИДОВИЧ.....	11
---	----

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

В.Д. Розуменко

ПРОГРЕСИВНІ ЛАЗЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ В СУЧАСНІЙ НЕЙРООНКОЛОГІЇ.....	15
---	----

О.А. Чернокур

ЗАСТОСУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВОГО ЛАЗЕРА В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРТАНІ.....	22
--	----

Ю. Ф. Чусєв

МАГНІТНО-ЛАЗЕРНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛГІЧНИХ РОЗЛАДІВ В КЛІНІЦІ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ.....	27
--	----

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФОТОМЕДИЦИНА

А.М. Коробов

О ФОТОТРАНСФОРМАЦІЇ В ТКАНИНАХ БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ.....	37
--	----

І.О. Штонь, М.Ф. Гамалія

НАНОЧАСТИНКИ ЗОЛОТА ЯК КОМПОНЕНТИ ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН.....	42
---	----

Л.О. Бондаренко, Т.В. Міщенко

ВПЛИВ ВІДНОВЛЕННЯ ПРИРОДНОГО СВІТЛОВОГО РЕЖИМУ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У КРОЛІВ ІЗ ГІПОПІНЕАЛІЗМОМ, ІНДУКОВАНИМ ТРИВАЛИМ ЦІЛОДОБОВИМ ОСВІТЛЕННЯМ.....	54
--	----

Л.В. Березіна, І.Г. Фільчаков, А.П. Міроненко, В.С. Войцехович, В.В. Холін, Л.В. Радченко

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА МОДЕЛІ ЧУТЛИВИХ КЛІТИН ТА ВІРУСУ ГРИПУ.....	59
---	----

*К.А. Кузнецов, Д.Б. Мірошник, В.М. Пасюга, Д.Д. Іванченко, О.Ю. Ключівська, Р.С. Стойка,
Ю.Г. Шкорбатюв*

ВПЛИВ МІКРОХВИЛЬОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ І МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА СТАН ХРОМАТИНУ В ЯДРАХ ТА ВМІСТ БІЛКУ ЦИКЛІНУ А.....	64
---	----

Є.Д. Шишко, І.О. Штонь, В.В. Холін, М.Ф. Гамалія

ЦІЛЬНІСТЬ ПОТУЖНОСТІ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ФДТ ЯК ФАКТОР ВИРІШАЛЬНОГО ЗНАЧЕННЯ.....	70
---	----

В.А. Грабіна, Ж.М. Маніна, С.В. Бірюкова, О.Б. Колоколова, А.М. Коробов, А.П. Подаваленко

ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ ОПТИЧНОГО ТА РАДІОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНІВ ДОВЖИН ХВИЛЬ НА МІКРООРГАНІЗМИ С. DIPHThERIAE ТА РОДУ BORDETELLA.....	77
--	----

М.М. Попов, С.Г. Маланчук, М.М. Мішина, А.М. Коробов
ОЦІНКА ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ Й АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ
ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК S.AUREUS та E.COLI..... 81

К. В. Русанов, Е. Р. Русанова
ЗА СИНІМ ПТАХОМ. ЧАСТИНА 2..... 86

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

*С.В. Павлов, С.Є. Тужанський, В.В. Холін, О.М. Чепурна, В.С. Войцехович, О.С. Камінський,
А.М. Сахно, В.Д. Попов, С.О. Магдебурга, І.О. Штонь, М.Ф. Гамалія*
ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ПРОВЕДЕННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ
ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ..... 99

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

В.А. Коробов, А.М. Коробов
ФОТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ АПАРАТНИЙ КОМПЛЕКС
КОРОБОВА А. – КОРОБОВА В. “БАРВА-ТЕРАПЕВТ/ЗС”..... 107

Реферати публікацій з фотомедицини..... 111

Інструкції для авторів..... 115

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

НАШ ЮБИЛЯР – *Розуменко Владимир Давидович*..... 11

КЛИНИЧЕСКАЯ ФОТОМЕДИЦИНА

Розуменко В.Д.

ПРОГРЕССИВНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ..... 15

Чернокур А.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА В ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ..... 22

Чуев Ю.Ф.

МАГНИТНО-ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
АЛГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В КЛИНИКЕ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ..... 27

ФОТОБИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФОТОМЕДИЦИНА

Коробов А.М.

О ФОТОТРАНСФОРМАЦИИ В ТКАНЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ..... 37

Штонь И.А., Гамалея Н.Ф.

НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА КАК КОМПОНЕНТЫ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ТРЕТЬЕГО
ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ..... 42

Бондаренко Л.А., Мищенко Т.В.

ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО СВЕТОВОГО РЕЖИМА
НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРОЛИКОВ
С ГИПОПИНЕАЛИЗМОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ДЛИТЕЛЬНОМ КРУГЛОСУТОЧНЫМ
ОСВЕЩЕНИЕМ..... 54

Березина Л.В., Фильчаков И.Г., Мироненко А.П., Войцехович В.С., Холин В.В., Радченко Л.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ
ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА МОДЕЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВИРУСА ГРИППА.... 59

Кузнецов К.А., Мирошник Д.Б., Пасюга В.Н., Иванченко Д.Д.,

Ключивська О.Ю., Стойка Р.С., Шкорбатюк Ю.Г.

ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ
НА СОСТОЯНИЕ ХРОМАТИНА ЯДЕР И СОДЕРЖАНИЕ В КЛЕТКАХ БЕЛКА ЦИКЛИНА А 64

Шишко Е.Д., Штонь И.А., Холин В.В., Гамалея Н.Ф.

ПЛОТНОСТЬ МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ФАКТОР РЕШАЮЩЕГО
ЗНАЧЕНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ..... 70

Грабина В.А., Манина Ж.Н., Бирюкова С.В., Колоколова О.Б., Коробов А.М., Подаваленко А.П.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ОПТИЧЕСКОГО
И РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНОВ ДЛИН ВОЛН НА МИКРООРГАНИЗМЫ
S. DIPHThERIAE И РОДА *BORDETELLA*..... 77

Попов Н.Н., Маланчук С.Г., Мишина М.М., Коробов А.М.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА СПОСОБНОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БИОПЛЕНОК *S.AUREUS* И *E.COLI* 81

<i>Русанов К.В., Русанова Е.Г.</i> ЗА СИНЕЙ ПТИЦЕЙ. ЧАСТЬ 2.....	86
---	----

ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОТОБИОЛОГИИ И ФОТОМЕДИЦИНЫ

<i>Павлов С.В., Тужанский С.Е., Холин В.В., Чепурна О.Н., Войцехович В.С., Каминский А.С., Сахно А.Н., Попов В.Д., Магдебурга С.А., Штонь И.О., Гамалея Н.Ф.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ.....	99
--	----

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

<i>Коробов В.А., Коробов А.М.</i> ФОТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС КОРОБОВА А. – КОРОБОВА В. “БАРВА-ТЕРАПЕВТ/ЗС”.....	107
Рефераты публикаций по фотомедицине.....	111
Инструкции для авторов.....	115

CONTENTS

EDITORIAL

OUR HERO OF THE DAY - <i>Rozumenko Vladimir Davidovich</i>	11
--	----

CLINICAL PHOTOMEDICINE

<i>Rozumenko V.D.</i> PROGRESSIVE LASER TECHNOLOGIES IN MODERN NEUROONCOLOGY.....	15
--	----

<i>Chernokur A.A.</i> USING OF A SEMICONDUCTOR LASER FOR SURGICAL TREATMENT OF THE LARYNGEAL PATHOLOGY.....	22
---	----

<i>Chuyev Y.F.</i> MAGNETIC-LASER THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ALGETIC DISORDERS IN CLINIC OF OPIOID DEPENDENCE.....	27
---	----

PHOTOBIOLOGY AND EXPERIMENTAL PHOTOMEDICINE

<i>Korobov A.M.</i> ON THE PHOTOTRANSFORMATION IN THE TISSUES OF BIOLOGICAL OBJECTS.....	37
---	----

<i>Shton I.A., Gamaleia N.F.</i> GOLD NANOPARTICLES AS COMPONENTS FOR THIRD GENERATION PHOTSENSITIZERS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMOURS.....	42
---	----

<i>Bondarenko L.O., Mishchenko T.V.</i> INFLUENCE OF RESTORATION NATURAL LIGHT REGIME ON BLOOD PRESSURE IN RABBIT WITH HYPOPINEALISM, INDUCED BY DAY AND NIGHT LIGHTING.....	54
---	----

<i>Berezina, L.V., Filchakov, I.G., Mironenko A.P., Voitsekhovich V.S., Kholin V.V., Radchenko L.V.</i> DETERMINATION OF THE ANTIVIRAL ACTION LASER RADIATION ON THE MODEL SENSITIVE CELLS AND INFLUENZA VIRUS.....	59
---	----

<i>Kuznetsov K.A., Miroshnik D.B., Pasiuga V.N., Ivanchenko D.D., Kluchivs'ka O.Y., Stoika R.S., Shkorbatov Y.G.</i> EFFECT OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION AND MAGNETIC FIELD ON THE STATE OF CHROMATIN IN THE NUCLEUS AND CONTENTS OF PROTEIN CYCLIN A.....	64
---	----

<i>Shishko E.D., Shton I. A., Kholin., V.V., Gamaleia N.F.</i> POWER DENSITY OF LASER RADIATION AS A PRIMARY IMPORTANCE FACTOR IN PDT.....	70
---	----

<i>Grabina V.A., Manina J.N., Biryukova S.V., Kolokolova O.B., Korobov A.M., Podavalenko A.P.</i> THE INFLUENCE OF LOW INTENSIVE ELECTROMAGNETIC FIELDS OF OPTICAL AND RADIOFREQUENCY WAVELENGTH RANGE ON MICROORGANISMS C. DIPHTHERIAE AND BORDETELLA GENUS.....	77
--	----

<i>Popov N.N., Malanchuk S.G., Mishina M.M., Korobov A.M.</i> ASSESSMENT OF THE IMPACT OF OPTICAL EMISSION AND ANTIBACTERIAL AGENTS ON ABILITY TO FORM THE BIOFILMS OF S.AUREUS AND E.COLI	81
--	----

<i>Rusanov K.V., Rusanova Ye.G.</i> AFTER THE BLUE BIRD. PART 2.....	86
---	----

PHYSICS AND ENGINEERING IN PHOTOBIOLOGY AND PHOTOMEDICINE

Pavlov S.V., Tuzansky S.E., Holin V.V., Chepurna O.M., Voytsekhovich V.S., Shton I.O., Kaminsky A.S., Sahno A.N., Popov V.D., Magdebura S.A., Shton I.O., Gamaleya N.F.

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW METHODS OF CARRYING OUT PHOTODYNAMIC THERAPY WITH USING OF LASER RADIATION..... 99

SHORT COMMUNICATIONS

Korobov V.A., Korobov A.M.

PHOTOTHERAPY HARDWARE SYSTEMS

A. KOROBV - V. KOROBV "BARVA - THERAPIST / AP" 107

Summaries of articles on photomedicine..... 111

Instructions for authors..... 115



РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ

НАШ ЮВІЛЯР – РОЗУМЕНКО ВОЛОДИМИР ДАВИДОВИЧ

НАШ ЮВІЛЯР – РОЗУМЕНКО ВОЛОДИМИР ДАВИДОВИЧ

РОЗУМЕНКО Володимир Давидович, народився 7 травня 1949 р., українець.

Професор, доктор медичних наук. Заслужений лікар України.

Головний онконейрохірург Національної академії медичних наук України. Головний науковий співробітник відділу нейроонкології, керівник клініки внутрішньомозкових пухлин Інституту нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова НАМН України. Нейрохірург вищої кваліфікаційної категорії, відмінник охорони здоров'я.

Дійсний член Української академії наук, дійсний член Українського товариства „Інтелект нації”, Почесний професор Європейського Університету, Почесний професор Київського університету ринкових відносин.

Розуменко В.Д. закінчив Дніпропетровський медичний інститут в 1972 році. З 1972 по 1976 рік працював лікарем-нейрохірургом в Дніпропетровській обласній лікарні імені І.І. Мечнікова. З 1976 року працює в Інституті нейрохірургії, де пройшов шлях від клінічного ординатора (1976-1978), аспіранта (1978-1980), молодшого н.с. (1980), старшого н.с. (1984), провідного н.с. (1992) до головного наукового співробітника (з 1995 по т.ч.) та керівника клініки (з 1995 по т.ч.).

У 1991 році захистив докторську дисертацію на тему: «Лазерно-мікрохірургічні операції при внутрішньочерепних пухлинах». Підготував трьох докторів медичних наук та вісім кандидатів медичних наук.

Має другу вищу освіту. Закінчив Київський університет ринкових відносин за спеціальністю «Фінанси». Захистив магістерську дипломну роботу на тему: «Фактори підвищення ефективності міжнародної інвестиційної діяльності в Україні» та здобув кваліфікацію «магістр з фінансів» (2004 р.).

Професор В.Д.Розуменко - засновник лазерного напрямку в нейрохірургії, провідний фахівець в галузі нейроонкології та лазерної клінічної нейрохірургії, розробник нових прогресивних високоефективних лазерно-мікрохірургічних та навігаційних методів оперативних втручань на центральній нервовій системі, метода лазерної термодеструкції та фотодинамічної терапії злоякісних пухлин головного мозку, принципово нового лазерного та навігаційного технічного забезпечення нейрохірургічних операцій. У 1983 році провів першу в історії медицини України лазерну операцію з видалення пухлини головного мозку.

Провів понад 4000 найскладніших операцій при пухлинах головного мозку з застосуванням інноваційних технологій.

На всіх етапах становлення, розвитку та сучасності науково-практична робота клініки внутрішньомозкових пухлин Інституту нейрохірургії, яку очолює професор В.Д.Розуменко, присвячена актуальним питанням нейроонкології.

У клініці внутрішньомозкових пухлин на сучасному методичному рівні проводиться диференційоване хірургічне лікування пухлин головного мозку з використанням новітніх нейронавігаційних, лазерних та мікрохірургічних технологій. Інноваційне високотехнологічне забезпечення дає змогу розробляти і впроваджувати в клінічну практику принципово нові високоефективні види хірургічних втручань при пухлинах з медіанним поширенням та ураженням функціонально значущих відділів мозку. Прецизійні операції при пухлинах функціонально важливих і глибоких часток мозку проводяться із застосуванням прогресивних лазерних технологій в поєднанні з сучасною системою хірургічної навігації. Принципово новий рівень проведення прецизійних нейрохірургічних операцій забезпечує оснащення хірургічної нейронавігації системою телемоніторингу, розробленою та впровадженою в клінічну практику особисто професором В.Д.Розуменком.

Головні напрями наукових досліджень клініки внутрішньомозкових пухлин присвячені актуальним проблемам сучасної нейроонкології:

- розробці нових високоефективних методів оперативних втручань при пухлинах функціонально значущих частин мозку та пухлинах глибокої локалізації із застосуванням нейронавігаційних систем і мікрохірургічної та лазерної технологій;

- експериментальній розробці схем комбінованого лікування злоякісних пухлин (із застосуванням нових протипухлинних хіміопрепаратів, біоімуномодуляторів, генно-інженерних технологій та ад'ювантних засобів);

- вивченню патогенетичних механізмів розвитку та перебігу внутрішньомозкових пухлин головного мозку різного ступеня злоякісності.

Професор В.Д.Розуменко автор та співавтор понад 600 наукових праць, 11 монографій «Лазерна нейрохірургія», «Алгоритми сучасної онкології», «Гліоми головного мозку», «Променева терапія пухлин головного мозку», «Однофотонна

емісійна комп'ютерна томографія у діагностиці пухлин головного мозку», підручника для лікарів «Онкологія», книги для онкологів «Онкологія», двотомної книги «Техніка та методологія фотодинамічної терапії», книги „Сучасні аспекти лазерної терапії”, підручника для студентів «Онкологія», національного фахового підручника «Онкологія», а також 3 бібліографічних видань, 83 винаходів, 20 раціоналізаторських пропозицій.

Розуменко В.Д. нагороджений орденом „За заслуги” III ступеня, Почесною Грамотою Кабінету Міністрів України, Почесною Грамотою Верховної Ради України, Почесною Грамотою Міністерства охорони здоров'я України, «Золотим Знаком» Українського союзу промисловців і підприємців, Почесною Грамотою Української Асоціації парламентських журналістів, нагрудним знаком «За захист прав людини».

Професор Розуменко В.Д. - лауреат Міжнародного Академічного Рейтингу «Золота Фортуна», лауреат премії Академії медичних наук України в галузі клінічної медицини. Він нагороджений медаллю «20 років незалежності України», почесною відзнакою «На знак великої поваги Public Security» та почесною відзнакою «За вагомий внесок у розвиток «Public Security», орденом Святого князя Володимира Великого, орденами преподобного Агапіта Печерського II та III ступенів.

Розуменко В.Д. - радник Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, мате-

ринства та дитинства (2002-2005), радник Першого віце-прем'єр-міністра України (2005), радник Секретаря Ради національної безпеки та оборони України (2006), повноважний представник з медичних питань Міжнародної поліцейської корпорації громадської безпеки (з 2006), генерал-майор МПКГБ.

Професор Розуменко В.Д. - член проблемної комісії „Онкологія” МОЗ та НАМН України, член спеціалізованої вченої ради Д 26.577.01 (14.01.05 - нейрохірургія), спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 (14.01.07 - онкологія).

В.Д.Розуменко - член редколегії науково-практичного журналу «Український нейрохірургічний журнал», міжнародного журналу «Фотобіологія та фотомедицина», науково-практичного журналу «Онкологія».

Професор Розуменко В.Д. - член Української, Європейської та Всесвітньої Асоціацій нейрохірургів, Міжнародного товариства оптичної техніки, Української Асоціації малоінвазивних ендоскопічних та лазерних технологій.

Адреса: 04050. Україна, Київ, вул. Платона Майбороди, 32. ДУ „Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України”.

Тел. сл. +38(044)483-92-19, моб. тел. +38(067)-442-66-88.

E-mail: rozumenko.neuro@gmail.com

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

● **КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА**

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ

Розуменко В.Д.

● **ПРОГРЕССИВНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ**

Чернокур А.А.

● **ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ**

Чуев Ю.Ф.

● **МАГНИТНО-ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АЛГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
В КЛИНИКЕ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

ПРОГРЕССИВНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ

Розуменко В.Д.

Институт нейрохирургии имени акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины,
ул. Платона Майбороды, 32, г. Киев, 04050 Украина,
Тел./факс: +38-044-4839219, e-mail: rozumenko.neuro@gmail.com

В статье изложены результаты применения прогрессивных лазерных технологий в хирургии опухолей головного мозга. Рассматриваются вопросы навигационного планирования лазерно-хирургических вмешательств и интраоперационного навигационного сопровождения лазерной термодеструкции опухолей мозга. Приведены оригинальные авторские разработки лазерно-микрохирургических методов удаления внемозговых и внутримозговых опухолей.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лазерные технологии, нейронавигация.

Введение

Заболееваемость первичными доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга в индустриально развитых странах составляет 12,8–14,0 на 100 тыс. населения. Заболееваемость метастатическими (вторичными) раковыми опухолями головного мозга превышает заболееваемость первичными опухолями в 3–4 раза. Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, заболееваемость опухолями головного мозга постоянно растет. Современные методы диагностики - компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), одnofотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) - позволяют выявлять опухолевое поражение мозга на ранних стадиях его развития и определить комплекс лечебных мероприятий, обеспечивающих эффективность лечения, увеличение продолжительности и качества жизни. Хирургическое лечение опухолей головного мозга основано на использовании современных микрохирургических методов, нейронавигации, ультразвуковой и эндоскопической техники. Качественно новый уровень проведения операций при опухолях головного мозга обеспечивается применением лазерных технологий [1, 4, 6, 42, 46, 48, 53].

Материалы и методы

С применением лазерных технологий в Институте нейрохирургии имени акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины выполнено 645 операций удаления внутримозговых и внемозговых опухолей су-

пратенториальных и субтенториальных отделов головного мозга.

Лазерно-микрохирургические операции проводили с использованием углекислотного лазерного аппарата «Саяны МТ» (длина волны излучения 10,6 мкм), АИГ-неодимового лазерного аппарата «Радуга-1» (1,06 мкм), АИГ-гольмиевого лазера Coherent «Versa Pulse Select» (2,1 мкм) и полупроводниковых лазерных аппаратов «Ликахирург» (0,808 мкм) и «Ликахирург М» (1,47 мкм).

В настоящее время лазерно-микрохирургические операции при опухолях головного мозга проводятся с применением нейронавигационной системы StealthStation Treon Plus (Medtronic, США). Нейронавигация оснащена системой интраоперационного телемониторинга в режиме реального времени [18, 19, 21, 22].

Предоперационное обследование включало проведение КТ, МРТ, функциональной МРТ (фМРТ), МР-ангиографии, МР-трактографии, ОФЭКТ. Комплексная оценка его результатов позволяла установить диагноз опухолевого процесса, получить диагностическую информацию о локализации, размерах, особенностях направления роста опухоли, поражении смежных мозговых структур, степени выраженности опухолевой васкуляризации, основных источниках кровоснабжения опухоли, перифокальных реакциях; выявить наличие кистозного компонента, зон некротических изменений, очагов внутриопухолевого кровоизлияния. На основании результатов нейровизуализационных исследований планировали хирургическую тактику: выбор адекватно-

го хирургического доступа, оптимальный объем хирургического вмешательства, рациональное дифференцированное использование лазерных технических средств, применение лазерно-микрхирургических методов и способов лазерного удаления опухоли.

Результаты

Лазерные технологии применяли на наиболее ответственных этапах хирургического вмешательства при удалении опухолей, располагающихся или распространяющихся в функционально значимые зоны мозга или медианные структуры, т. е. при поражении так называемых «критических» зон мозга [7, 15, 27, 31, 35, 38]. Исследования показали, что инфракрасное излучение углекислотного лазера наиболее приемлемо для удаления опухолевой ткани с использованием метода лазерной вапоризации - зрительно контролируемого послойного испарения опухоли, что исключает негативный фактор тракционного механического воздействия на мозговые структуры. При удалении гиперваскуляризированных опухолей, паренхима которых содержит развитую сеть патологически измененных новообразованных опухолевых сосудов, целесообразно применение АИГ-неодимового лазера, излучение которого отличается более глубоким проникновением в ткань опухоли и более выраженными, по сравнению с излучением углекислотного лазера, коагулирующими свойствами. Инфракрасное излучение АИГ-гольмиевого лазера обеспечивает рассечение и удаление опухолевых тканей высокой степени плотности, вплоть до хрящеподобных и оссифицированных, что характерно для опухолей краниобазальной локализации.

В настоящее время при удалении опухолей функционально важных рече-двигательных зон мозга, а также опухолей, распространяющихся в жизненно важные срединные образования мозга мы используем полупроводниковый хирургический лазерный аппарат «Лика-хирург», инфракрасное излучение которого при высокой плотности мощности обеспечивает рассечение и вапоризацию опухолевой ткани, а при снижении мощности – эффект лазерной термодеструкции (проведено 214 операций). Принципиально новые возможности в обеспечении радикальности хирургического вмешательства открыл полупроводниковый лазерный аппарат «Лика-хирург М» (проведено 22 операции). Его инфракрасное излучение с длиной волны 1,47 мкм обеспечивает эффективную термодеструкцию зон опухолевой инфильтрации функционально и жизненно важных отделов мозга.

Нами разработаны и с высокой степенью эффективности применяются в клинической практике метод лазерной термодеструкции участков опухолевой ткани, распространяющихся в «критические» функционально значимые (главным образом, рече-двигательные зоны) и жизненно важные (медианные) отделы мозга; метод лазерной термодеструкции зон опухолевой инфильтрации стенок ложа удаленной опухоли; метод селективной лазерной термодеструкции гиперваскуляризированных опухолей, основанный на использовании контрастирующих агентов [24, 25, 28, 36, 40, 50].

Эффективным методом лазерно-хирургического разрушения опухоли является применение сочетанного одновременного и последовательного дифференцированного воздействия на опухолевую ткань лазерным излучением с различной длиной волны (например, использование излучения АИГ-неодимового и углекислотного лазеров) [51]. С целью оптимизации лазерно-хирургического удаления опухолей нами разработаны и применяются специальные нейрохирургические инструменты, обеспечивающие адекватные условия для проведения лазерно-хирургического вмешательства [9, 10, 11].

Важным условием применения высокоэнергетического лазерного излучения для удаления опухолей головного мозга является обеспечение тщательного гемостаза, что предупреждает риск возникновения в послеоперационном периоде внутримозговых гематом [23]. Излучение полупроводниковых лазерных аппаратов «Лика-хирург» (длина волны 0,808 мкм) и «Лика-хирург М» (1,47 мкм) обладает хорошими коагулирующими свойствами, что позволяет в процессе удаления опухоли коагулировать и «выключать» из кровотока собственную сосудистую сеть опухоли, состоящую из новообразованных патологически измененных сосудов [38]. Лазерный коагулирующий эффект воздействия на сосудистую систему опухоли оптимизирует процесс лазерной деструкции при удалении участков опухоли, поражающих функционально значимые рече-двигательные зоны мозга и жизненно важные медианные структуры. Лазерная деструкция опухолевой ткани одновременно сопровождается коагуляцией опухолевых сосудов, что снижает приток крови к удаляемым участкам опухоли, вызывает «сморщивание» и уменьшение объема последней, приводит к необратимым изменениям в структуре опухолевых клеток, вызывает их гибель, что увеличивает сроки послеоперационной ремиссии [3, 8, 39, 43, 44, 45, 49].

К инновационным технологиям относится разработанный нами метод лазерного удаления

опухолей функционально важных зон головного мозга в сопровождении мультимодальной нейронавигации в режиме реального времени, интраоперационное применение которого позволяет целенаправленно подвергать лазерно-термическому воздействию «живые» участки опухолевой ткани, выявляемые посредством интеграции и отражения на экране монитора навигационной станции изображений МРТ, КТ и ОФЭКТ исследований [2, 5, 13, 17, 41]. На дооперационном этапе проводили виртуальное трехмерное (3D) планирование вмешательства с определением зон лазерного облучения опухоли и топографии смежных структур «повышенного риска» [33, 34]. По результатам комплексного обследования, включающего проведение КТ, МРТ, фМРТ, МР-трактографии, МР-ангиографии и ОФЭКТ, планировали хирургический доступ с учетом топографии опухоли и ее взаимоотношений с мозговыми структурами, артериальными и венозными церебральными сосудами, уточняли траекторию лазерного воздействия на зону «интереса», оптимизировали методологию навигационного обеспечения всех этапов лазерного удаления опухоли [2, 14, 33]. Непосредственно в процессе операции данные виртуального 3D планирования сопоставлялись с изображением операционного поля в режиме реального времени.

Доза энергии лазерного облучения составляла 2500–5000 Дж. Степень радикальности лазерной операции определяли с помощью интраоперационной навигационной верификации объема удаленной опухолевой ткани в режиме реального времени в сопоставлении с изображениями опухоли по результатам мультимодальной интеграции данных дооперационных исследований. При гистологическом исследовании облученной опухолевой ткани был установлен отсроченный фотодеструктивный эффект. Необратимость лазерной термодеструкции и гибели облученных опухолевых тканей подтверждается результатами МРТ, КТ и ОФЭКТ, которые проводятся при диспансерном послеоперационном обследовании.

Лазерная деструкция опухоли исключает необходимость хирургической резекции и радиочастотной абляции фрагментов опухолевой ткани непосредственно в области функционально значимых и жизненно важных зон мозга, интраоперационная травматизация которых сопряжена с риском возникновения стойкого неврологического дефицита.

Обсуждение

Прогресс лазерной хирургии опухолей головного мозга взаимосвязан с совершенствованием

и созданием новых лазерных технологий, применение которых позволило изменить существующие представления о тактике хирургического лечения опухолей головного мозга, разработать миниинвазивные методы удаления опухолей, повысить степень радикальности хирургического вмешательства, снизить его травматичность, обеспечить условия для анатомической и функциональной сохранности смежных мозговых структур, рядом расположенных магистральных артериальных сосудов и крупных венозных коллекторов. Лазерно-хирургические методы удаления опухолей головного мозга отличаются высокой точностью хирургических манипуляций вне зависимости от глубины хирургического доступа, бесконтактным характером лазерного воздействия на опухоль и окружающие анатомические образования, что исключает фактор инструментального механического травматического повреждения мозговой ткани, кровеносных сосудов и черепных нервов. Лазерный луч, в отличие от традиционных хирургических инструментов, дает возможность удалять опухоль под постоянным зрительным контролем. При оптимальных длине волны, плотности мощности и параметрах фокусировки лазерный луч является уникальным инструментом для рассечения, вапоризации, коагуляции, деваскуляризации и термодеструкции опухолевой ткани [6, 20, 37, 52]. Высокоинтенсивное лазерное излучение обладает бактерицидным эффектом и предотвращает развитие местных раневых воспалительных осложнений.

Внедрение в клиническую практику новых хирургических лазерных аппаратов обеспечивает условия для разработки эффективных методов лазерного удаления опухолей головного мозга [26, 29, 30, 32]. К инновационным технологиям хирургического лечения опухолей головного мозга относится разработанный нами принципиально новый прогрессивный метод удаления опухолей функционально значимых зон и жизненно важных отделов головного мозга, основанный на проведении контролируемой лазерной термодеструкции опухоли в сопровождении мультимодальной навигации [12, 14, 15, 17, 19]. При мультимодальной навигации с использованием данных МРТ и КТ осуществляется пространственное моделирование и определение анатомо-топографического соотношения опухоли и окружающих мозговых структур, магистральных артерий, венозных коллекторов, желудочковой системы мозга. С помощью программного обеспечения навигационной станции проводятся построение объемного топографического рельефа поверхности полушарий большого мозга, мозго-

вых извилин и борозд, стереотаксические расчеты траектории и границ оптимального транскортального хирургического доступа к опухоли, контурирование и сегментация опухоли, выбор объекта для лазерного облучения.

Вопрос о резектабельности опухоли решается на этапе дооперационного 3D навигационного планирования этапов хирургического вмешательства. При нейронавигационном планировании операции, определении «мишени» для лазерного облучения и оптимизации траектории лазерного воздействия данные КТ, МРТ в T1 и T2-режимах, фМРТ, МР-трактографии, МР-ангиографии, ОФЭКТ совмещаются и выводятся на экран монитора станции в виде комбинированного изображения в различных сочетаниях с целью выявления гиперваскуляризированных и «живых» участков опухоли, зон функциональной активности мозга, топографии расположения кортиспинальных трактов, магистральных сосудов и источников кровоснабжения опухоли [12, 13, 16, 22]. Определение пространственных взаимоотношений опухоли с прилежащими участками коры и подкорковыми проводящими путями позволяет в зависимости от локализации и направления роста опухоли проводить лазерное термическое разрушение опухоли вдоль проекционных волокон. При удалении субкортикальных опухолей, распространяющихся в функционально важные зоны, является обоснованным сохранение интактными трактов, происходящих из покрывающих опухоль участков коры.

При хирургическом удалении опухоли методом лазерной термодеструкции под контролем нейронавигации проводится целенаправленное лазерное воздействие на «живые» участки опухолевой ткани, распространяющиеся в критические (функционально значимые) рече-двигательные зоны и жизненно важные медианные структуры полушарий большого мозга, выполняется селективная (основанная на использовании контрастирующих агентов) лазерная термодеструкция гиперваскуляризированных опухолей, зон опухолевой инфильтрации стенок ложа удаленной опухоли. Направляя расфокусированный луч лазера на

новообразованные опухолевые сосуды (простые по морфологической структуре, отличающиеся повышенной «хрупкостью» и часто представляющих собой заполненные кровью межклеточные внутриопухолевые каналы), представляется возможным коагулировать и деваскуляризовать опухолевую ткань с последующей ее лазерной термодеструкцией.

Применение лазерной термодеструкции зон активного опухолевого роста повышает радикальность операции при одновременном снижении риска травматизации смежных мозговых структур. Возможность нейронавигационного выбора цели лазерного облучения с дозированным воздействием позволяет осуществить точное и контролируемое объемное разрушение резидуальных участков опухолевой ткани, распространяющихся в функционально важные зоны и медианные структуры, в условиях непрерывного обзора границ зоны облучения с помощью системы телемониторинга. Планируемый с применением 3D мультимодальной навигации объем лазерно-хирургического разрушения опухоли подвергается окончательной коррекции интраоперационно, путем сопоставления данных виртуальных мультимодальных пространственных изображений и объективной телеинформации из зоны лазерного воздействия, непрерывно получаемой в режиме реального времени. Система телемониторинга позволяет проводить детальный анализ всех этапов операции.

Выводы

Разработанные инновационные методы удаления опухолей головного мозга, основанные на применении интеграционных лазерных и навигационных технологий, позволяют повысить радикальность и снизить травматичность нейрохирургических операций. Применение современных лазерных и навигационных технологий при лечении опухолей полушарий большого мозга позволяет сохранить функционально значимые и жизненно важные структуры мозга, предупреждает развитие неврологических нарушений и обеспечивает высокие показатели качества жизни оперированных больных [5, 6, 16, 17, 19].

Литература

1. Зозуля Ю.А. Лазерная нейрохирургия / Ю.А.Зозуля, С.А.Ромоданов, В.Д.Розуменко.– Киев: Здоров'я, 1982.– 168 с.
2. Макеєв С.С. Можливості поєднаного застосування результатів ОФЕКТ та МРТ досліджень при видаленні пухлин головного мозку за допомогою нейронавігації / С.С.Макеєв, В.Д.Розуменко, О.Ю.Чувашова, А.В.Розуменко //Український радіологічний журнал.- 2010.– Т.ХVIII.- Вип.3.– С.307-311.
3. Носов А.Т. Морфофункціональні зміни мозку при дії випромінювання високоенергетичних вуглекислотного, неодимового-АІГ та гольмієвого лазерів / А.Т.Носов, В.Д.Розуменко, В.М.Семенова, І.О.Медяник // Бюлетень Української асоціації нейрохірургів.– 1998.– №5.– С.136-137.
4. Розуменко В.Д. Значение и роль применения прогрессивных технологий в хирургии опухолей головного мозга // Український нейрохірургічний журнал.– 2010.– №3.– С.51.

5. Розуменко В.Д. Лазерная термодеструкция опухолей головного мозга с применением мультимодальной нейронавигации // Фотобіологія та фотомедицина.– 2011.- №1.– С.14-19.
6. Розуменко В.Д. Лазерная хирургия опухолей головного мозга // Фотобіологія та фотомедицина.– 2010.- №3,4.– С.16-22.
7. Розуменко В.Д. Лазерные технологии в хирургии опухолей функционально важных двигательных зон полушарий большого мозга / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко // Материалы XXXI Международной научно–практической конференции «Применение лазеров в биологии и медицине» (20–23 мая 2009 г.).– Харьков, 2009.– С.70–71.
8. Розуменко В.Д. Морфологическое обоснование применения метода лазерной термодеструкции в нейроонкологии / В.Д.Розуменко, В.М.Семенова, А.Т.Носов и др. // Український нейрохірургічний журнал.– 2003.– №2.– С.27-32.
9. Розуменко В.Д. Нейрохірургічний шпатель / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун, О.А.Яворський.- Деклараційний патент на корисну модель №51351.– 2010.
10. Розуменко В.Д. Нейрохірургічний шпатель для лазерної хірургії / В.Д.Розуменко, А.П.Хорошун, А.В.Розуменко.- Деклараційний патент на корисну модель №55393.– 2010.
11. Розуменко В.Д. Пристрій для розтину тканин / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун, І.С.Бобрик.- Деклараційний патент на корисну модель №49395.– 2010.
12. Розуменко В.Д. Применение прогрессивных навигационных и лазерных технологий при удалении опухолей функционально важных зон головного мозга / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко // Материалы XXXII Международной научно–практической конференции «Применение лазеров в биологии и медицине» (7–10 октября 2009 г.).– Харьков, 2009.– С.94-95.
13. Розуменко В.Д. Применение мультимодальных томографических изображений для оптимизации лазерной термодеструкции опухолей головного мозга / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко // Материалы XXXIV Международной научно–практической конференции «Применение лазеров в биологии и медицине» (6–9 октября 2010 г.).– Харьков, 2010.– С.40–41.
14. Розуменко В.Д. Применение данных магниторезонансной трактографии в нейронавигационном сопровождении хирургических вмешательств при опухолях полушарий большого мозга / В.Д.Розуменко, О.Ю.Чувашова, В.И.Рудица, А.В. Розуменко // Український нейрохірургічний журнал.- 2011.- №2.– С.65-69.
15. Розуменко В.Д. Применение лазерных технологий при хирургическом лечении внутримозговых опухолей с медианным распространением / В.Д.Розуменко, М.Н.Шевелев, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун // Материалы XXXI Международной научно–практической конференции «Применение лазеров в биологии и медицине» (20–23 мая 2009 г.).– Харьков, 2009.– С.70–71.
16. Розуменко В.Д. Применение мультимодальной нейронавигации в хирургии опухолей головного мозга / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко // Український нейрохірургічний журнал.- 2010.- №4.– С.51-57.
17. Розуменко В.Д. Применение мультимодальных томографических изображений для оптимизации лазерной термодеструкции глиом функционально важных отделов головного мозга / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко // Поленовские чтения. Материалы X юбилейной научно–практической конференции (19-22 апреля 2011 г.).– Санкт-Петербург.– 2011.– С.333.
18. Розуменко В.Д. Применение навигационных технологий в хирургии опухолей полушарий большого мозга // Український нейрохірургічний журнал.– 2010.– №3.– С.51.
19. Розуменко В.Д. Применение прогрессивных навигационных и лазерных технологий при удалении опухолей функционально важных зон головного мозга / В.Д. Розуменко, А.В.Розуменко // Материалы XXXII Международной научно–практической конференции «Применение лазеров в биологии и медицине» (7–10 октября 2009 г.).– Харьков, 2009.– С.94-95.
20. Розуменко В.Д. Применение современных лазерных технологий в хирургии глиальных опухолей головного мозга / В.Д.Розуменко, В.В.Холин, В.В.Таранов // Фотобіологія та фотомедицина.– 2007.- №1,2.– С.14-21.
21. Розуменко В.Д. Прогрессивные технологии в хирургии опухолей головного мозга // Онкологія.– 2012.– Т.14, №2.– С.97–100.
22. Розуменко В.Д. Система хірургічної нейронавігації.- Патент на корисну модель №43428.– 2009.
23. Розуменко В.Д. Спосіб гемостазу при видаленні пухлин головного мозку / В.Д.Розуменко, М.М.Шевельов, К.М.Герасенко та ін.- Патент на корисну модель №40966.– 2009.
24. Розуменко В.Д. Спосіб диференційованої лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку / В.Д.Розуменко, О.В.Хоменко, С.В.Тяглий та ін.- Деклараційний патент на винахід №43757А.– 2001.
25. Розуменко В.Д. Спосіб імпульсної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку / В.Д.Розуменко, В.В.Таранов, О.В.Хоменко.- Деклараційний патент на винахід №39052А.– 2001.
26. Розуменко В. Д. Спосіб лазерного видалення внутрішньомозкових пухлин головного мозку за Розуменком В.Д.- Патент на корисну модель №79276.– 2013.
27. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-мікрохірургічного видалення внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку з медіанним поширенням / В.Д.Розуменко, М.М.Шевельов, В.М.Ключка, А.П.Хорошун.- Патент на корисну модель №36759.– 2008.
28. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-мікрохірургічного видалення внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку / Розуменко В.Д., О.В.Хоменко, О.Отман.- Деклараційний патент на винахід №59008А.– 2003.
29. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-мікрохірургічного видалення внутрішньомозкових пухлин півкуль головного мозку / Розуменко В.Д., Шевельов М.М., Хорошун А.П., Розуменко А.В.- Патент на корисну модель №64006.– 2011.
30. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-мікрохірургічного видалення внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку / В.Д.Розуменко, О.В.Хоменко, О.Отман.- Деклараційний патент на винахід №59022А.– 2003.

31. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-хірургічного видалення олігоастроцитом півкуль великого мозку з медіанним поширенням / В.Д.Розуменко, В.М.Ключка, М.М.Шевельов та ін.- Патент на корисну модель №35391.- 2008.
32. Розуменко В.Д. Спосіб лазерно-хірургічного видалення гліом півкуль великого мозку / В.Д.Розуменко, С.С.Мосійчук, А.П.Хорошун та ін.- Патент на корисну модель №38734.- 2009.
33. Розуменко В.Д. Спосіб навігаційного планування хірургічного доступу при пухлинах головного мозку / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун.- Патент на корисну модель №88642.- 2014.
34. Розуменко В.Д. Спосіб оптимізації хірургічного лікування хворих з пухлинами головного мозку з використанням віртуальної тривимірної комп'ютерної моделі операційного поля за В.Д.Розуменко / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун.- Патент на корисну модель №58942.- 2011.
35. Розуменко В.Д. Спосіб оптимізації тактики хірургічного лікування хворих з пухлинами функціонально важливих зон головного мозку / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун.- Патент на корисну модель №79277.- 2013.
36. Розуменко В.Д. Спосіб селективної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку / В.Д.Розуменко, В.Л.Сігал, О.В.Хоменко.- Деклараційний патент на винахід №39053.- 2001.
37. Розуменко В.Д. Спосіб хірургічного доступу до пухлин хізмально-селярної ділянки / В.Д.Розуменко, А.В.Розуменко, А.П.Хорошун.- Патент на корисну модель №42626.- 2009.
38. Розуменко В.Д. Термодеструкция медианно распространяющихся глиом с применением полупроводникового лазера «Лика-хирург» / В.Д.Розуменко, М.Н.Шевелев // VII Поленовские чтения. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции.- Санкт-Петербург, 2008.- С.290.
39. Розуменко В.Д. Технология метода лазерной термодеструкции внутримозговых опухолей / В.Д.Розуменко, В.М.Семенова, А.Т.Носов и др. // Український нейрохірургічний журнал.- 2001.- №2.- С.38.
40. Сігал В.Л. Механизм разрушения опухолевой ткани при локальной гипертермии / В.Л.Сігал, В.Н.Бидненко // Вестник новых медицинских технологий.- 2000.- №4.- С.105-106.
41. Чувашова О.Ю. Эффективность передоперационного фМРТ-визначення зони рухової активації кори півкуль великого мозку у попередженні рухових порушень при хірургії внутрішньомозкових пухлин / О.Ю.Чувашова, В.Д.Розуменко // Український нейрохірургічний журнал.- 2009.- №4.- С.69-73.
42. Ascher P.W. Der CO2 laser in der Neurochirurgie.- Munich: Molden, 1977.- 83 s.
43. Earle K.M. Central nervous system effects of laser radiation / K.M.Earle, S.Carpenter, U.Roessmann et al. // Ref. Proc.- 1965.- Vol.24.- P.129-142.
44. Fox J.L. Effects of laser radiation on intracranial structures / J.L.Fox, J.R.Hayes, M.N.Stein, R.C.Green // Proc. 3rd Int. Congr. Neurol. Surg.- Amsterdam: Experta Med., 1966.- P.552-554.
45. Gamache F.W. The histopathological effect of the CO2 versus the KTP laser on the brain and spinal cord: a canine model / F.W.Gamache, S.Morgello // Neurosurgery.- 1993.- Vol.32.- P.100-104.
46. Jain K.K. Handbook of laser neurosurgery.- Springfield: C.C.Thomas, 1983.- 147 p.
47. Krishnamurthy S. Lasers in neurosurgery / S.Krishnamurthy, S.K.Powers // Lasers in Surg. and Med.- 1994.- Vol.15.- P.126-167.
48. Robertson J.H. Carbon dioxide laser in neurosurgery // Neurosurgery.- 1982.- Vol.10.- P.780.
49. Rossomoff H.L. Effect of laser on brain and neoplasm / H.L.Rossomoff, F.Carroll // Surg. Forum.- 1965.- Vol.16.- P.431-433.
50. Rozumenko V.D. Laser thermodestruction of the large brain hemispheres malignant gliomas / V.D.Rozumenko, O.V.Khomenko, S.S.Mosiychuk // Fourth Black Sea Neurosurgical congress (11-14 June, 2003).- Chisinau. Republic of Moldova.- P.82-83.
51. Rozumenko V.D. Microsurgery of cerebral glioma with application CO2 and Nd-YAG laser / V.D.Rozumenko, O.V.Khomenko, O.Othman, S.S.Mosiychuk // Fourth Black Sea Neurosurgical congress (11-14 June, 2003).- Chisinau. Republic of Moldova.- P.91-92.
52. Rozumenko V.D. Intraoperation selective thermodestruction of supratentorial glial brain tumors with median distribution / V.D.Rozumenko, O.V.Khomenko, O.Othman, S.S.Mosiychuk // Fourth Black Sea Neurosurgical congress (11-14 June, 2003).- Chisinau. Republic of Moldova.- P.81-82.
53. Saunders M.L. The use of the laser in neurological surgery / M.L.Saunders, H.F.Young, D.P.Becker et al. // Surg. Neurol.- 1980.- Vol.14.- P.1-10.

ПРОГРЕСИВНІ ЛАЗЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ В СУЧАСНІЙ НЕЙРООНКОЛОГІЇ

Розуменко В.Д.

Інститут нейрохірургії імені акад. А.П.Ромоданова НАМН України

Тел./факс: +38-044-4839219, e-mail: rozumenko.neuro@gmail.com

У статті наведені результати застосування прогресивних лазерних технологій в хірургії пухлин головного мозку. Розглядаються питання навігаційного планування лазерно-хірургічних втручань та інтраопераційного навігаційного супроводу лазерної термодеструкції пухлин мозку. Наведено оригінальні авторські розробки лазерно-мікрохірургічних методів видалення позамозкових і внутрішньомозкових пухлин.

Ключові слова: *пухлини головного мозку, лазерні технології, нейронавігація.*

PROGRESSIVE LASER TECHNOLOGIES IN MODERN NEUROONCOLOGY

Rozumenko V.D.

The A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery NAMS Ukraine

Tel./fax: +38-044-4839219, e-mail: rozumenko.neuro@gmail.com

The article describes the experience of simultaneous application of progressive laser and neuronavigation technologies in surgical treatment of brain tumors. The aspects of preoperative surgical planning and intraoperative neuronavigation control of the laser thermodestruction technique are considered. The authors give the original techniques of laser-microsurgical removal of extracerebral and intracerebral tumors.

Key words: *brain tumors, laser technology, neuronavigation*

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

Чернокур А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗО Украины, кафедра оториноларингологии,
ул. Дзержинского, 9, г. Днепропетровск, 49044 Украина
Тел.: +38(067)264-64-87, e-mail: onkolog@rambler.ru

В статье отражены современные тенденции в лечении заболеваний гортани, сопровождающихся стенозом и нарушением фонаторной функции - папилломатоза гортани и двухстороннего пареза возвратного нерва гортани. Показано, что использование лазерного излучения в хирургическом лечении данных патологий обеспечивает хороший функциональный результат.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, стеноз гортани, лазерная хирургия.

Актуальность проблемы папилломатоза гортани обусловлена частым рецидивированием папиллом, их бурным ростом папиллом и склонностью к малигнизации [2, 4, 6]. В настоящее время известно более 50 различных методик лечения папилломатоза гортани, однако радикальный этиопатогенетический метод пока не найден. Лечебная практика основывается на различных сочетаниях трех основных направлений: совершенствование хирургических методов, поиск новых медикаментозных препаратов (противовирусных, иммуностропных и др.) и разработка методик вакцинации [1].

Современная эндоларингеальная микрохирургия, в основе которой лежит использование функционально-щадящих методов хирургического лечения с применением высокотехнологичного медицинского оборудования, позволяет оптимизировать лечение заболеваний гортани, сопровождающихся стенозом и нарушением фонаторной (голосовой) функции. Указанные нарушения функций наиболее часто встречаются при папилломатозе гортани и при паралитических стенозах гортани.

Актуальность хирургического лечения двухстороннего пареза возвратного нерва гортани обусловлена тем, что значительная часть больных с этой патологией - лица речевого професий, и для них функциональный результат операции определяет качество дальнейшей жизни, профессиональную пригодность.

Хорошие функциональные результаты дает хирургическое лечение данных патологий с использованием высокоэнергетического лазерного

излучения. Считается, что лазерная хирургия обеспечивает стерильность воздействия, отсутствие кровотечения, умеренный отек тканей, быстрое заживление, отсутствие рубца или минимальную его выраженность. Использование хирургического лазера в комбинации с интерфероном альфа-2б на современном этапе становится «золотым стандартом» лечения папилломатоза гортани [3, 5].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с папилломатозом гортани и с двухсторонним парезом возвратного нерва гортани.

Материалы и методы

В основную группу были включены 15 больных с рецидивирующим папилломатозом гортани в возрасте от 18 до 45 лет, находившиеся под наблюдением в отделении отоларингологии в 2009-2013 гг. Длительность заболевания составляла от 1 года до 15 лет. У всех пациентов ранее проводилось эндоларингеальное механическое удаление папиллом (от 2 до 7 раз).

Основной жалобой у всех больных этой группы при поступлении было нарушение голоса, в том числе у 5 пациентов (33,3%) - в сочетании с одышкой разной степени выраженности. При видеоларингоскопии выявлена следующая локализация папиллом в гортани – складковый отдел – 8 больных, складковый и надскладковый отделы – 6 человек (рис. 1). У одного пациента папилломы поражали все отделы гортани (рис. 2).

Контрольную группу составили 13 пациентов, которым была проведена микроларингоскопия с механическим удалением папиллом гортани.

Локализация патологического процесса у больных этой группы была такой: складковый отдел гортани – 10 пациентов, складковый и надскладковый отделы – 3 пациента.

Всем больным основной группы были проведены микроларингоскопия и контактная вапоризация папиллом гортани излучением полупроводникового лазера «Лика-хирург» с длиной волны 980 нм и диаметром световода 600 мкм. (рис. 3).

Вапоризация папиллом проводилась в непрерывном режиме генерации, продолжительность воздействия на участок папилломы была от 5 до 15 секунд, мощность излучения использовалась от 6 до 10 Вт, в зависимости от объема папилломы. С целью профилактики рецидива папиллом проводилась обработка ложа папиллом на глубину до 1 мм.

на удовлетворительная голосовая функция.

В контрольной группе находилось 13 пациентов, которым ранее было проведена микроларингоскопия с механическим удалением папиллом гортани. Локализация патологического процесса у больных этой группы: складковый отдел гортани – 10 пациентов, складковый и надскладковый отделы – 3 пациента.

В послеоперационном периоде больным обеих групп проводились эндоларингеальные ингаляции с противоотечной смесью, фонопедические упражнения. С противорецидивной целью назначались индукторы интерферона (лаферон, эберон, иммуномакс). Декануляция пациентам основной группы проводилась на вторые сутки после операции, трахеостома во всех случаях закрывалась самостоятельно.

Таблица 1

Группа	Частота рецидивов в послеоперационном периоде, %		
	До года	1-3 года	Больше 3 лет
Основная	-	6,7	20,0
Контрольная	15,4	26,7	26,7

Таблица 2

Группа	Оценка фонаторной функции, %		
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Основная	80,0	20,0	-
Контрольная	69,2	30,8	-

В трех случаях, в связи с массивным ростом папиллом, больным предварительно выполнялась трахеотомия. Осложнений после проведения хирургического лечения не было в обеих группах.

После проведенного лечения папилломатоза гортани у всех больных достигнуты положительные результаты (рис. 4): восстановлено дыхание через естественные дыхательные пути, сохране-

Результаты лечения больных с ПГ представлены в таблице 1.

Состояние фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде представлено в таблице 2.

Рецидив папиллом гортани у больных основной группы был выявлен в одном случае через 2 года после проведенного лечения (6,7%).



Рис. 1. Складочно-надскладочная локализация папиллом



Рис. 2. Поражение папилломами всех отделов гортани.

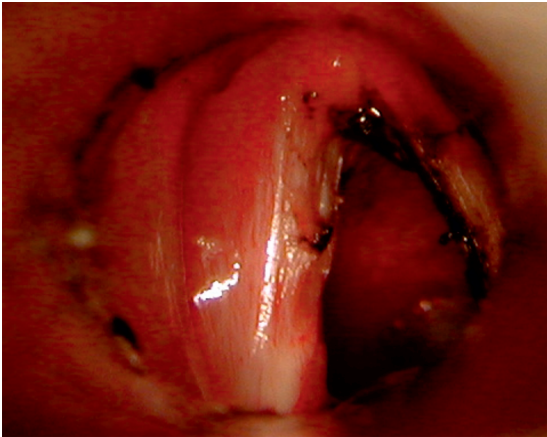


Рис. 3 Лазерная вапоризация папиллом

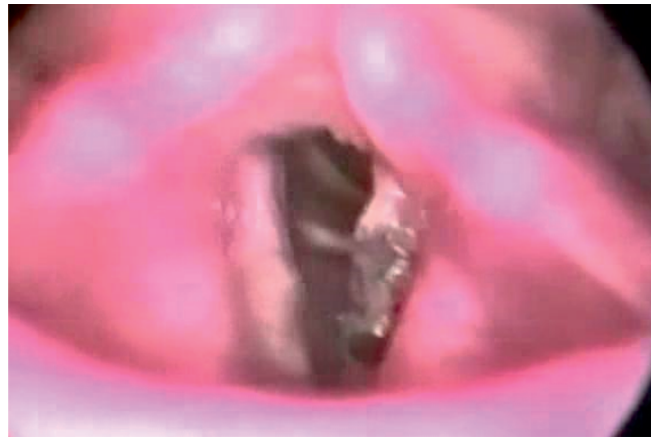


Рис. 3 Лазерная вапоризация папиллом

В контрольной группе отмечались 2 рецидива заболевания в течение первого года после оперативного вмешательства (15,4%) и у 4 больных - в течение 2-х лет после операции (26,7%).

Также за этот период находилось под наблюдением 13 больных (женщины в возрасте от 42 до 65 лет) с двухсторонним парезом возвратного нерва гортани после струмэктомии по поводу опухоли щитовидной железы. Длительность заболевания составляла от 1 года до 5 лет. Разделительная функция глотки была сохранена у всех больных. У 4 больных фоновым заболеванием была артериальная гипертензия, у 3 – сахарный диабет. 7 больных были канюленосителями. Заместительная терапия (доза L-тироксина) перед оперативным лечением была адекватна у всех пациенток.

При видеоларингоскопии у всех пациенток было диагностировано срединное положение голосовых складок, размер голосовой щели не превышал 2-4 мм (рис. 5).

Всем больным была выполнена лазерная вапоризация одной голосовой складки при выходной

мощности лазерного излучения аппарата «Ликахирург» в непрерывном режиме в диапазоне от 12 до 14 Вт. Удаление складки выполнялось на всём её протяжении, кроме участка 1-2 мм в области передней комиссуры, до мышечного слоя. Карбонизированные участки складки удалялись при помощи микроинструментария. Также удалялся голосовой отросток черпаловидного хряща (рис. 6). Оперативное лечение проводилось под общим обезболиванием с аппаратной вентиляцией через трахеостому у канюленосителей и с применением оротрахеальной интубации у остальных пациенток.

В послеоперационном периоде все больные были деканюлированы и получали курс эндоларингеальных противовоспалительных ингаляций. В трех случаях у канюленосителей трахеостома закрывалась самостоятельно, у остальных пациенток проводилось пластическое закрытие трахеостомы.

После стихания послеоперационных воспалительных явлений в гортани больные проходили курс фонетических упражнений.



Рис. 5. Срединное положение голосовых складок (до операции)

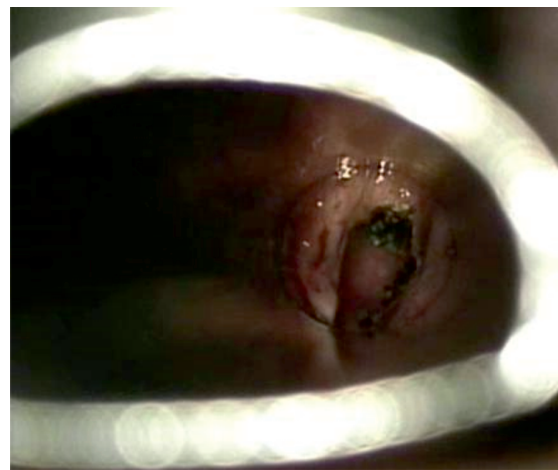


Рис. 6. Вид гортани после вапоризации складки

Таблиця 3

Группа	Показатель		
	Пиковая скорость вдоха (PIF), л\с	ФорсМакс выд./НадлМах выд., %	Индекс Тиффно
Основная	2,2	81,69±2,57	76,8 ± 1,5
Контрольная	2,0	79,27±1,83	75,4 ± 1,9

Таблиця 4

Группа	Оценка фонаторной функции, %		
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Основная	76,9	23,1	-
Контрольная	60,0	40,0	-

Для оценки состояния дыхательной функции в послеоперационном периоде больным проводилась спирометрия.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

Состояние фонаторной функции у больных в послеоперационном периоде представлено в таблице 4.

Показатели спирометрии в послеоперационном периоде свидетельствуют о восстановлении компенсированного дыхания в обеих группах наблюдения.

Восстановление хорошей фонаторной функции было выше на 16,9% в основной группе наблюдения.

Выводы

1. Микроларингоскопия с лазерной вапоризацией папиллом является оптимальным способом хирургического лечения рецидивирующего папилломатоза гортани и позволяет сократить частоту рецидивов в течение первого года после операции на 15,4% по сравнению с контрольной группой.

2. Использование полупроводникового лазера у больных с двухсторонним парезом гортани позволяет более эффективно восстановить компенсированное дыхание через естественные дыхательные пути по сравнению с контрольной группой пациентов.

3. Применение лазера в фонохирургии позволяет сохранить хорошую голосовую функцию у 76,9% пациентов.

Литература

1. Барышев В.В. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть II. Лечение / В.В.Барышев, В.Г.Андреев, В.В.Попучиев, С.В.Ежов // Сибирский онкологический журнал.- 2010.- №1.- С.68-72.
2. Иванченко Г.Ф. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани / Г.Ф.Иванченко, Ф.С.Каримова // Вестник оториноларингологии.- 2000.- №1.- С.44-49.
3. Карпищенко С.А., Гурьева И.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении респираторного папилломатоза / С.А.Карпищенко, И.А.Гурьева // Вестник оториноларингологии.- 2008.- №4.- С.62-67.
4. Новрузов Г.Д. Клиника, диагностика и лечение папилломатоза ЛОР-органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1989.- 14 с.
5. Lawson W. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases / W.Lawson, M.R.Kaufman, H.F.Biller // Laryngoscope.- 2003.- Vol.113, №9.- P.1548-1556.
6. Yasumatsu R. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract / R.Yasumatsu, T.Nakashima, Y.Kuratomi et al. // Cancer.- 2002.- Vol.94, №1.- P.152-158.

**ЗАСТОСУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВОГО ЛАЗЕРА
В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРТАНІ**

Чорнокур О.А.

ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, кафедра оториноларингології,
вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044 Україна
Тел.: +38(067)264-64-87, e-mail: onkolog@rambler.ru

У статті відображені сучасні тенденції в лікуванні захворювань гортані, що супроводжуються стенозом і порушенням фонаторної функції - папілломатозу гортані і двостороннього парезу зворотнього нерва гортані. Показано, що використання лазерного випромінювання при лікуванні цих патологій забезпечує добрий функціональний результат.

Ключові слова: папіломатоз гортані, стеноз гортані, лазерна хірургія.

**USING OF A SEMICONDUCTOR LASER FOR SURGICAL TREATMENT
OF THE LARYNGEAL PATHOLOGY**

Chernokur A.A.

SE Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Department of Otorhinolaryngology,
Str. Dzerzhinsky, 9, Dnepropetrovsk, 49044 Ukraine
Tel.: +38(067)264-64-87, e-mail: onkolog@rambler.ru

The article reflects the current trends in the treatment of diseases of the larynx, accompanied by stenosis and impaired fonatory functions, such as laryngeal papillomatosis and double-sided paresis of the recurrent nerve of larynx. Using of the laser radiation in treatment this pathology provides a good functional outcome.

Keywords: laryngeal papillomatosis, laryngeal stenosis, laser surgery.

МАГНИТНО-ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АЛГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В КЛИНИКЕ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Чуев Ю.Ф.

Харьковская медицинская академия последипломного образования (ХМАПО),
кафедра наркологии,
ул. Черноморская, 5, г. Харьков, 61036 Украина,
тел./факс: +38(0572)52-61-77

Изучена клиническая эффективность магнитно-лазерной терапии в комплексном лечении болевых расстройств в клинике опиоидной зависимости. В исследовании принимало участие 58 пациентов: 36 в основной и 22 - в контрольной группах. Результаты исследования показали, что магнитно-лазерная терапия оказывает выраженное купирующее действие на болевые нарушения в структуре синдрома отмены, превосходящее традиционные методы, используемые в наркологии. Наиболее выраженное влияние магнитно-лазерная терапия оказывает в первые 4 дня лечения синдрома отмены. Рекомендованы апробированные схемы терапии.

Ключевые слова: магнитно-лазерная терапия, болевые расстройства, синдром отмены опиоидов, опиоидная зависимость

Введение

В клинике состояния отмены при опиоидной зависимости одним из ведущих синдромов, определяющих гамму психических и поведенческих нарушений при данном заболевании, являются тяжелые, доходящие до уровня генерализованности болевые расстройства. Болевой симптомокомплекс - один из ключевых, диагностически значимых признаков, а болевые явления относятся к категории наиболее тяжело переживаемых пациентами расстройств. Страх перед предстоящей болью, «ломкой» настолько велик, а желание ввести наркотик для физических страданий настолько доминирует в поведении, что является ведущей психоэмоциональной мотивацией, достаточно часто не позволяющей больным удержаться в лечебной программе. Болевой синдром в структуре опиоидной зависимости по своей сути является реанимационным аспектом неотложной наркологии.

Несомненно, что данное состояние сопровождается и достаточно выраженными психопатологическими расстройствами: больные беспокійны, неусидчивы, настроение имеет выраженный дисфорический или тревожный оттенок. Влечение к наркотику осознано и, как правило, больным не скрывается. Болевые ощущения являются в процессе развития синдрома отмены

опиоидов через 12-18 часов с момента последней инъекции наркотика, достигают максимальной выраженности на 2-3-и сутки и сохраняются в течение 8-10 дней. При массивном и длительном употреблении пациентом дериватов опия болевая симптоматика может наблюдаться и дольше, отличаясь большей интенсивностью [6].

Феномен боли при опиоидном абстинентном синдроме до сих пор вызывает множество споров среди исследователей. Механизм развития боли сложен, в нем задействованы ретикулярная и лимбическая системы, эндогенная опиоидная нейромедиация головного и спинного мозга; через все эти звенья реализуются эмоциональные, поведенческие и другие эффекты болевого синдрома. Кроме того, в развитии болевого синдрома принимают участие норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая системы. Существование нескольких типов опиоидных рецепторов объясняет различие в действии обезболивающих средств, наркотиков, психоактивных веществ [1].

В генезе боли большое значение имеют и неопиоидные пути. Считается, что при хроническом болевом синдроме в большей степени задействованы именно они. При усилении синтеза простагландинов (которые являются не только

медиаторами воспаления) повышается порог чувствительности нервных окончаний; тем самым снижается порог реакции на раздражитель. Это приводит к еще большей чувствительности нервных окончаний к действию гистамина, серотонина, брадикинина и др. [10].

В настоящее время для купирования болевых расстройств при опиоидном состоянии отмены применяется достаточно широкий спектр лекарственных препаратов, которые можно разделить на 3 большие группы: 1) антагонисты-агонисты опиатных рецепторов (бупренорфин, морадол, трамал, трамадол); 2) ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (анальгин, кеторолак, кетонал, баралгин и пр.); 3) антагонисты опиатных рецепторов (налуксон, налорфин). Существуют и другие классы веществ, обладающих обезболивающим действием, - например, нейропептиды, холинолитики, некоторые нейролептики (тиапридал).

Применение наркотических (опиоидных) средств при лечении опиоидного состояния отмены сопряжено с определенными трудностями. У больных опиоидной зависимостью довольно быстро растет толерантность к ним, падает их анальгетическая активность, развивается лекарственная зависимость. У соматически ослабленных и отягощенных пациентов возможно развитие осложнений в виде общей депривации центральной нервной системы с угнетением дыхания. Поэтому поиск альтернативных средств, обладающих подобным анальгетическим эффектом, в наркологической практике весьма актуален [3, 4, 5, 11].

В последние годы в медицине используются лечебные противоболевые свойства магнитного поля; накоплены научные факты, свидетельствующие о его высокой терапевтической эффективности. Воздействуя на различные уровни функциональных систем организма, магнитное поле повышает активность ряда ферментов, изменяет скорость кровотока и коллоидно-осмотическое давление в капиллярах, электропроводность тканей, и снижает потребность их в кислороде. Полагают, что нарушенный баланс обмена веществ, вызывающий боль, отек и приводящий к изменениям кислотности среды и недостатку кислорода в тканях, восстанавливается под воздействием магнитного поля [2].

Важной составляющей современных терапевтических программ купирования неотложных состояний в клинике опиоидной зависимости стали методы лазерной терапии. Известно, что одним из основных ее эффектов также является

противоболевой эффект. Исследованиями установлено, что воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) хорошо сочетается в так называемых тандемных эфферентных терапевтических мероприятиях с методами магнитной терапии, а также потенцирует действие препаратов транквилизирующего, антиконвульсивного, анальгезирующего и ноотропного действия, позволяя минимизировать их лечебные дозировки [8, 9, 10]. Терапевтический комплекс, сочетающий лечебные эффекты магнитного поля и НИЛИ, получил в медицинской практике название метода магнитно-лазерной терапии (МЛТ) [4, 5]. Считается, что при этом немедикаментозном методе лечения колебания магнитного поля способствуют притоку и оттоку крови в тканях, активизируя микроциркуляцию, и дополняются одновременным лечебным действием лазерного излучения.

Современные стандарты оказания наркологической помощи больным опиоидной зависимостью все чаще включают комплексные методы терапии с использованием лазерных технологий для безотлагательного интенсивного устранения абстинентных расстройств интоксикационного генеза и купирования клинических проявлений болевой составляющей состояния отмены.

Инновационные подходы к разработке синхронизированных методов магнитно-лазерной и фармакологической терапии опиоидной зависимости реализованы в 2010-2014 гг. в рамках научно-исследовательской работы кафедры наркологии ХМАПО «Интегрированные подходы к диагностике, терапии, профилактики и реабилитации в современной наркологии», № государственной регистрации 0114 U 000515, и подкреплены рядом Патентов Украины.

Цель настоящего исследования: изучить эффективность влияния МЛТ в сочетании с препаратом диклофенак на болевую симптоматику при опиоидном абстинентном синдроме по сравнению с традиционными терапевтическими подходами.

Материал и методы

В открытое контролируемое сравнительное исследование были включены 58 мужчин, больных опиоидной наркоманией и проходивших стационарный курс лечения в Харьковском областном наркологическом диспансере. Возраст больных от 19 до 30 лет, средний возраст $24,5 \pm 2,4$ года. Диагностика осевых синдромов зависимости проводилась в соответствии с МКБ-10. У всех больных была сформирована клиническая картина опиоидной наркомании, включавшая психиче-

скую зависимость, абстинентный синдром, высокую толерантность и соматические последствия хронической интоксикации. Длительность заболевания варьировала от 2,5 до 8 лет. Суточные дозы употребляемого наркотика составляли от 0,6 до 2,0 г кустарных опиоидов. Все пациенты на момент включения в исследование прибегали к внутривенному приему наркотика. Большинство (68%) составляли первично госпитализированные больные - 68%. В основную группу (ОГ) исследования вошли 36 больных, в контрольную группу (КГ) - 22 пациента с тождественными клиническими характеристиками течения опиоидной зависимости. В целом по возрасту, интенсивности болевого синдрома и частоте объективной алгической симптоматики обе группы были сопоставимы (табл. 1).

ства: выраженное влечение к наркотику, подавленное настроение с дисфорическим оттенком, тревога, расстройство сна. Проявления состояния отмены достигали максимума на 2-3-й день пребывания больного в стационаре с постепенной редукцией симптоматики на 5-8-й день лечения. Степень их тяжести была квалифицирована как средняя у 46 и как тяжелая - у 12 пациентов (эти больные распределились практически поровну в основной и контрольной группах).

Отличия между группами заключались в назначении двух различных схем противоболевой терапии. В ОГ это была лечебная комбинация, включающая 6-8 сеансов МЛТ на фоне препарата диклофенак (по 50 мг внутримышечно 3 раза в сутки) и традиционной детоксикационной терапии (0,89% раствор натрия хлорида, витамины

Таблица 1

Основные клинико-динамические показатели заболевания у исследованных больных

Показатели		ОГ		КГ	
		n	%	n	%
Всего больных		36	100	22	100
Возраст, годы	18-19	4	11,1	3	13,6
	20-25	16	44,4	8	36,4
	26-30	12	33,4	9	40,9
	свыше 30	4	11,1	2	9,1
Длительность формирования синдрома психической зависимости (от начала систематического употребления)					
От 2 недель до 1 месяца		22	61,1	12	54,6
от 1 месяца до 2 месяцев		8	22,2	5	22,7
Свыше 2 месяцев		6	16,7	5	22,7
Длительность формирования синдрома физической зависимости (от начала систематического употребления)					
От 2 недель до 1 месяца		17	47,2	10	45,4
От 1 месяца до 2 месяцев		11	30,6	6	27,3
Свыше 2 месяцев		8	22,2	6	27,3
Давность заболевания, годы	До года	10	27,8	3	13,6
	1-3	12	33,3	5	22,7
	3-5	10	27,8	10	45,5
	Свыше 5	4	11,1	4	18,2
Длительность непрерывной наркотизации, годы	До 0,5	16	44,4	5	22,7
	0,5-1	13	36,2	11	50,0
	Свыше 1	7	19,4	6	27,3

В обеих группах абстинентный синдром развивался через 8-16 часов после последнего употребления наркотика, начинаясь, как правило, с соматовегетативных проявлений: зевоты, слезотечения, озноба, субфебрильного повышения температуры тела, заложенности носа, общей разбитости и слабости. Через 4-6 часов к ним присоединялись характерные болевые ощущения в мышцах, а в дальнейшем - в суставах верхних и нижних конечностей, спине. Становились все более заметными психопатологические расстрой-

группы В и С, карбамазепин по 100 мг 3 раза в день, феназепам по 2 мг 3 раза в день, сибазон 2 мл на ночь). В КГ такая детоксикация дополнялась только внутримышечными инъекциями диклофенака (по 50 мг 3 раза в сутки) без проведения МЛТ. Препараты и дозы подбирались индивидуально, исходя из особенностей психического, соматического и неврологического статуса пациента.

Диклофенак назначался краткосрочными курсами (до 6 дней), учитывая фактор риска разви-

тия гастроинтестинальных осложнений. Этот противовоспалительный нестероидный препарат, оказывая выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие, широко применяется в наркологической практике для купирования постинтоксикационных болевых расстройств.

Для проведения МЛТ большим ОГ использовалось непрерывное инфракрасное лазерное излучение (длина волны 0,86 мкм, мощность 15-20 мВт), которое подводилось к зоне воздействия при помощи магистрального световода, снабженного магнитной насадкой, создающей магнитное поле с индукцией 100 мТл. По мнению ряда авторов, магнитное поле усиливает проникновение лазерного излучения в биоткани, ограничивает его рассеивание и отражение, обладает дополнительным обезболивающим эффектом [2, 4]. Если это мнение верно, то установка на дистальную часть световода магнитной насадки позволит оптимизировать и потенцировать лечебное действие лазерного излучения.

Включение МЛТ в традиционное лечение состояния отмены осуществлялось с помощью разработанной нами методики комбинированного и сочетанного воздействия по локальным зонам с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного. Воздействию лазерного излучения и магнитного поля с экспозицией 10 минут поочередно подвергались следующие области: зона локтевого сустава (справа и слева); грудной отдел позвоночника в межлопаточном промежутке (D₇

– D₁₂); поясничный отдел позвоночника (L₁ - L₄); коленные суставы (справа и слева). Следует отметить, что в указанных зонах воздействия находятся точки акупунктуры, обладающие противоболевыми и общеукрепляющими качествами (11 II, 36 III, 8 VI, 40 VII, 10 VIII, 3 IX, 10 X, 33 XI, 8 XII, от 5 XIII до 14 XIII). Метод воздействия контактно-компрессионный: световод с магнитной насадкой фиксировался держателем в области сустава или позвоночного столба и удерживался в таком состоянии на период лечебной интервенции. Курсовое лечение включало проведение 6-8 ежедневных сеансов МЛТ, во время которых пациент находился в лежачем положении на кушетке.

В ходе исследования оценивались интенсивность болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и вербальной шкалы боли (ВШБ), выраженность ограничения в повседневной активности (по модифицированной шкале повседневной активности - МШПА); учитывалась также динамика суточных дозировок обезболивающих препаратов (диклофенака). Одновременно оценивалось влияние проводимой комплексной терапии на состояние основных показателей центральной гемодинамики (артериального давления - АД, частоты сердечных сокращений - ЧСС), показатели которых тесно связаны с тяжестью болевой симптоматики в клинике состояния отмены. Эффективность терапевтических мероприятий была оценена также по динамике показателей качества жизни, для чего использовался опросник MOS-SF-36 (36-item Medical

Таблица 2

Динамика основных показателей в процессе лечения болевых расстройств в клинике опиоидной зависимости

Показатель	До лечения		2-й день		4-й день		6-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ВАШ, баллов	84,7±6,9	87,2±5,7	76,3±5,1	81,2±4,1	29,9±6,0*	36, ±5,0**	19,8±4,1*	33,5±3,1**
ВШБ, баллов	3,1±0,4	3,3±0,6	2,5±0,4	2,7±0,5	2,1±0,3*	2,4±0,2**	1,7±0,2*	2,1±1,1**
МШПА, баллов	59,3±6,9	61,2±6,1	53,1±6,3	53, ±7,1	27,4±4,0*	36,1±3,0**	21,2±5,2*	31,7±5,4**
Систолическое АД, мм	135,7±9,2	138,3±8,3	129,7±8,3	133,5±7,8	130,3±7,2	133±8,1	127,3±7,0	130,5±8,2
Диастолическое АД, мм	78,8±8,0	80,4±6,9	76,4±6,1	78,6±7,2	76,3±6,1	80,2±7,9	75,4±6,7	78,7±6,9
ЧСС, ударов/мин.	89,4±8,1	92,8±8,0	86,9±7,9	89,7±6,8	76,6±7,1	78,6±6,8	75,6±6,9	79,8±7,5
Физическое здоровье по шкале SF-36, баллов	38,70±2,43	39,6±2,71	56,9±3,1*	53,3±2,6*	65,2±4,5**	55,54±3,3*	68,4±4,1	57,4±3,8**
Психическое здоровье по шкале SF-36, баллов	45,12±2,88	44,34±3,01	62,4±2,9*	60,2±2,3*	79,7±3,9**	64,2±5,4*	81,1±3,2	68,1±4,1**

Примечания: * — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем, p<0,05; ** — отличия между группами достоверны, p<0,05.

Outcome Study Short-Form Health Survey), в частности, показатели «физическая активность» и «психическое здоровье» (шкала от 0 до 100, где значение 100 представляет полное здоровье).

Обследование проводилось до лечения, на 2-е, 4-е и 6-е сутки лечения. Полученные результаты были обработаны статистически при помощи стандартного пакета SPSS 13.0. За достоверные принимались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные показатели интенсивности болевого синдрома, оцененные по ВАШ, ВШБ и степени ограничения повседневной активности, а также показатели центральной гемодинамики у пациентов обеих групп достоверным образом не отличались (см. табл. 2).

До лечения интенсивность болевых расстройств была схожая в обеих группах; пациенты испытывали чувство дискомфорта и напряжения в мышцах спины, ног, шеи и рук; их беспокоили боли в жевательных мышцах и межчелюстных суставах. Болевой синдром сопровождался судорогами дистальных мышц (икроножных, предплечья, стоп и кистей рук); появлялись боли в крупных суставах и костях (артралгии и оссалгии), алгические нарушения в области желудочно-кишечной сферы, которые протекали с мучительными диспептическими расстройствами, диареей, долгими тенезмами. Боль по характеру чаще была тянущая, сверлящая, распирающая, стреляющая, жгучая, ломящая, ноющая, дергающая. У некоторых больных описание болевых ощущений позволяло говорить о сенестоалгиях.

В результате проводимого лечения в обеих группах к 2-м суткам имела место тенденция к уменьшению интенсивности боли и расширению объема повседневной активности, однако эти отличия не имели достоверного характера по сравнению с исходным уровнем.

В ОГ положительный противоболевой эффект МЛТ проявлялся с 3-4-й лечебной процедуры. Дезактуализация болевых радикалов синхронизировалась с анксиолитическими и антидепрессивными эффектами, что находило отражение в уменьшении тревожных расстройств, двигательного беспокойства; параллельно происходила нормализация эмоциональной сферы. В целом на 4-е сутки терапии в ОГ наблюдалось уменьшение интенсивности болевого синдрома в $2,7 \pm 0,4$ раза и расширение объема повседневной активности в $2,2 \pm 0,4$ раза, причем отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). У 14 больных уже на 4-е сутки

имело место значительное уменьшение болевого синдрома до переносимого уровня, что позволило понизить этим пациентам дозировки диклофенака до 50-100 мг в сутки.

На 6-е сутки лечения у больных ОГ имело место дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома и расширение повседневной активности по сравнению с результатами, полученными на 4-е сутки ($p < 0,05$), к 6-у сеансу МЛТ выраженность болевого синдрома составляла менее 40% от исходной величины. Сохраняющиеся болевые ощущения пациенты расценивали как «сносные», что позволяло им возвращаться к повседневной активности, к участию в психотерапевтических мероприятиях и реабилитационно-восстановительном процессе. После 6-го сеанса МЛТ 8 пациентам ОГ диклофенак был отменен, а остальным больным дозировка снижена до 50 мг в сутки.

В КГ интенсивность болевого синдрома на 2-е сутки сохранялась; пациенты продолжали жаловаться на диспептические расстройства и тенезмы, тянущие боли в мышечной ткани верхних и нижних конечностей, которые коррелировали с психопатологической симптоматикой в виде напряженности, раздражительности, снижения настроения. К 4-у дню лечения у пациентов КГ происходило снижение интенсивности болевого синдрома, однако в клинике состояния отмены сохранялись мышечная и позвоночная боль, суставные алгии. При обследовании прослеживалась тенденция к уменьшению болевого синдрома и расширению объема повседневной активности, однако эти отличия не носили достоверного характера по сравнению с исходными показателями.

К 6-м суткам лечения у больных КГ наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома и расширение объема двигательной активности по сравнению с исходным уровнем (в $2,3 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,3$ раза, соответственно), однако положительная противоболевая динамика оказалась выраженной в меньшей степени, чем в ОГ, причем межгрупповые отличия анализируемых показателей носили достоверный характер ($p < 0,05$). Купирование и минимизация болевых расстройств была достигнута в КГ на 8-е сутки традиционной терапии.

При изучении показателей качества жизни было выявлено, что в ОГ показатели по шкалам физического и психического здоровья были достоверно выше, чем в КГ. Следовательно, показатели качества жизни могут эффективно использоваться в качестве критериев эффективности лечения больных опиоидной зависимостью. При оценке переносимости проводимой терапии было установле-

но, что ни у одного из наблюдавшихся больных не было зафиксировано нежелательных побочных эффектов МЛТ. Показатели систолического и диастолического АД и ЧСС оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения; отмечен процесс нормализации данных показателей по мере снижения интенсивности болевых нарушений в обеих группах наблюдения.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что проведение курсовой детоксикационной терапии больным с опиоидной зависимостью требует включения комплексных мероприятий по купированию болевых расстройств с применением МЛТ. Купирование болевого синдрома обеспечивает возможность вовлечения пациента в психотерапевтические и реабилитационные программы, а восстановление повседневной активности крайне важно в аспекте профилактики хронизации боли. Согласно данным, полученным в ходе проведенных исследований, применение комбинированной терапии, включающей назначение пре-

парата диклофенак в терапевтических дозировках, сопровождается не только более ранним и длительным обезболивающим эффектом, но и снижением лечебных дозировок диклофенака, что существенно уменьшает вероятность развития нежелательных побочных эффектов [7].

Выводы

Полученные результаты позволяют дать оценку МЛТ как эффективному и в то же время безопасному методу купирования болевых расстройств в клинике опиоидной зависимости, и позволяют рекомендовать ее включение в комплексные программы терапии состояния отмены наряду с психофармакологическим лечением, о чем свидетельствует анализ показателей качества жизни пациентов после проведенной комплексной терапии. Считаем, что применение современных лазерных технологий в лечении состояний аддикции являются перспективной сферой научных исследований в клинической наркологии.

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М.Вейна.- М.: Медпресс, 2002.- 368 с.
2. Гуляр С.А. Постоянные магнитные поля и их применение в медицине / С.А.Гуляр, Ю.П.Лиманский.- Киев: Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, 2006.- 320 с.
3. Дронов О.Е. Применение фотоаутогемотерапии при алкогольной зависимости / О.Е.Дронов, Т.Г.Дронова, Ж.Ю.Чефранова, В.И.Карандашов // Вопросы наркологии.- 2011.- №4.- С.52-53.
4. Картелишев А.В. Магнитолазерная терапия в психиатрии и психоэндокринологии / Научно-практическое и учебно-методическое руководство.- М. - Калуга, 1999.- 96 с.
5. Колупаев Г.П. Низкоинтенсивная магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных алкоголизмом с невротическими расстройствами / Г.П.Колупаев, А.В.Картелишев, А.А.Чеботков // Военно-медицинский журнал.- 2000.- №4.- С.38-42.
6. Наркологія: Національний підручник / Під ред. І.К.Сосіна, Ю.Ф.Чуєва.- Харків: Колегіум, 2014.- 1428 с.
7. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Российский журнал гастроэнтерологии.- 1994.- №1.- С.7-10.
8. Сосин И.К. Терапевтические инновации клинической наркологии на модели лазерных технологий / И.К.Сосин, Ю.Ф.Чуев, Е.Ю.Гончарова // Фотобіологія та фотомедицина.- 2007.- №1,2.- С.58-65.
9. Сосин И.К. Лазерная терапия в наркологии / И.К.Сосин, Ю.Ф.Чуев // Современные аспекты лазерной терапии / Под ред. В.Д.Попова.- Черкассы: Вертикаль, издатель Кандыч С.Г.- 2011.- С.472-526.
10. Уткин С.И. Применение эфферентной терапии в комплексном лечении наркологических болезней / С.И.Уткин, Н.В.Стрелец, Н.Н.Деревлев // Матеріали І Української науково-практичної конференції з застосування ефферентних методів терапії «Біль, знеболювання та інтенсивна терапія».- Київ, 2007.- С.53-54.
11. Чуев Ю.Ф. Концепция дифференцированного применения в наркологии лечебных эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения // Фотобіологія та фотомедицина.- 2010.- № 3-4.- С.26-31.

**МАГНІТНО-ЛАЗЕРНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛГІЧНИХ РОЗЛАДІВ
У КЛІНІЦІ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**

Чуєв Ю. Ф.

Харківська медична академія післядипломної освіти (ХМАПО), кафедра наркології,
вул. Чорноморська, 5, м. Харків, 61036 Україна,
тел./факс: +38(0572)52-61-77

Вивчено клінічну ефективність магнітно-лазерної терапії в комплексному лікуванні больових розладів в клініці опіоїдної залежності. У дослідженні брало участь 58 пацієнтів: 36 у основній та 22 - у контрольній групах. Результати дослідження показали, що магнітно-лазерна терапія має виражену купіруючу дію на больові порушення в структурі синдрому відміни, що перевершує традиційні методи, які використовуються в наркології. Найбільш виражений вплив магнітно-лазерна терапія надає в перші 4 дні лікування синдрому відміни. Рекомендовані апробовані схеми терапії.

Ключові слова: магнітно-лазерна терапія, больові розлади, синдром відміни опіоїдів, опіоїдна залежність.

**MAGNETIC-LASER THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ALGETIC DISORDERS
IN CLINIC OF OPIOID DEPENDENCE**

Chuyev Y.F.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education,
st. Blacksee, 5, Kharkov, 61036, Ukraine,
tel./fax: +38(0572)52-61-77

The clinical effectiveness of magnetic-laser therapy in complex treatment of pain disorders clinic for opioid dependence were studied. The study involved 58 patients: 36 in the core and 22 in control groups. The results showed that magnetic laser therapy has pronounced effect on relieves pain disorders in the structure of the syndrome, superior performance results by traditional methods used in addiction. The most pronounced effect of magnetic laser therapy has in the first 4 days of treatment withdrawal. Recommended regimens tested.

Keywords: magnetic-laser therapy, pain disorders, opioid withdrawal, syndrome opioid addiction.

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

**ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА**

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ

Коробов А.М.

**О ФОТОТРАНСФОРМАЦИИ
В ТКАНЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ**

Штонь І.О., Гамалія М.Ф.

**НАНОЧАСТИНКИ ЗОЛОТА ЯК КОМПОНЕНТИ ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ ТРЕТЬОГО
ПОКОЛІННЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН**

Бондаренко Л.А., Мищенко Т.В.

**ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО СВЕТОВОГО РЕЖИМА
НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У КРОЛИКОВ С ГИПОПИНЕАЛИЗМОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ
ДЛИТЕЛЬНЫМ КРУГЛОСУТОЧНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ**

Березіна Л.В., Фільчаков І.Г., Міроненко А.П.,
Войцехович В.С., Холин В.В., Радченко Л.В.

**ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ
ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА МОДЕЛІ ЧУТЛИВИХ КЛІТИН
ТА ВІРУСУ ГРИПУ**

Кузнецов К.А., Мирошник Д.Б., Пасюга В.Н., Иванченко Д.Д.,
Ключевская О.Ю., Стойка Р.С., Шкорбатов Ю.Г.

**ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
И МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СОСТОЯНИЕ ХРОМАТИНА ЯДЕР
И СОДЕРЖАНИЕ В КЛЕТКАХ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА ЦИКЛИНА А**

Шишко Е.Д., Штонь І.А., Холин В.В., Гамалія Н.Ф.

**ПЛОТНОСТЬ МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ФАКТОР
РЕШАЮЩЕГО ЗНАЧЕНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Грабина В.А., Манина Ж.Н., Бирюкова С.В.,
Колоколова О.Б., Коробов А.М., Подаваленко А.П.

**ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ОПТИЧЕСКОГО
И РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНОВ ДЛИН ВОЛН НА МИКРООРГАНИЗМЫ
С. DIPHThERIAE И РОДА BORDETELLA**

М.М. Попов, С.Г. Маланчук, М.М. Мішина, А.М. Коробов

**ЗОЦІНКА ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ
Й АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ
ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК S.AUREUS ТА E.COLI**

Русанов К.В., Русанова Е.Г.
ЗА СИНЕЙ ПТИЦЕЙ. ЧАСТЬ 2

О ФОТОТРАНСФОРМАЦИИ В ТКАНЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

Коробов А.М.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,
НИ лаборатория квантовой биологии и квантовой медицины,
майдан Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина,
тел.: +38(067)731-14-31, тел./факс: +38(057)707-51-91
e-mail: amkorobov@mail.ru

В работе описано обнаруженное экспериментально в тканях животных и человека явление фототрансформации - превращение (преобразование) низкоинтенсивного электромагнитного излучения различных участков видимого диапазона спектра в излучение красного диапазона спектра. Явление фототрансформации обусловлено фотолюминесценцией органических молекул и подчиняется правилу Стокса.

Обнаруженное явление проявляется подобным образом как в тканях экспериментальных животных (крысы линии Вистар), так и в тканях людей с различным цветом кожи (европейцы, азиаты, индусы, африканцы).

Предполагается, что процесс фототрансформации может быть как одноэтапным, так и многоэтапным.

Полученные результаты могут быть использованы для уточнения существующих представлений о механизмах экстраокулярного действия света на биологические объекты и глубине проникновения электромагнитного излучения различных участков видимого диапазона спектра в биологические ткани.

***Ключевые слова:** свет, фототрансформация, фотолюминесценция, правило Стокса, ткани животных, ткани человека.*

Введение. Явление, о котором пойдет речь в данном сообщении, было обнаружено случайно 23 апреля 2014 года, около 20.00 по киевскому времени при исследовании влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения различных участков видимого диапазона спектра на регенерацию и восстановление проводимости поврежденного периферического нерва у экспериментальных животных. В эксперименте у половозрелых крыс линии Вистар массой 230-250 г с помощью микрохирургических ножниц пересекалась внутренняя часть седалищного нерва в области бедра правой конечности. При этом повреждение периневрия было минимальным. Операция выполнялась нейрохирургом Н.Ф.Посоховым – заведующим отделением нейрохирургии ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Прооперированные животные доставлялись в виварий Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина (НИИ биологии), где проводилось освещение зоны проекции поврежденного седалищного нерва непрерывным излу-

чением светодиодов синего либо красного участков спектра, а также сочетанное воздействие излучением светодиодов синего либо красного участков спектра и магнитным полем электромагнитного, модулированных с частотой 3 Гц.

Учитывая рутинность процедуры облучения животных, более чем двухмесячную продолжительность эксперимента, малочисленность штата сотрудников лаборатории, в целях экономии рабочего времени облучение животных пришлось взять на себя и начинать его в 18.00, т.е. после окончания официального рабочего дня.

В тот день (23 апреля) в лаборатории постоянно приходилось решать какие-то незапланированные задачи, что привело к двухчасовой задержке приезда в виварий. Небо над городом закрыли тяжелые дождевые тучи. К началу проведения эксперимента начали сгущаться сумерки.

Первую шестерку животных необходимо было облучить светодиодным источником мощностью 25 мВт, излучающим в синей области спектра. Длина волны максимума полосы излучения светодиода 470 нм, ширина полосы по уровню по-

ловинной интенсивности составляла 30 нм. Эксперимент шел второй месяц, животные подросли и уже не помещались в разработанной нами фиксирующей капсуле, рассчитанной на животных массой до 230-250 г., поэтому облучение проводилось прямо на рабочем столе, удерживая животное руками на излучателе. Из-за позднего времени животные были беспокойны, постоянно пытались вырваться из рук, хотя в обычное время они вели себя настолько спокойно, что не оставляли на столе экскрементов. В этот же вечер животных приходилось успокаивать различными способами, в том числе и поглаживанием. Свет в комнате, где проводилось облучение, еще не был включен.

Результаты и их обсуждение. В один из таких моментов, поглаживая животное над зоной облучения, мне показалось, что под пальцами появилось красное свечение, хотя светодиод излучал в синей области спектра. При повторном поглаживании, а скорее даже при придавливании тела животного к облучателю, совершенно отчетливо было видно достаточно яркое красное свечение над зоной облучения (рис. 1 на цветной вставке между стр. 38 и стр. 39). Повторяя эту процедуру многократно, в том числе и на последующих животных и не только в зоне бедра, был получен один и тот же результат – красное свечение над зоной облучения животного синим светом. Сомнений не было – наблюдается какое-то, для меня неожиданное, явление.

Тут же вспомнились гипотетические размышления четырехлетней давности. Тогда, пытаясь понять и объяснить подобие конечного действия на пациентов красного и синего излучения, а также подобие динамики лейкоцитарной реакции у экспериментальных животных с моделью небактериального перитонита, облучаемых красным и синим излучением [3, 4], первое из которых проникает в ткани на 2-3 см, а второе – всего на 2-3 мм [1, 4], мною, радиофизиком по образованию, было высказано предположение, что органические молекулы, поглотившие излучение синего участка спектра, после внутренней конверсии отдадут избыточную энергию в виде излучения красного участка спектра, которое успешно проникает на положенные ему 2-3 см, что приводит к идентичному конечному биологическому эффекту. В описываемом эксперименте с животными эта гипотеза, похоже, блестяще подтвердилась.

Практически сразу этому явлению нашлось и название – биологическая фототрансформация

или фототрансформация в тканях биологических объектов, в основе которой лежит фотолюминесценция [2]. Такое название родилось на основании ассоциации с фототрансформацией УФ - излучения растворами красителей, находящимися между лампами накачки и активным элементом и преобразующими его в излучение синего или зеленого участков спектра, которое далее используется для возбуждения активных элементов лазеров на красителях с ламповой накачкой (с 1967 г. по 1997 г. мне посчастливилось заниматься разработкой и исследованием лазеров на красителях с ламповой накачкой).

Поскольку на протяжении последних 6 лет мы занимаемся изучением действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения различных участков оптического диапазона спектра на биологические объекты и имеем арсенал таких излучателей, естественно было включить их в описанный эксперимент.

Целью дополнительного эксперимента, ставшего главным для данной работы, было изучение преобразования (трансформации) низкоинтенсивного электромагнитного излучения различных участков видимого диапазона спектра (синего – $\lambda=470$ нм, зеленого – $\lambda=525$ нм, желтого – $\lambda=595$ нм, красного – $\lambda=625$ нм) в тканях экспериментальных животных (крысы линии Вистар) и человека (добровольцы).

Результат оказался совершенно поразительным.

На рис. 2 цветной вставки отчетливо видно, что над зоной облучения животного источником зеленого света, с противоположной стороны бедра крысы наблюдается достаточно интенсивное излучение желтого и красного участков спектра.

На рис. 3 цветной вставки продемонстрировано преобразование желтого облучающего света в оранжевое излучение с противоположной стороны животного.

И, наконец, на рис. 4 цветной вставки мы видим, что излучение красного участка спектра преобразуется в более длинноволновое красномалиновое излучение.

Находясь под впечатлением от обнаруженного эффекта, отправился домой, запланировав на следующий день проверку этого эффекта на добровольцах. Подъезжая к университету и вспомнив, что в лаборатории имеется второй комплект излучателей, понял, что до завтра дотерпеть будет трудно, и поэтому тут же «записался в добровольцы». Время «перевалило» за 22.00.

Быстро подготовив излучатели к работе, начал освещать мочку уха (благо, что мочка мо-

Рисунки к статье Коробова А.М.
«О фототрансформации в тканях биологических объектов»



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

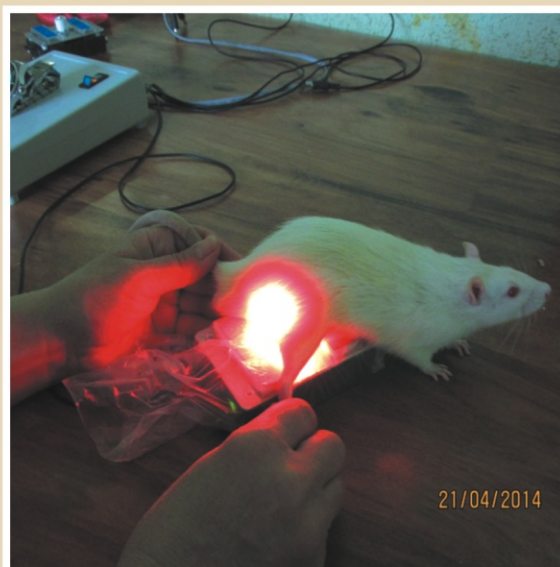


Рис. 4

Рисунки к статье Коробова А.М.
«О фототрансформации в тканях биологических объектов»

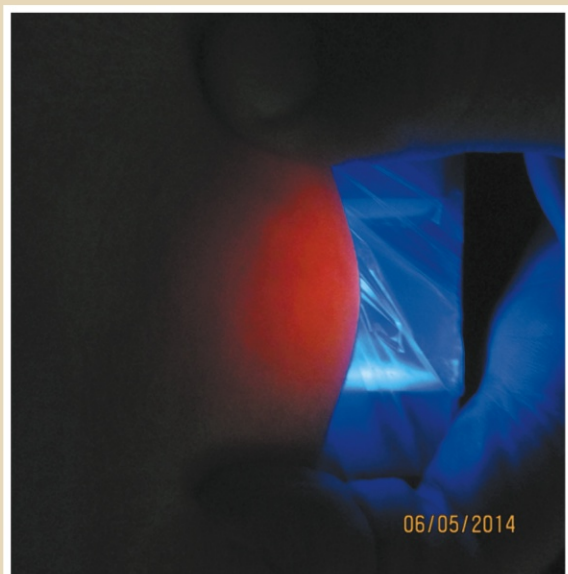


Рис. 5

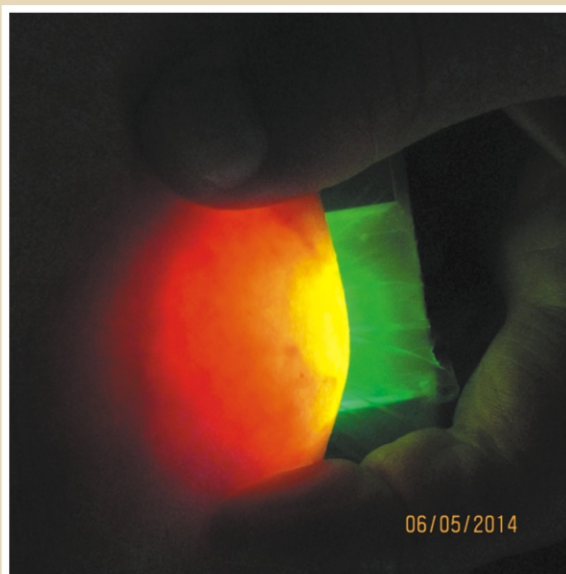


Рис. 6



Рис. 7

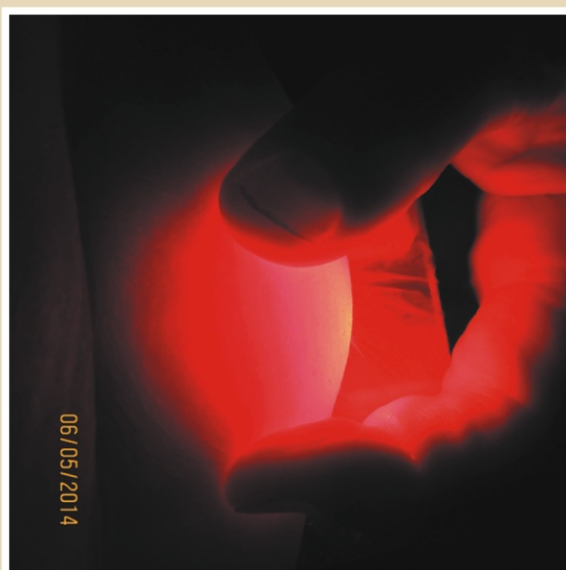


Рис. 8

его уха полностью перекрывала апертуру излучателя). Эффект, обнаруженный на крысах, полностью воспроизвелся. К сожалению, без помощников оказалось невозможным качественно сфотографировать освещенное собственное ухо. Подходящей для демонстрации эффекта оказалась складка кожи живота. Эта зона оказалась идеальной, поскольку позволяла варьировать толщину складки, а также давала возможность самому сфотографировать облучаемый участок. Меня облучатели в той же последовательности, что и у крыс, было проведено освещение складки кожи живота. Результат оказался поразительным по своей красоте.

На рис. 5 цветной вставки мы видим яркое красное свечение складки кожи живота, облучаемой контактно с компрессией с противоположной стороны светодиодом, излучающим в синем участке спектра. Максимум полосы излучения светодиода находится в области 470 нм, ширина полосы излучения на уровне половинной интенсивности составляет 30 нм.

На рис. 6 цветной вставки зафиксировано желтое и красное свечение складки кожи живота, облучаемой с противоположной стороны светодиодом, излучающим в зеленой области спектра. Максимум полосы излучения светодиода находится в области 525 нм, ширина полосы излучения на уровне половинной интенсивности составляет 35 нм.

Облучение складки кожи живота светодиодом, излучающим в желтом диапазоне спектра, приводит к появлению на противоположной стороне складки кожи живота яркого красного светового пятна (рис. 7 на цветной вставке). Максимум полосы излучения светодиода находится в области 595 нм, ширина полосы излучения на уровне половинной интенсивности составляет 35 нм.

Освещая складку кожи живота светодиодом, излучающим в красном диапазоне спектра (длина волны максимума полосы излучения светодиода составляет 625 нм, ширина полосы излучения на уровне половинной интенсивности составляет 35 нм), мы наблюдаем на противоположной стороне складки кожи живота яркое красное световое пятно, но по цвету оно явно соответствует длинноволновой границе видимого диапазона спектра (рис. 8 на цветной вставке).

Полученные экспериментальные результаты показали идентичность отклика - появление красного излучения после прохождения низкоинтенсивного электромагнитного излучения разных участков видимого диапазона спектра (синего, зеленого, желтого, красного) через ткани как экспе-

риментальных животных, так и людей с различным цветом кожи (европейцы, азиаты, индусы, африканцы).

При этом мы имеем дело, скорее всего, как с одноэтапной фототрансформацией, так и с многоэтапной. Под многоэтапной фототрансформацией следует понимать последовательное преобразование в биологических тканях коротковолнового излучения, например, синего диапазона спектра, в излучение зеленого, желтого и, наконец, красного диапазона спектра. На рис. 6 это прекрасно видно на примере преобразования излучения зеленого диапазона в излучение желтого и красного участков спектра.

Полученные результаты потребуют достаточно серьезного пересмотра некоторых положений в объяснении механизмов действия низкоэнергетического электромагнитного излучения на биологические объекты.

В дальнейшем, следует особо обсудить вопрос о глубине проникновения излучения различных спектральных диапазонов в ткани живого организма. Приводимые в литературе [1, 5] рисунки, иллюстрирующие стрелками различного цвета и различной длины глубину проникновения в ткани живого организма электромагнитного излучения различных участков видимого диапазона спектра, едва ли отражают реальную картину.

Кроме того, необходимо будет в очередной раз заняться поиском специфических фоторецепторов.

Похоже, что полученные результаты помогут устранить «шероховатости» во взглядах «адептов» лазерной терапии и сторонников фототерапии в широком понимании этого слова на специфичность воздействия лазерного излучения с высокой степенью монохроматичности на биологические объекты. Ведь согласно закону Вавилова спектр люминесценции не зависит от положения и ширины спектра источника, возбуждающего эту люминесценцию. Важно, чтобы спектр возбуждающего источника попадал в полосу поглощения люминесцирующей молекулы.

Полученные результаты открывают новые горизонты для специалистов, занимающихся фотодинамической терапией. В частности, следует пересмотреть негативное отношение к коротковолновым полосам поглощения фотосенсибилизаторов, а следовательно, к использованию излучения, попадающего в коротковолновые полосы поглощения фотосенсибилизаторов, которое обеспечивает генерацию существенно большего количества синглетного кислорода при меньших мощностях излучения, чем длинноволновое.

Важнейшее практическое приложение полученные результаты найдут у разработчиков светодиодных осветительных систем.

И, наконец, еще одна маленькая ремарка-ассоциация.

Если перевести наблюдаемое явление на язык электротехники, то можно сказать, что ткани биологических объектов в эксперименте *in vivo* подвергались на электромагнитное излучение как цепочка «понижающих трансформаторов», преобразующих высоковольтное напряжение ЛЭП (линий электропередач) в напряжение 220 В, которое используется в «бытовой» электросети конечным потребителем.

Выводы.

1. Кожа животных и человека не только защищает организм от вредного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, не только является самой большой железой организма, но и обеспечивает трансформацию (преобразование) части падающего на кожу электромагнитного излучения различных участков оптического диапазона спектра в более длинноволновое излучение, выполняя функцию «вторичного солнца».

2. Поскольку все процессы поглощения и излучения света происходят на молекулярном уровне в клетках организма, можно считать, что каждая клетка биологического объекта является «внутренним солнцем» организма. Причем, клет-

ка является «пассивным внутренним солнцем» в случае трансформации экзогенного излучения и «активным внутренним солнцем» в случае трансформации эндогенного излучения, в частности, митогенетического.

Полученные в эксперименте результаты «породили» множество вопросов, для ответа на которые необходимо провести дополнительные исследования, чтобы в очередной раз «пролить свет» на действие света на биологические объекты.

В заключение хотелось бы выразить огромную благодарность директору НИИ биологии Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина, профессору А.И.Божкову за предоставленную возможность работать в виварии в нерабочее время, сотруднице вивария О.Ю.Евсеевой за прекрасное содержание и «воспитание» животных, а также директору фирмы «Мединтех» (г.Киев), к.т.н. Н.В.Чухраеву, который инициировал и поддержал материально проведение эксперимента по регенерации поврежденного периферического нерва у экспериментальных животных.

Огромное спасибо сыну Всеволоду Коробову и внуку Сергею Коробову за помощь в проведении исследований и обсуждении полученных результатов.

Надеюсь на вашу помощь и в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Антология светотерапии. Медицинские БИОПТРОН-технологии (теория, клиника, перспективы). Сборник научных трудов (гл. научн. ред. проф. Гуляр С.А.). – Киев: Изд-во Института физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины. 2009. – 1024 с.

2. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы фотобиологических процессов / Ю.А.Владимиров, А.Я.Потапенко. – М.: Высш. шк., 1989. – 199 с.

3. Коробов А.М. Лейкоцитарная реакция очага воспаления экспериментальных животных с моделью перитонита на действие немонахроматического излучения с длиной волны 470 нм /А.М. Коробов, Т.А. Лесная, В.А. Коробов// Материалы XXXIX Международной научно-практической конференции «При-

менение лазеров в медицине и биологии». – Харьков, 2013. – С. 106-109.

4. Коробов А.М. Лейкоцитарная реакция очага воспаления экспериментальных животных с моделью перитонита на действие немонахроматического излучения с длиной волны 625 нм /А.М. Коробов, Т.А. Лесная, В.А. Коробов, А.Н. Лобанов// Материалы XXXVIII Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Ялта, 2012 – С. 80-84.

5. Москвин С.В. Основы лазерной терапии / С.В.Москвин, В.А.Буйлин. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. – 256 с.

**ПРО ФОТОТРАНСФОРМАЦІЮ
У ТКАНИНАХ БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ**

Коробов А. М.

*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
НД лабораторія квантової біології та квантової медицини,
тел.: +38(067)731-14-31, тел./факс: +38(057)707-51-91
e-mail: amkorobov@mail.ru*

У роботі описано виявлене експериментально в тканинах тварин і людини явище фототрансформації - перетворення низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання різних ділянок видимого діапазону спектра у випромінювання червоного діапазону спектра. Явище фототрансформації обумовлено фотолюмінесценцією органічних молекул і підпорядковується правилу Стокса.

Виявлене явище подібним чином проявляється як в тканинах експериментальних тварин (щурів лінії Вістар), так і в тканинах людей з різним кольором шкіри (європейці, азіати, індуси, африканці).

Передбачається, що процес фототрансформації може бути як одноетапним, так і багатаетапним.

Отримані результати можуть бути використані для уточнення уявлень про механізми екстраокулярної дії світла на біологічні об'єкти і глибину проникнення електромагнітного випромінювання різних ділянок видимого діапазону спектра в біологічні тканини.

Ключові слова: *світло, фототрансформація, фотолюмінесценція, правило Стокса, тканини тварин, тканини людини.*

**ON THE PHOTOTRANSFORMATION
IN THE TISSUES OF BIOLOGICAL OBJECTS**

Korobov A. M.

*V. N. Karazin Kharkiv National University
Science Research Laboratory of Quantum Biology and Quantum Medicine,
phone: +38(067)731-14-31, phone/fax: +38(057)707-51-91
e-mail: amkorobov@mail.ru*

The thesis describes the phenomenon of phototransformation observed in animal and human tissues – transformation (conversion) of low intensive electromagnetic radiation of various areas of visible light range to the red range radiation. The phototransformation phenomenon is conditioned by photoluminescence of organic molecules and ruled by Stokes' Law.

The observed phenomenon manifests itself in a similar way both in the tissues of experimental animals (Wistar rats) and in the tissues of people with various skin colors (Europeans, Asians, Indians, Africans).

A process of phototransformation may be single-stage or multistage.

The obtained results may significantly correct understanding of the mechanisms of extraocular light effect on biological objects and revise the existing ideas about the penetration depth of the electromagnetic radiation of various areas of the visible range of the spectrum in biological tissues.

Key words: *light, phototransformation, photoluminescence, Stokes' Law, human tissues.*

НАНОЧАСТИНКИ ЗОЛОТА ЯК КОМПОНЕНТИ ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН

Штонь І.О., Гамалія М.Ф.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України,
вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 Україна,
тел.: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

Наночастинки золота привертають особливу увагу спеціалістів у галузі медицини. Унікальні властивості цих наночастинок дають змогу використовувати їх не лише в якості транспортерів терапевтичних препаратів, але й як важливі компоненти при створенні нанокомпозитних засобів таргетної фотодинамічної та фототермічної терапії пухлин. У статті розглядаються особливості наночастинок золота, які визначають ефективність нанокомпозиту, та аналізуються перспективні напрямки у розробці композитних фотосенсибілізаторів.

Ключові слова: наночастинки, золото, фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатори.

Вступ

Стрімкий розвиток нанотехнологій – одна з найбільш характерних тенденцій сучасного наукового прогресу. Масштабними дослідженнями в цій області з'ясовані основні властивості наноструктур і визначена доцільність їх використання у тій чи іншій галузі.

Безумовно перспективним уявляється сьогодні застосування наноматеріалів у медицині. Сотні статей присвячені конструюванню протипухлинних препаратів з використанням ліпосом, різноманітних полімерних наночастинок, дендримерів, квантових точок та ін. Особливе місце серед цих матеріалів займають наночастинки (НЧ) золота.

Для медичного застосування надзвичайно важливими особливостями їх є біосумісність та відносна нетоксичність. Розподіл НЧ золота в організмі, а також їх біологічно важливі властивості можуть бути змінені залежно від розміру та форми, при цьому отримати велику кількість НЧ золота певного розміру досить легко, корегуючи окремі етапи їх синтезу. При необхідності комплексування НЧ з молекулами інших речовин, наявність у структурі цих молекул тіольних та аміногруп здатна обумовлювати їх приєднання до поверхні НЧ золота. Це відкриває широкі перспективи їх функціоналізації різноманітними речовинами, включаючи, зокрема, фотосенсибілізатори (ФС).

Зменшення розміру частинок забезпечує відносне збільшення площі їх поверхні на одиницю маси речовини і дає можливість транспортува-

ти на НЧ більшу кількість приєднаних молекул. Більш того - зв'язування, наприклад, протипухлинних препаратів з наночастиною знижує імовірність швидкого руйнування молекул препарату на шляху до пухлини, а також зменшує його токсичність для здорових тканин. Здатність НЧ золота проникати крізь фенестрований ендотелій пухлинних судин забезпечує більшу вибірковість накопичення препарату в пухлині і навіть допомагає подолати пухлинну полірезистентність.

На даний час активно ведуться розробки препаратів для фотодинамічної терапії (ФДТ), сконструйованих шляхом комплексування ФС з НЧ золота різної форми та розмірів. На шляху до створення ефективного нанокомпозитного ФС мають бути вирішені принаймні три основні питання: які НЧ золота володіють оптимальними властивостями для транспорту ФС; який з відомих ФС слід обрати для комплексування з наночастиною; і, нарешті, яким чином слід поєднати ці два компоненти для отримання максимального фототерапевтичного ефекту.

І. Основні характеристики НЧ золота як носіїв фотосенсибілізуючих препаратів

Існують два найпоширеніших способи синтезу сферичних НЧ золота. Історично перший з них був розроблений у 1951 р. Turkevich зі співавторами [63]; він передбачає відновлення золотохлороводневої кислоти (HAuCl_4) цитратом натрію у киплячій воді. Від співвідношення реагентів у середовищі зале-

жить діаметр синтезованих наносфер колоїдного розчину (від 16 до 150 нм). Цитрат натрію формує на поверхні утворених НЧ негативний заряд, що дає можливість приєднувати до нанозолота позитивно заряджені молекули [23]. Такі НЧ схильні за кілька хвилин агрегувати у фосфатно-сольовому буфері, тому без додаткової функціоналізації їх використання для доставки терапевтичних молекул є малоефективним. Інший метод, розроблений Brust зі співавт. у 1994 р. [9], передбачає відновлення золотохлороводневої кислоти боргідридодом натрію за присутності алкантіолів у водно-толуоловій системі. Такі наносфери надзвичайно стабільні і можуть бути висушені та знову розчинені в органічних розчинниках. Та основною їх перевагою є можливість функціоналізації за рахунок безпосереднього обміну алкантіолів, що містяться на їх поверхні, на інші ліганди [69].

Різноманітні молекули можуть бути приєднані до поверхні НЧ ковалентно (за допомогою лінкерів, що містять на кінці тіольну чи аміногрупу) або нековалентно (наприклад, за рахунок електростатичних взаємодій) [42]. Це дає змогу варіювати властивості наноконструкції. Так, у випадку нековалентного з'єднання молекула препарату не модифікується, а отже, після транспортування у пухлину зберігає свою терапевтичну ефективність і характерну для неї кінетику виведення з організму. Але нековалентний зв'язок більш чутливий до зміни фізичних властивостей середовища, а тому існує велика імовірність руйнування такого зв'язку [18]. З іншого боку, ковалентно зв'язана молекула може набувати нових непередбачуваних властивостей, що нерідко знижує її активність [45]. В той же час, ковалентний зв'язок значно стабільніший, тому терапевтична молекула потрапляє до пухлини та інших органів разом із наночастинкою, що дозволяє в певних випадках більш селективно вивільняти і активувати препарат [19]. Незалежно від обраного методу комплексування, ефективність навантаження нанозолота ФС є одним із найважливіших параметрів для конструювання наноконструкцій для ФДТ. При цьому обрана НЧ золота повинна виконувати свою роль, не впливаючи на функціонування різних систем організму.

НЧ золота, що входять до складу конструкцій, поділяють на дві основні групи – пасивні та активні, - залежно від ролі, яку вони виконують при фотосенсибілізації пухлини [71]. Пасивні НЧ не впливають на ефективність ФС при ФДТ і служать в основному для транспорту молекул, іммобілізованих на поверхні НЧ або розміщених всередині наноструктури. До таких належать, наприклад, НЧ золота сферичної форми.

Активні НЧ здатні самі ефективно поглинати світлову енергію та переносити її на ФС, активуючи його і сприяючи продукції синглетного кисню та вільних радикалів. До таких можна віднести плазмонно-резонансні НЧ золота, зокрема нанострижні та нанооболонки [19, 20, 41].

НЧ вводять в організм, як правило, внутрішньовенно, хоча іноді застосовують інтра- та перитуморальне введення [27, 33, 38, 59, 62]. Для накопичення в пухлині циркулюючі НЧ у кров'яному руслі повинні бути достатньо тривалою (не менше 2 годин) [32]. Чим більшу кількість НЧ введено в кровотік, тим вищим є концентраційний градієнт, що змушує їх проникати крізь щілини в судинному ендотелії до пухлини [24]. Розмір, форма, поверхневий заряд та характер функціоналізації НЧ грають при цьому важливу роль [34, 47].

Розмір НЧ великою мірою визначає і характер їх розподілу в організмі [2]. Так, НЧ діаметром до 10 нм швидко елімінуються нирками із кров'яного русла, що не дозволяє їм ефективно накопичуватись у пухлині. З іншого боку НЧ, більші за 100 нм, стають добре помітними для клітин ретикуло-ендотеліальної системи і активно транспортуються ними у печінку та селезінку [54]. А НЧ великого діаметру можуть спровокувати блокування судин [48].

Для селективної доставки препарату в пухлину властивості НЧ мають бути максимально «підігнаними» під відмінності будови пухлинної та нормальної тканин. Так, розмір щілин між ендотеліальними клітинами судин у нормі складає 5-10 нм. В той же час між клітинами ендотелію, який устилає судини пухлин, розмір щілин на 1-2 порядки більший (100-780 нм) [26], що дозволяє вільно проникати крізь них НЧ з діаметром до 400 нм [4].

Лише порівняно нещодавно були намічені шляхи конструювання НЧ, здатних водночас уникати нейтралізації імунною системою і за допомогою активного транспорту ефективно накопичуватись у пухлині [3, 10]. Це стало можливим за рахунок модифікації поверхні НЧ [54]. Одним з найпоширеніших модифікаторів є поліетиленгліколь (ПЕГ) – полімер, дозволений Американським агентством з нагляду за якістю харчових та лікарських препаратів (FDA) для внутрішньовенного введення людині. НЧ золота, синтезовані цитратним методом і покриті ПЕГ, досить стабільні у крові і уникають як абсорбції на їх поверхні протеїнів крові, так і фагоцитозу [8]. При цьому чим довша молекула ПЕГ і чим більше молярне співвідношення ПЕГ:Ау, тим стабільніші НЧ [39]. За рахунок своєї структури ПЕГ створює амфіфільне середовище для транспорту гідрофобних ФС, які нековалентно приєднані до НЧ [14].

Але НЧ золота приваблює для ФДТ не лише як засоби доставки ФС [12, 13] - вони володіють унікальними оптичними властивостями. Зокрема, для них характерне явище поверхневого плазмонного резонансу, котрий призводить до значного підвищення поглинання світла (і нагріву НЧ) та його розсіювання. Встановлено, що відношення енергії поглинутого світла до енергії розсіяного зменшується зі збільшенням розміру НЧ. Тому менші частинки можуть успішніше використовуватись для фототермічної терапії (ФТТ) [36], а більші – для діагностики пухлин шляхом реєстрації розсіяного світла. При ФДТ активне розсіювання НЧ світла в пухлині є також додатковим джерелом активації ФС, а поєднання ФДТ та ФТТ за допомогою композитних ФС може стати новим перспективним напрямком терапії пухлин. В США було створено золоті нанооболонки для ФТТ [49, 58], які під комерційною назвою AuroLase проходять клінічні випробування для лікування раку голови та шиї і раку легень.

Ще одна особливість НЧ золота – їх антиангіогенні властивості. При безпосередньому контакті з поверхнею золотих НЧ такі білки, як васкулярний ендотеліальний фактор росту 165 (VEGF 165) і фактор росту фібробластів b (FGF b), стають неактивними за рахунок зміни конформації або денатурації [5]. Ці властивості НЧ золота можуть бути використані при розробці антиангіогенних варіантів ФДТ.

Серед перспективних напрямків досліджень треба особливо виділити випробування кон'югатів НЧ золота з різноманітними протипухлинними препаратами: паклітакселем, метотрексатом, даунорубіцином, гемцитабіном, 6-меркаптопурином, додецилцестеїном, сульфонамідом, 5-фторурацилом, комплексами платини та ін. [20]. Це відкриває нові можливості для створення методів комбінованої лікарської і фотодинамічної терапії пухлин.

II. Підбір ФС для створення нанокompозиту

Вибір ФС для створення ефективного композиту з НЧ має враховувати переваги і недоліки сенсibilізатора, які впливають з властивих йому фізико-хімічних характеристик та особливостей взаємодії з організмом – динаміки розподілу, шляхів накопичення в пухлині і клітині, кінетики виведення з організму, наявності побічних ефектів, тощо.

Ідеальний ФС мав би відповідати низці вимог. Серед них: хімічна чистота фотосенсibilізуючої сполуки, визначеність її фізико-хімічних властивостей і стабільність у фізіологічних розчинах;

інтенсивне поглинання червоного або ближньо-інфрачервоного світла, що порівняно добре проникає вглиб тканин; мінімальна темнова токсичність; швидке, активне, відносно вибіркоче накопичення в пухлині і виведення зі здорових тканин; ефективна і довготривала генерація синглетного кисню та вільних радикалів; нарешті, виробнича і комерційна доступність, що забезпечує успішне впровадження в клінічну практику [70].

Швидкий прогрес у створенні препаратів для ФДТ призвів до співіснування на теперішній час трьох поколінь ФС. До першого входять дериват гематопорфірину та фотофрин. Друге покоління представлено ФС, котрі завдяки їх властивостям виявились більш ефективними та/або менш токсичними; серед них – 5-амінолевулінова кислота, мезо-тетрагідроксифенілхлорин і деякі інші хлоринові препарати, вертепорфін, фталоціанін та ін.

Проте, і препарати цієї групи не позбавлені певних недоліків, таких як гідрофобність і недостатня селективність накопичення в пухлині, що зумовило необхідність створення ФС третього покоління [51]. Це комплексні препарати, які включають, крім власне ФС, ще й молекули, тропні до компонентів пухлинних клітин (фолієву кислоту, трансферин, антитіла до ростових факторів), та НЧ, при чому перші є активними, а другі – пасивними транспортерами ФС у пухлину. Ефективність цього транспортування залежить, зокрема, від того, наскільки вдається послабити певні небажані реакції захисних систем організму на введення ФС, які призводять до його нейтралізації та усунення з циркуляторного русла. Після внутрішньосудинного введення всіх ФС спостерігається їх взаємодія з білками (в першу чергу, з альбуміном) та ліпопротеїнами у плазмі крові, що надалі значною мірою визначає характер розподілу препарату в організмі і впливає на його активність. Було встановлено, наприклад, що при внутрішньовенному введенні онкохворим моно-N-аспартилхлорину еб близько 63% ФС зв'язувалось з альбуміном, а 31% – з ліпопротеїнами високої щільності [35].

Переважає більшість ФС є гідрофобними сполуками, у структурі яких містяться гетероциклічні кільця. Це обумовлює планарність молекули та її схильність до формування агрегатів у воді; цим ускладнюється розробка протоколу ФДТ, бо вважається, що фотоактивними є мономерні форми ФС [16]. Отже, однією з вимог до нанокompозиту є приєднання молекул ФС до НЧ золота у мономерній формі. Важливо також, щоб нанокompозит був гідрофільним (водорозчинність потрібна для його внутрішньосудинного введення), хоча в іде-

алі, потрапляючи в пухлину, він мав би перетворюватись на гідрофобний для полегшеного проникнення крізь клітинну мембрану.

Суттєву роль у фотодинамічній активності ФС відіграє спосіб його проникнення у клітину і наступний розподіл в ній, що залежить, в першу чергу, від фізико-хімічних властивостей ФС: гідрофобності/гідрофільності, кількості та локалізації заряджених груп, присутності центрального атома у тетрапірольному макроциклі та ін. [56]. В клітині ФС може потрапляти шляхом дифузії [7] і неспецифічного або специфічного ендоцитозу [57] (в останньому випадку ФС має бути асоційований з лігандом до певної таргетної молекули пухлинних клітин). Агрегати молекул ФС великого розміру можуть поглинатись фагоцитуючими клітинами. Щодо розподілу в клітині його молекул, які вже потрапили до неї, то негативно чи позитивно заряджені і ліпофільні ФС зазвичай агрегують з компонентами мембран [68]. Нейтрально заряджені водорозчинні ФС більш дифузно поширюються по всій клітині. Так, фотофрин, дифундує в клітину, виявляється в мембрані мітохондрій [55]. Тетрасульфонат мезотетрафенілпорфірину та тетрасульфонат алюміній-фталокіаніну локалізуються на плазматичній мембрані [56]. Моно- та дисульфонати алюміній-фталокіаніну виявляли, в основному, в цитоплазмі клітин меланоми людини LOX, а три- та тетрасульфонати – у лізосомальних структурах на периферії клітин [52, 53]. Агрегати протопорфірину IX знаходять як на плазматичній мембрані, так і в лізосомах або ендосомах клітин [43]. Порівняльні дослідження дозволяють вважати, що ФС, які знаходяться всередині клітин, призводять до більшого їх пошкодження, ніж приєднані до плазматичної мембрани [6].

Першим офіційним нанокompatитним препаратом для ФДТ став Visudyne, що містить комплекс ФС вертепорфіну та наноносія (ліпосому). Він схвалений FDA для лікування вікової макулярної дегенерації [51]. Інший ліпосомальний препарат Foslip, що являє собою 5,10,15,20-тетра-(*m*-гідроксифеніл)хлорин у ліпосомах з дипальмітоїл-фосфатидилхоліну та дипальмітоїл-фосфатидилгліцеролу, зараз проходить доклінічні випробування. На стадії клінічних випробувань перебуває нанокompatит фталокіаніну 4 з кремнієвими НЧ [72].

III. Композитні ФС на основі НЧ золота

Недоліки застосовуваних нині ФС, з одного боку, і надзвичайно перспективні фізико-хімічні і біологічні властивості НЧ золота, з другого,

роблять доцільними пошуки шляхів створення на основі останніх композитних ФС, які дозволили би подолати існуючі обмеження застосування ФДТ і підвищити її ефективність.

НЧ золота є хорошими транспортерами ФС, що особливо важливо за гідрофобності останніх. Існують два основних варіанти транспорту ФС: його молекули можуть знаходитись або на поверхні НЧ, або ж бути інкапсульованими в середині її. Кожен з цих варіантів має свої достоїнства і недоліки. ФС, що переноситься на поверхні НЧ, після досягнення пухлини може ензиматично (у випадку ковалентного приєднання), або самостійно (при нековалентному зв'язку) від'єднуватись від носія, потрапляти на плазматичну мембрану чи всередину клітини і після опромінення світлом призводити до руйнування пухлини [30, 37].

У випадку знаходження ФС всередині НЧ він є більш надійно захищеним від деградації на шляху до пухлини. В той же час його фотореакційна здатність може бути обмежена. Порівнюючи ці дві системи, деякі автори зазначають, що молекули ФС, приєднані до поверхні НЧ, значно краще, ніж інкапсульовані, сприяють утворенню і дифузії синглетного кисню [66].

Серед ФС, що активно випробовуються зараз у нанокompatитній формі, значне місце займають фталокіаніни у зв'язку з їх високим коефіцієнтом екстинкції для червоного випромінювання з довжиною хвилі ~670 нм, великим квантовим виходом збуджених станів і легкою функціоналізацією. Так, в роботі [44] була показана можливість створення самозбірних моношарів тетра-заміщеного Zn-фталокіаніну на НЧ золота; при розчиненні такого комплексу у диметилсульфоксиді близько 100% молекул ФС знаходились у мономерній формі (порівняно з 12% при розчиненні вільного ФС). Виявилось, що після приєднання Zn-фталокіаніну до НЧ збільшується квантовий вихід синглетного кисню у порівнянні з вільним ФС.

Система, запропонована іншими дослідниками [67], також базувалась на приєднаних до НЧ золота (2-4 нм) похідних Zn-фталокіаніну. І в цьому випадку молекули ФС у композиті залишались при розчиненні у мономерній формі. Як і в попередній роботі, такі ФС після опромінення світлом демонстрували більший вихід синглетного кисню ($\Phi_{\Delta}=0,65$) у порівнянні з вільним ФС ($\Phi_{\Delta}=0,45$). Опромінення клітин лінії HeLa, інкубованих з цим нанокompatитом, призводило до їх загибелі; при цьому він потрапляв всередину клітин. Ефективність цього нанокompatиту *in vivo* була продемонстрована на амеланотичній меланомі мишей лінії C57/Bl [11]. Фталокіанін у

формі композиту більш вибірково накопичувався у пухлині: за добу після введення вільного фталоціаніну його рівень в пухлині був у 2,3 рази більшим, ніж у шкірі, а при ін'єкції тваринам нанокompозиту – у 5,5 разів. Автори відмітили добру фотодинамічну ефективність нанокompозиту при здійсненні опромінення пухлин через 3 години після введення препарату, коли досить велика кількість його ще знаходилась у крові. Композит був здатний ефективно пошкоджувати ендотелій судин, що живлять пухлину.

У [13] показано ефективність композиту, створеного на базі ПЕГ-ільованих НЧ золота і гідрофобного фталоціаніну 4. Як відомо, ПЕГ є одним з небагатьох матеріалів, які не взаємодіють з протеїнами сироватки крові і збільшують час циркуляції препарату. На поверхні НЧ він створює біосумісну «сітку», що, з одного боку, дає змогу транспортувати до пухлини гідрофобні ФС, а з іншого, робить поверхню композиту гідрофільною. Як показали дослідження *in vitro* та *in vivo*, процес транспорту ФС проходить у цьому випадку надзвичайно ефективно. Внутрішньовенне введення фталоціаніну 4 у складі нанокompозиту приводило до зменшення часу накопичення ФС у пухлині, перещепленій мишам, до 2 годин, в той час як вільний ФС досягав максимальної концентрації у пухлині лише через 2 дні. Авторами підраховано, що всю сферичну поверхню НЧ діаметром 5 нм покриває до 100 молекул фталоціаніну. Але при заповненні поверхні НЧ фталоціаніном більше, ніж на 30%, НЧ швидше агрегують, що зменшує тривалість життя композиту. Імовірно, одним із факторів, що забезпечив позитивний результат у цих дослідженнях, була водорозчинність композиту.

В іншій роботі та ж група показала, як різні способи приєднання ФС впливають на транспорт нанокompозиту, і, відповідно, на результат ФДТ [14]. Для цього в якості ФС було обрано дві гідрофобні сполуки: фталоціанін 4 та його тіольований аналог – фталоціанін 129. До ПЕГ-ільованих НЧ золота фталоціанін 4 приєднувався нековалентно через аміногрупу, а фталоціанін 129 – ковалентно через тіольну групу. Для перевірки ефективності вивільнення обох ФС із композитів *in vitro* використано водно-толуолову систему. Композит вносили в водну фазу та після визначеного терміну реєстрували накопичення гідрофобного ФС у толуолі. Накопичення фталоціаніну 4 сягало максимуму приблизно через годину. Для фталоціаніну 129 цей час був у 10 разів більшим.

Аналогічні результати було отримано при порівнянні накопичення цих ФС у пухлинних кліти-

нах лінії HeLa. Основна маса НЧ, навантажених фталоціаніном 4, зупинялись на плазматичній мембрані і вивільняли ФС у клітину. В кінцевому результаті переважна більшість молекул цього ФС накопичувалось у мітохондріях. Композит з фталоціаніном 129 потрапляв у клітину шляхом ендцитозу і всередині везикули повільно вивільняв ФС. При цьому лише незначна кількість НЧ потрапляла всередину клітин. Відповідно, загибель клітин HeLa, опромінених після інкубації з композитом НЧ-фталоціанін 4, була значно вищою, ніж з композитом НЧ-фталоціанін 129.

Значний інтерес становлять спроби цілеспрямованого транспорту до пухлини НЧ з ФС, приєднаним до них за допомогою антитіл. У роботі [61] було скомпоновано НЧ золота (4 нм), похідне фталоціаніну та антитіло до HER2. В якості лінкера використовували модифікований поліетиленгліколь HS-ПЕГ-COОН. Тіольною групою ПЕГ приєднувався до НЧ, а до його карбоксильної групи ковалентно приєднувалось антитіло. При цьому одна така НЧ несла на собі близько 10 молекул ФС. Присутність у композиті ПЕГ робила його розчинним і стабільним у воді та збільшила час циркуляції препарату в крові. Опромінення композиту червоним світлом призводило до активного генерування синглетного кисню. Експерименти, проведені *in vitro*, показали, що з двох використаних клітинних моделей ефективною мішенню для цього композиту були клітини раку молочної залози SK-BR-3, на поверхні яких зареєстровано гіперекспресію рецептора епідермального фактору росту HER2. В той же час, ефективність ураження клітин раку молочної залози лінії MDA-MB-231, в яких відсутня гіперекспресія цього рецептора, була значно нижчою порівняно з клітинами SK-BR-3.

Burda зі співавт. [15] розробили пептид-кон'юговані НЧ для транспорту гідрофобних ФС до однієї з найзлякніших і важкодоступних для лікування пухлин – гліобластоми (табл. 1). До НЧ золота приєднували фрагмент епідермального фактору росту (ЕФР) і фталоціанін 4. Розмір використаних в цьому кон'югаті НЧ (діаметр 5 нм) забезпечував, на думку авторів, приєднання необхідної кількості молекул ФС і не занадто швидке виведення препарату з крові нирками. З іншого боку, такий розмір дозволяв НЧ проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Як і у попередній роботі, лінкером для поєднання НЧ з пептидом слугував HS-ПЕГ-COОН. Було показано, що у кон'югаті спостерігається гасіння флуоресценції фталоціаніну 4, котра відновлювалась лише при від'єднанні ФС від НЧ, зокрема при його пере-

ході у мембрану мітохондрій. В ході дослідження було встановлено, що основним шляхом потрапляння фталоціаніну 4 в клітини гліобластоми є рецептор-опосередкований ендоцитоз, при чому самі НЧ майже не потрапляли в середину клітин. Автори зробили також висновок, що пептид дає змогу кон'югату довше залишатись приєднаним до плазматичної мембрани. В результаті вдається досягти 10-кратної різниці в накопиченні у

пухлині ФС при використанні в якості його транспортера НЧ з фрагментом ЕФР, у порівнянні з менш ефективним кон'югатом без пептиду. При вивченні тканинного розподілу препарату було показано, що у більшості тканин, в тому числі і в пухлині, максимум накопичення НЧ золота реєструвався через 4 години після введення, і лише у селезінці він спостерігався пізніше – через 7 днів після введення.

Таблиця 1

Композитні ФС з НЧ золота

Форма та розмір НЧ	ФС	Дослідницька модель	Джерело
Наносфери (5 нм)	Тетра-заміщений Zn-фталоціанін	<i>in vitro</i> – розчини	[44]
Наносфери (2-4 нм)	Похідне Zn-фталоціаніну	<i>in vitro</i> – клітинна лінія HeLa	[67]
Наносфери (2-4 нм)	Похідне Zn-фталоціаніну	<i>in vivo</i> – миші з меланомою	[11]
Наносфери (5 нм)	Фталоціанін 4	<i>in vitro</i> – розчини; <i>in vivo</i> – nude миші-пухлиноносії	[13]
Наносфери (5 нм)	Фталоціанін 4, фталоціанін 129	<i>in vitro</i> – розчини, клітинна лінія HeLa	[14]
Наносфери (4 нм)	Кон'югат Zn-фталоціаніну з HER2	<i>in vitro</i> – клітинні лінії з різною експресією HER2	[61]
Наносфери (5 нм)	Фталоціанін 4	<i>in vitro</i> – клітинна лінія гліоми 9L.E29; <i>in vivo</i> – миші з гліомою людини Gli36Δ5	[15]
Наносфери (14,7 нм)	Кон'югат порфірину і бруцину	<i>in vitro</i> – клітинні лінії карцином 4T1 та PE/CA-PJ34; <i>in vivo</i> – миші з карциномою PE/CA-PJ34	[71]
Наносфери (15 та 45 нм)	Гематопорфірин	<i>in vitro</i> – клітинні лінії лейкозу людини MT-4 та Jurkat	[21]
Наносфери (15 нм)	Хлорин е6	<i>in vitro</i> – клітинні лінії лейкозу людини MT-4 та Namalwa; <i>in vivo</i> – миші з карциномою Льюїс	[1]
Наносфери (15 нм)	Хлорин е6	<i>in vitro</i> – клітинна лінія лейкозу людини MT-4	[22]
Наносфери (~30 нм)	5-амінолевулінова кислота	<i>in vitro</i> – неонатальні фібробласти людини, клітинна лінія фібросаркоми людини HT1080	[50]
Наносфери (13, 50 та 100 нм)	Індоціаніновий зелений	<i>in vitro</i> – клітинна лінія карциноми людини A549	[37]
Нанострижні (35x9,3 нм)			
Нанострижні (aspect ratio 3,3)	Хлорин е6	<i>in vitro</i> – клітинні лінії лейкозів людини CCRF-CEM та Ramos	[65]
Нанострижні (33,7x9,1 нм)	Похідне Al-фталоціаніну	<i>in vitro</i> – клітинна лінія карциноми SCC7; <i>in vivo</i> – миші з карциномою SCC7	[30]
Нанострижні (50x12 нм)	Хлорин е6	<i>in vitro</i> – клітинні лінії карцином людини HeLa та KB	[28]
Нанострижні (33,6x8,7 нм)	Пірофеофорбід-α	<i>in vitro</i> – клітинні лінії фібросаркоми людини HT1080 та аденокарциноми BT20	[31]
Декаедри (8-25 нм)	Похідне пурпурину-18	<i>in vitro</i> – клітинна лінія карциноми людини A549	[17]
Декаедри (8-25 нм)	Похідне пурпурину-18	<i>in vitro</i> – клітинна лінія карциноми людини A549	[40]
Наноклітки (~50 нм)	Похідне пірофеофорбїду	<i>in vitro</i> – розчини, клітинна лінія карциноми миші Colon-26; <i>in vivo</i> – миші з карциномою Colon-26	[60]

Якщо застосування сферичних НЧ золота мотивовано тільки виграшем від їх транспортної функції, то використання золотих НЧ у формі нанострижнів дозволяє реалізувати їх унікальні оптичні властивості, в першу чергу локальний поверхневий плазмонний резонанс [29]. Цим пояснюється інтерес дослідників до таких НЧ. Застосування золотих нанострижнів завдяки зсуву смуги плазмонного світлопоглинання в ближньо-інфрачервону область спектру здатне, зокрема, забезпечити досягнення фототермічного ефекту і здійснення комбінованої ФДТ та ФТТ пухлин. Так, у дослідженні [30] було іммобілізовано негативно заряджений ФС (тетрасульфонат Al(III)-фталоціанін-хлориду) на покритих ПЕГ нанострижнях золота за допомогою електростатичної взаємодії. Нековалентний зв'язок між НЧ і ФС давав можливість останньому за певних умов від'єднуватись від композиту. Показано, що НЧ, навантажені ФС, накопичувалися шляхом ендоситозу в ендосомах та лізосомах сквамозноклітинної карциноми SCC7 і після опромінення інфрачервоним світлом активно вивільняли молекули ФС. Це підтверджувалось тим, що флуоресценція клітин, проінкубованих з композитом, була у 4 рази вищою за таку у клітин, проінкубованих лише з ФС. Відповідно, виживаність клітин після їх інкубації з композитом та опромінення лазером на довжині хвилі 670 нм була нижчою, ніж в опроміненіх після інкубації з вільним ФС. У досліджах *in vivo* даний композит добре накопичувався в підшкірно перещепленій мишам пухлині SCC7. Після ФДТ вдалось досягнути зменшення розміру пухлин на 79%, а при поєднанні ФДТ і ФТТ – на 95%.

В іншій роботі [37] для забезпечення підвищеної фотоабсорбції в тепловій (інфрачервоній) частині спектру було створено нанокompозит на базі гідрофільного негативно зарядженого ФС індоціаніну зеленого, максимум поглинання якого лежить в інфрачервоній області спектру. В цьому дослідженні використовували нанострижні (35×9,3 нм) або наносфери золота різного діаметру (13, 50 та 100 нм). З метою досягнення електростатичної взаємодії у композиті негативний заряд сферичних НЧ було змінено на протилежний за рахунок приєднання до їх поверхні позитивно зарядженого полімеру поліетиленіміну. Крім того, для активного транспорту ФС до клітин карциноми легень людини A549, яка характеризується гіперекспресією рецептора ЕФР, всі композити були також електростатично поєднані з антитілами до цього рецептора. Встановлено, що опромінення клітин світлом ближньої інф-

рачервоній області спектру значно ефективніше елімінувало клітини після їх преінкубації з тими композитами, які містили антитіла. При цьому зі збільшенням розміру сферичних НЧ збільшувалась і загибель клітин. Це дослідження ще раз підтверджує важливість розмірних параметрів НЧ для ефективності композиту.

Цікаву розробку на базі нанострижнів золота запропонували Wang зі співавт. [65]. Молекули хлорину еб були спочатку приєднані до 3' кінця специфічного аптамерного ДНК сенсора. Далі цю конструкцію іншим кінцем аптамера з'єднали з нанострижнями золота. Особливістю такого композиту є те, що у звичайному стані одноланцюгова ДНК аптамера є закритою (формує шпильку), так як її кінці містять комплементарні ділянки. В такому стані ФС знаходиться близько до НЧ і при опроміненні світлом не здатен флуоресцювати. Відомо, що НЧ золота здатні гасити енергію збудження флуорохромів навіть на відстані близько 40 нм [25]. Приєднання композиту до клітини-мішені призводило до зміни конформації аптамеру, віддаленню ФС від НЧ та його флуоресценції при опроміненні клітин світлом.

На противагу попередній роботі, Huang зі співавт. при використанні нанострижнів золота розміром 50×12 нм вдалось досягти підсилення збудження молекул ФС [28]. Хлорин еб був приєднаний до НЧ електростатично. Один з максимумів поглинання, що виявлявся у нанокompозиту (але не у вільного хлорину еб), був розташований біля довжини хвилі 515 нм. При опроміненні розчинів препаратів світлом з такою довжиною хвилі флуоресценція композиту ефективно збільшувалась, в той час як флуоресценція вільного ФС була дуже слабкою. Автори зробили висновок, що поглинута НЧ енергія переносилась на кон'югований ФС. Накопичення вільного хлорину еб у пухлинних клітинах HeLa після 2 годин інкубації було значно меншим, ніж для ФС у складі композиту. Автори пояснюють це тим, що хлорин еб, як і плазматична мембрана клітин, заряджений негативно, а отже ФС відштовхувався від клітин. В той же час нанокompозит був заряджений позитивно, а тому приєднувався до клітини. Базуючись на результатах флуоресцентних вимірювань, автори підраховали, що накопичення вільного ФС у клітинах було в 3,3 рази нижче, ніж у складі композиту. У подальших дослідках на культурі HeLa було показано, що для досягнення однакового рівня загибелі клітин при фотодинамічному впливі концентрація вільного хлорину еб мала бути утричі вища за концентрацію ФС, зв'язаного з НЧ золота.

Високу ефективність композитних препаратів, створених на основі плазмонно-резонансних НЧ іншої форми (нанокліток), було встановлено у дослідях з використанням ФС, котрий являв собою похідне пірофеофорбїду [60]. У цьому композиті молекули ФС нековалентно приєднували до НЧ, покритих функціоналізованим ПЕГ. Присутність в інкубаційному середовищі сироватки крові значно стимулювала вивільнення з композиту пірофеофорбїду. Компоненти композиту були підібрані таким чином, що максимум плазмонного резонансу НЧ співпадав з максимумом флуоресценції ФС, що, на думку авторів, і стало причиною збільшення продукції синглетного кисню композитним ФС у порівнянні з вільним пірофеофорбїдом. Фотодинамічний вплив на пухлинні клітини *in vitro* та досліди, проведені *in vivo*, продемонстрували переваги нанокompозиту над вихідним ФС.

Низка дослідницьких груп працюють над проблемою підвищення вибіркової накопичення у пухлині НЧ золота, комплексованих з ФС, і намагаються створити композит, який би вивільняв ФС лише в зоні пухлини, що відповідно зводило би до мінімуму імовірність пошкодження здорових тканин під час ФДТ. У роботі [31] ФС було приєднано до нанострижнів золота за допомогою поліпептидного лінкера, сконструйованого таким чином, що він міг слугувати субстратом для протеаз. Таку конструкцію було розроблено з розрахунку на те, що флуоресценція та фототоксичність кон'югованого із золотом ФС (пірофеофорбїду- α) будуть відсутні до моменту розрізання лінкера матричною металопротеїназою-2 – ферментом, важливим для дисемінації та інвазії пухлин [46]. Для експериментів *in vitro* було обрано клітини лінії фібросаркоми людини HT1080, що характеризуються гіперекспресією матричної металопротеїнази-2, та клітини аденокарциноми грудей BT20, у яких цей фермент не експресується. Після інкубації обох типів клітин з композитом флуоресценція ФС спостерігалась лише при опроміненні світлом клітин HT1080. Передбачувано, і загибель цих клітин після ФДТ з композитом була вищою, ніж клітин BT20.

Існують окремі роботи, присвячені синтезу нанокompозитів з нетрадиційними ФС. Наприклад, один такий нанокompозит синтезовано на базі ФС хлоринного ряду пурпурину-18, максимум поглинання якого знаходиться у ближній інфрачервоній області спектру (довжина хвилі 767 нм) [17]. Цей ФС використали як відновник HAuCl_4 у реакції синтезу НЧ золота, і в результаті було одержано стабільний у водних розчинах

композит з НЧ золота декаедричної форми (середній діаметр 8-25 нм), покритих ФС. Пізніше у дослідях *in vitro* на культурі клітин раку легень A549 цими ж авторами було показано високу терапевтичну перспективність отримання композитів такого типу [40].

Ще одним успішним композитом виявилось поєднання НЧ золота діаметром близько 15 нм з порфірин-бруциновими кон'югатами [71]. Опромінення світлом сквамозно-клітинної карциноми PE/CA-PJ34 через 6 годин після внутрішньовенного введення Nude мишам нанокompозиту призводило до повної елімінації пухлини у всіх мишей групи.

Практично важливим є безпосереднє порівняння активності нанокompозитів золота з різними ФС, але, на жаль, таких робіт мало. Дослідження на одній і тій же культурі малігнізованих лімфоцитів людини лінії МТ-4 фотодинамічної активності композитів золота (наносфери діаметром 15 та 45 нм), поєднаного з гематопорфірином [21] або офіційним препаратом хлорину еб – фотолоном [1], показало значно більший потенціуючий ефект НЧ у відношенні гематопорфірину в порівнянні з хлорином еб. Можливою причиною такої різниці може бути перерозподіл відносного внеску у механізм цитотоксичної дії цих ФС синглетного кисню і вільних радикалів – основних ефекторів ФДТ [22].

Окреме місце слід відвести дослідженню [50]. Використовуючи поліетиленімін, автори синтезували позитивно заряджені сферичні НЧ золота з діаметром близько 30 нм, після чого приєднували до них за допомогою електростатичної взаємодії прекурсор протопорфірину IX – 5-амінолевулінову кислоту. У дослідженнях *in vitro* композит було виявлено на поверхні плазматичної мембрани неонатальних фібробластів шкіри людини NHDF (немалігнізовані клітини) та фібросаркоми людини HT1080 (пухлинні клітини). Накопичення протопорфірину IX в обох типах клітин було максимальним через 24-26 годин після внесення нанокompозиту. Але для HT1080 воно було у 5 разів більшим, ніж для NHDF. Смертність клітин, інкубованих з нанокompозитом, після опромінення світлом статистично достовірно відрізнялась від такої для клітин, проінкубованих з вільною 5-амінолевуліновою кислотою, лише для малігнізованих клітин HT1080. Отже, вибірковість дії на малігнізовані клітини нанокompозиту золота з 5-амінолевуліновою кислотою показала переваги застосування композиту цього препарату, хоча в даному випадку НЧ були комплексовані не з самим ФС, а з його метаболічним попередником.

Так як синглетний кисень є одною з основних цитотоксичних сполук, що генеруються при ФДТ, існують спроби розробити на базі НЧ золота препарати, які здатні утворювати синглетний кисень без ФС [64]. Хоча квантовий вихід синглетного кисню у цих НЧ доволі малий (3,7%), такі наноконізати дуже стабільні навіть при високих концентраціях. Можливо, після вдосконалення вони стануть альтернативною класичним ФС для ФДТ.

Висновок

Певні успіхи у створенні ефективних наноконізатних ФС на основі золота були досягнуті шляхом раціонального дизайну конізату, що врахував усі значимі властивості його конізатів: НЧ золота, ФС і допоміжних молекул (лінкерів, стабілізаторів та ін.), а також способу їх поєднання. Наноконізат має бути, в першу чергу, безпечним для організму і ефективно транспортувати ФС у пухлину. Інші вимоги до таких конізатних ФС включають: водорозчинність – для зручності внутрішньосудинного введення та запобігання агрегації частинок у кров'яному

руслі; здатність тривалий час уникати захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи і циркулювати в крові, не зазнаючи швидкого виведення нирками; спроможність екстравазації крізь аномальні (збільшені) щілини між ендотеліальними клітинами судин у пухлині; а також можливість проникнення крізь щільну строму до пухлинних клітин і довге затримання у пухлині.

Протягом останніх років було апробовано значну кількість оригінальних ідей, спрямованих на вирішення цих задач, і отримані результати дозволяють дійти загального висновку про принципову можливість підвищення ефективності ФДТ пухлин шляхом застосування нанозолота. Тим не менш, жоден конізат ФС з НЧ золота поки що не був зареєстрований FDA або агентствами інших країн. Побічні наслідки використання наноконізатних ФС, – такі, як довготривале виведення препаратів з організму і накопичення їх в неуражених пухлиною органах, зокрема в печінці та селезінці, – є важливою проблемою, що має бути вирішена для успішного запровадження конізатів у клінічну практику.

Література

1. Гамалія М.Ф. Фотодинамічна активність сенсифілізаторів другого покоління — фотолону (хлорину е6) та його золотого наноконізату: досліді in vitro та in vivo / М.Ф.Гамалія, С.Д.Шишко, І.О.Штонь та ін. // Фотобіологія та фотомедичина.— 2012.— Т.9, №1,2.— С.94–98.
2. Хлебцов Н.Г. Биораспределение и токсичность золотых наночастиц / Н.Г.Хлебцов, Л.А.Дыкман // Нанобиология.— 2010.— Т.6, №1–2.— С.39–59.
3. Acharya S. Targeted epidermal growth factor receptor nanoparticle bioconjugates for breast cancer therapy / S.Acharya, F.Dilnawaz, S.K.Sahoo // Biomaterials.— 2009.— Vol.30, №29.— P.5737–5750.
4. Alexis F. Nanoparticle technologies for cancer therapy / F.Alexis, E.M.Pridgen, R.Langer et al. // Handb. Exp. Pharmacol.— 2010.— Vol.197.— P.55–86.
5. Arvizo R.R. Mechanism of anti-angiogenic property of gold nanoparticles: role of nanoparticle size and surface charge / R.R.Arviso, S.Rana, O.R.Miranda et al. // Nanomedicine.— 2011.— Vol.7, №5.— P.580–587.
6. Berg K. Cellular uptake and relative efficiency in cell inactivation by photoactivated sulfonated meso-tetraphenylporphines / K.Berg, J.C.Bommer, J.W.Winkelman et al. // Photochem. Photobiol.— 1990.— Vol.52, №4.— P.775–781.
7. Berg K. Lysosomes and microtubules as targets for photochemotherapy of cancer / K.Berg, J.Moan // Photochem. Photobiol.—1997.— Vol.65, №3.— P.403–409.
8. Boisselier E. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity / E.Boisselier, D.Astruc // Chem. Soc. Rev.— 2009.— Vol.38, №6.— P.1759–1782.
9. Brust M. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid-liquid system / M.Brust, M.Walker, D.Bethell et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun.— 1994.— №7.— P.801–802.
10. Byrne J.D. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics / J.D.Byrne, T.Betancourt, L.Brannon-Peppas // Adv. Drug Deliv. Rev.— 2008.— Vol.60, №15.— P.1615–1626.
11. Camerin M. The in vivo efficacy of phthalocyanine-nanoparticle conjugates for the photodynamic therapy of amelanotic melanoma / M.Camerin, M.Magaraggia, M.Soncin et al. // Eur. J. Cancer.— 2010.— Vol.46, №10.— P.1910–1908.
12. Chatterjee D.K. Nanoparticles in photodynamic therapy: an emerging paradigm / D.K.Chatterjee, L.S.Fong, Y.Zhang // Adv. Drug Deliv. Rev.— 2008.— Vol.60, №15.— P.1627–1637.
13. Cheng Y. Highly efficient drug delivery with gold nanoparticle vectors for in vivo photodynamic therapy of cancer / Y.Cheng, C.A.Samia, J.D.Meyers et al. // J. Amer. Chem. Soc.— 2008.— Vol.130, №32.— P.10643–10647.
14. Cheng Y. Delivery and efficacy of a cancer drug as a function of the bond to the gold nanoparticle surface / Y.Cheng, A.C.Samia, J.Li et al. // Langmuir.— 2010.— Vol.26, №4.— P.2248–2250.
15. Cheng Y. Addressing brain tumors with targeted gold nanoparticles: a new gold standard for hydrophobic drug delivery? / Y.Cheng, J.D.Meyers, R.S.Agnes et al. // Small.— 2011.— Vol.7, №16.— P.2301–2306.
16. Damoiseau X. Increase of the photosensitizing efficiency of the Bacteriochlorin a by liposome-incorporation

- / X.Damoiseau, H.J.Schuitmaker, J.W.Lagerberg et al. // *J. Photochem. Photobiol. B.*— 2001.— Vol.60, №1.— P.50–60.
17. Demberelnyamba D. Newly synthesized water soluble cholinium-purpurin photosensitizers and their stabilized gold nanoparticles as promising anticancer agents / D.Demberelnyamba, M.Ariunaa, Y.K.Shim // *Int. J. Mol. Sci.*— 2008.— Vol.9, №5.— P.864–871.
18. Doane T. Nanoparticle mediated non-covalent drug delivery / T.Doane, C.Burda // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2013.— Vol.65, №5.— P.607–621.
19. Dreaden E.C. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine / E.C.Dreaden, A.M.Alkilany, X.Huang et al. // *Chem. Soc. Rev.*— 2012.— Vol.41, №7.— P.2740–2779.
20. Dykman L.A. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects / L.A.Dykman, N.G.Khlebtsov // *Acta Naturae.*— 2011.— Vol.3, №2.— P.34–55.
21. Gamaleia N.F. Photodynamic activity of hemato-porphyrin conjugates with gold nanoparticles: experiments in vitro / N.F.Gamaleia, E.D.Shishko, G.A.Dolinsky et al. // *Exp. Oncol.*— 2010.— Vol.32, №1.— P.44–47.
22. Gamaleia N.F. Photodynamic activity of nano-gold-doped Fotolon: free radicals versus singlet oxygen / N.F.Gamaleia, G.A.Dolinsky, E.D.Shishko et al. // *Forum Immunopathol. Dis. Therap.*— 2011.— Vol.2, №3.— P.237–246.
23. Ge J. Core-satellite nanocomposite catalysts protected by a porous silica shell: controllable reactivity, high stability, and magnetic recyclability / J.Ge, Q.Zhang, T.Zhang et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2008.— Vol.47, №46.— P.8924–8928.
24. Gil P.R. Composite nanoparticles take aim at cancer / P.R.Gil, W.J.Parak // *ACS Nano.*— 2008.— Vol.2, №11.— P.2200–2205.
25. Griffin J. Size- and distance-dependent nanoparticle surface-energy transfer method for selective sensing of hepatitis C virus RNA / J.Griffin, A.K.Singh, D.Senapati et al. // *Chemistry.*— 2009.— Vol.15, №2.— P.342–351.
26. Haley B. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment / B.Haley, E.Frenkel // *Urol. Oncol.*— 2008.— Vol.26, №1.— P.57–64.
27. Huang P. Photosensitizer-conjugated silica-coated gold nanoclusters for fluorescence imaging-guided photodynamic therapy / P.Huang, J.Lin, S.Wang et al. // *Biomaterials.*— 2013.— Vol.34, №19.— P.4643–4654.
28. Huang X. The conjugates of gold nanorods and chlorin e6 for enhancing the fluorescence detection and photodynamic therapy of cancers / X.Huang, X.J.Tian, W.L.Yang et al. // *Phys. Chem. Chem. Phys.*— 2013.— Добавить том, номер журнала и страницы.
29. Jain P.K. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine / P.K.Jain, X.Huang, I.H.El-Sayed et al. // *Acc. Chem. Res.*— 2008.— Vol.41, №12.— P.1578–1586.
30. Jang B. Gold nanorod-photosensitizer complex for near-infrared fluorescence imaging and photodynamic/ photothermal therapy in vivo / B.Jang, J.Y.Park, C.H.Tung et al. // *ACS Nano.*— 2011.— Vol.5, №2.— P.1086–1094.
31. Jang B. Photosensitizer-conjugated gold nanorods for enzyme-activatable fluorescence imaging and photodynamic therapy / B.Jang, Y.Choi // *Theranostics.*— 2012.— Vol.2, №2.— P.190–197.
32. Jia X. Nanoparticles improve biological functions of phthalocyanine photosensitizers used for photodynamic therapy / X.Jia, L.Jia // *Curr. Drug Metab.*— 2012.— Vol.13, №8.— P.1119–1122.
33. Jiang J. Effect of timing, dose and interstitial versus nanoparticle delivery of tumor necrosis factor alpha in combinatorial adjuvant cryosurgery treatment of ELT-3 uterine fibroid tumor / J.Jiang, J.Bischof // *Cryo. Letters.*— 2010.— Vol.31, №1.— P.50–62.
34. Jiang W. Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent / W.Jiang, B.Y.Kim, J.T.Rutka et al. // *Nat. Nanotechnol.*— 2008.— Vol.3, №3.— P.145–150.
35. Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartyl chlorin e6 in cancer patients // *J. Photochem. Photobiol. B.*— 1997.— Vol.39, №1.— P.81–83.
36. Khlebtsov B.N. Silver nanocubes and gold nanocages: fabrication and optical and photothermal properties / B.N.Khlebtsov, V.A.Khanadeev, I.L.Maksimova et al. // *Nanotech. in Russia.*— 2010.— Vol.5, №7-8.— P.454–468.
37. Kuo W.S. Gold nanomaterials conjugated with indocyanine green for dual-modality photodynamic and photothermal therapy / W.S.Kuo, Y.T.Chang, K.C.Cho et al. // *Biomaterials.*— 2012.— Vol.33, №11.— P.3270–3278.
38. Lee D.E. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis / D.E.Lee, H.Koo, I.C.Sun et al. // *Chem. Soc. Rev.*— 2012.— Vol.41, №7.— P.2656–2672.
39. Liu Y. Synthesis, stability, and cellular internalization of gold nanoparticles containing mixed peptide-poly(ethylene glycol) monolayers / Y.Liu, M.K.Shipton, J.Ryan et al. // *Anal. Chem.*— 2007.— Vol.79, №6.— P.2221–2229.
40. Lkhagvadulam B. Synthesis and photodynamic activities of novel water soluble purpurin-18-N-methyl-D-glucamine photosensitizer and its gold nanoparticles conjugate / B.Lkhagvadulam, J.H.Kim, I.Yoon et al. // *J. Porphyrins Phthalocyanines.*— 2012.— Vol.16, №4.— P.331–340.
41. Lowery A.R. Immunonanoshells for targeted photothermal ablation of tumor cells / A.R.Lowery, A.M.Gobin, E.S.Day et al. // *Int. J. Nanomedicine.*— 2006.— Vol.1, №2.— P.149–154.
42. Lu F. Gold nanoparticles for diagnostic sensing and therapy / F.Lu, T.L.Doane, J.J.Zhu et al. // *Добавить название журнала.*— 2012.— Vol.393, №1.— P.142–153.
43. Malik Z. Fourier transform multipixel spectroscopy and spectral imaging of protoporphyrin in single melanoma cells / Z.Malik, M.Dishi, Y.Garini // *Photochem. Photobiol.*— 1996.— Vol.63, №5.— P.608–614.
44. Moeno S. Synthesis and photophysical properties of a novel zinc photosensitizer and its gold nanoparticle conjugate / S.Moeno, E.Antunes, T.Nyokong et al. // *J. Photochem. Photobiol. A.*— 2011.— Vol.222?, №2.— P.343–350.

45. Morgan M.T. Dendrimer-encapsulated camptothecins: increased solubility, cellular uptake, and cellular retention affords enhanced anticancer activity in vitro / M.T.Morgan, Y.Nakanishi, D.J.Kroll et al. // *Cancer Res.*— 2006.— Vol.66, №24.— P.11913–11921.
46. Murray N.P. Differential expression of matrix metalloproteinase-2 expression in disseminated tumor cells and micrometastasis in bone marrow of patients with nonmetastatic and metastatic prostate cancer: theoretical considerations and clinical implications — an immunocytochemical study / N.P.Murray, E.Reyes, P.Tapia et al. // *Bone Marrow Res.*— 2012.— Vol.2012.— P.1–9.
47. Nativo P. Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles / P.Nativo, I.A.Prior, M.Brust // *ACS Nano.*— 2008.— Vol.2, №8.— P.1639–1644.
48. Nguyen K.T. Targeted nanoparticles for cancer therapy: promises and challenges // *J. Nanomedic. Nanotechnol.*— 2011.— Vol.2, №5.— P.1–2.
49. O'Neal D.P. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles / D.P.O'Neal, L.R.Hirsch, N.J.Halas et al. // *Cancer Lett.*— 2004.— Vol.209, №2.— P.171–176.
50. Oo M.K. 5-aminolevulinic acid-conjugated gold nanoparticles for photodynamic therapy of cancer / M.K.Oo, X.Yang, H.Du et al. // *Nanomedicine (Lond.)*— 2008.— Vol.3, №6.— P.777–786.
51. Paszko E. Nanodrug applications in photodynamic therapy / E.Paszko, C.Ehrhardt, M.O.Senge et al. // *Photodiagnosis. Photodyn. Ther.*— 2011.— Vol.8, №1.— P.14–29.
52. Peng Q. Localization of potent photosensitizers in human tumor LOX by means of laser scanning microscopy / Q.Peng, J.Moan, G.Farrants et al. // *Cancer Lett.*— 1990.— Vol.53, №2-3.— P.129–139.
53. Peng Q. Subcellular localization, redistribution and photobleaching of sulfonated aluminum phthalocyanines in a human melanoma cell line / Q.Peng, G.W.Farrants, K.Madslie et al. // *Int. J. Cancer.*—1991.— Vol.49, №2.— P.290–295.
54. Prabhu V. Nanoparticles in drug delivery and cancer therapy: the giant rats tail / V.Prabhu, S.Uzzaman, V.M.B.Grace et al. // *J. Cancer Ther.*— 2011.— Vol.2, №3.— P.325–334.
55. Roberts W.G. In vitro photosensitization I. Cellular uptake and subcellular localization of mono-L-aspartyl chlorin e6, chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine, and photofrin II / W.G.Roberts, M.W.Berns // *Lasers Surg. Med.*— 1989.— Vol.9, №2.— P.90–101.
56. Rosenkranz A.A. Targeted intracellular delivery of photosensitizers to enhance photodynamic efficiency / A.A.Rosenkranz, D.A.Jans, A.S.Sobolev // *Immunol. Cell Biol.*— 2000.— Vol.78, №4.— P.452–464.
57. Scully A.D. Laser line-scanning confocal fluorescence imaging of the photodynamic action of aluminum and zinc phthalocyanines in V79-4 Chinese hamster fibroblasts / A.D.Scully, R.B.Ostler, A.J.MacRobert et al. // *Photochem. Photobiol.*—1998.— Vol.68, №2.— P.199–204.
58. Sershen S.R. Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery / S.R.Sershen, S.L.Westcott, N.J.Halas et al. // *J. Biomed. Mater. Res.*— 2000.— Vol.51, №3.— P.293–298.
59. Shukla R. Laminin receptor specific therapeutic gold nanoparticles (198AuNP-EGCg) show efficacy in treating prostate cancer / R.Shukla, N.Chanda, A.Zambre et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2012.— Vol.109, №31.— P.12426–12431.
60. Srivatsan A. Gold nanocage-photosensitizer conjugates for dual-modal image-guided enhanced photodynamic therapy / A.Srivatsan, S.V.Jenkins, M.Jeon et al. // *Theranostics.*— 2014.— Vol.4, №2.— P.163–174.
61. Stuchinskaya T. Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using antibody-phthalocyanine-gold nanoparticle conjugates / T.Stuchinskaya, M.Moreno, M.J.Cook et al. // *Photochem. Photobiol. Sci.*— 2011.— Vol.10, №5.— P.822–831.
62. Sun I.C. Biocompatible glycol chitosan-coated gold nanoparticles for tumor-targeting CT imaging / I.C.Sun, J.H.Na, S.Y.Jeong et al. // *Pharm. Res.*— 2013. **Добавить том, номер и страницы**
63. Turkevich J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold / J.Turkevich, P.C.Stevenson, J.Hillier // *Discuss. Faraday Soc.*— 1951.— Vol.11.— P.55–75.
64. Vankayala R. Metal nanoparticles sensitize the formation of singlet oxygen / R.Vankayala, A.Sagadevan, P.Vijayaraghavan et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*— 2011.— Vol.50, №45.— P.10640–10644.
65. Wang J. Assembly of aptamer switch probes and photosensitizer on gold nanorods for targeted photothermal and photodynamic cancer therapy / J.Wang, G.Zhu, M.You et al. // *ACS Nano.*— 2012.— Vol.6, №6.— P.5070–5076.
66. Wang S. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy / S.Wang, R.Gao, F.Zhou et al. // *J. Mater. Chem.*— 2004.— Vol.14.— P.487–493.
67. Wieder M.E. Intracellular photodynamic therapy with photosensitizer-nanoparticle conjugates: cancer therapy using a «Trojan horse» / M.E.Wieder, D.C.Hone, M.J.Cook et al. // *Photochem. Photobiol. Sci.*— 2006.— Vol.5, №8.— P.727–734.
68. Wood S.R. The subcellular localization of Zn(II) phthalocyanines and their redistribution on exposure to light / S.R.Wood, J.A.Holroyd, S.B.Brown // *Photochem. Photobiol.*— 1997.— Vol.65, №3.— P.397–402.
69. Ye T.Y. Controlling the packing of gold nanoparticles with grafted liquid crystals / T.Y.Ye, X.F.Chen, K.Qian et al. // *J. Nanopart. Res.*— 2012.— Vol.14, №1055.— P.1–12.
70. Yoon I. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy / I.Yoon, J.Z.Li, Y.K.Shim // *Clin. Endosc.*— 2013.— Vol.46, №1.— P.7–23.
71. Zaruba K. Modified porphyrin-brucine conjugated to gold nanoparticles and their application in photodynamic therapy / K.Zaruba, J.Kralova, P.Rezanka et al. // *Org. Biomol. Chem.*— 2010.— Vol.8, №14.— P.3202–3206.
72. Zhao B. Enhanced photodynamic efficacy towards melanoma cells by encapsulation of Pc4 in silica nanoparticles / B.Zhao, J.J.Yin, P.J.Bilski et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 2009.— Vol.241, №2.— P.163–172.

**НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА КАК КОМПОНЕНТЫ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ТРЕТЬЕГО
ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

Штонь И.А., Гамалея Н.Ф.

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН
Украины,*

*ул. Васильковская, 45, г. Киев, 03022 Украина,
тел.: +38(044) 259-01-67, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua*

Наночастицы золота привлекают особое внимание специалистов в области медицины. Уникальные свойства этих наночастиц позволяют использовать их не только в качестве транспортеров терапевтических препаратов, но и как важные компоненты при создании нанокomпозитных средств таргетной фотодинамической и фототермической терапии опухолей. В статье рассматриваются особенности наночастиц золота, которые определяют эффективность нанокomпозита, и анализируются перспективные направления в разработке композитных фотосенсибилизаторов.

Ключевые слова: *наночастицы, золото, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы.*

**GOLD NANOPARTICLES AS COMPONENTS FOR THIRD GENERATION
PHOTOSENSITIZERS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMOURS**

Shton I.A., Gamaleia N.F.

*R.E.Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine
tel.: +38(044) 259-01-67, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua*

Gold nanoparticles are one of the most attractive to the medical science specialists. Unique properties of gold nanoparticles allow to use them not only as therapeutic agents transporters, but also as an important components of nanocomposite drugs for targeted photodynamic and photothermal therapy of tumors. The authors discuss main features of gold nanoparticles that determine nanocomposite effectiveness and analyze the promising trends in composite photosensitizers development.

Keywords: *nanoparticles, gold, photodynamic therapy, photosensitizers.*

**ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО СВЕТОВОГО РЕЖИМА
НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У КРОЛИКОВ С ГИПОПИНЕАЛИЗМОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ
ДЛИТЕЛЬНЫМ КРУГЛОСУТОЧНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ**

Бондаренко Л.А., Мищенко Т.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я.Данилевского НАМН Украины»,
ул. Артема, 10, г. Харьков, 61002 Украина,
тел.: +38(057)700-45-37; e-mail: chrono@bk.ru

На молодых половозрелых кроликах с гипопинеализмом, индуцированным круглосуточным освещением, показано, что восстановление естественного светового режима после 2 месяцев круглосуточного освещения не вызывает отклонения систолического артериального давления от нормы. Через 3 месяца круглосуточного освещения зарегистрирована тенденция к повышению артериального давления, которая сохраняется после возобновления цикла «свет-темнота». Через 4 месяца круглосуточного освещения установлено развитие артериальной гипертензии, которая сохраняется после возвращения этих животных в условия естественного светового режима.

Полученные результаты указывают на то, что артериальную гипертензию, вызванную действием света в темное время суток, невозможно излечить лишь восстановлением естественного светового режима; это следует расценивать, как теоретическое обоснование для проведения антигипертензивной терапии при гипопинеализме.

Ключевые слова: световой режим, гипопинеализм, артериальное давление, артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия является самой масштабной неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В настоящее время проблема артериальной гипертензии является одной из наиболее актуальных в клинической практике, поскольку именно на фоне повышенного кровяного давления возникают такие грозные заболевания, как инфаркт и инсульт [7].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что если раньше артериальная гипертензия считалась болезнью пожилых, то в последние годы ею страдают все больше молодых людей [6].

К факторам риска ее возникновения относят, прежде всего, наследственную отягощенность по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемиям, сахарному диабету; наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний; возраст, курение, особенности питания, ожирение, низкую физическую активность; сильно и/или длительно действующий стресс [6]. Среди

гормональных нарушений, лежащих в основе артериальной гипертензии, в последние годы особое внимание уделяется дефициту эпифизарного гормона мелатонина, обладающего антигипертензивным действием и обеспечивающим в норме ночное снижение артериального давления [11, 15, 17].

Известно, что мелатонин, являясь «гормоном ночи» [10, 16], способен синтезироваться в пинеальной железе (эпифизе) лишь в темное время суток, в то время как искусственное освещение в ночное время препятствует его продукции [13, 14]. В последние годы установлено, что на фоне мелатониновой недостаточности развивается артериальная гипертензия [3, 5].

В наших предыдущих исследованиях, проведенных на молодых половозрелых кроликах-самцах, было установлено, что содержание животных в условиях круглосуточного освещения (КО) в течение 1-2 месяцев вызывает диспинеализм, который проявляется десинхронизмом многих функций организма, а далее (через 3-5 месяцев КО) возникают и усугубляются явления гипопи-

неализма, которые характеризуются снижением синтеза и секреции всех биологически активных веществ (индольной и пептидной природы), синтезирующихся в пинеальной железе [1]. Это происходит за счет прогрессирующей гибели гормонпродуцирующих клеток–пинеалоцитов путем апоптоза [4]. На этом фоне у кроликов регистрируется гипертензивная болезнь, характеризующаяся прогрессирующим увеличением артериального давления [2].

В наших дальнейших исследованиях было установлено, что при гипопинеализме у животных развивается артериальная гипертензия по типу «non-dipper» (суточный профиль артериального давления без снижения последнего в ночное время), который наблюдается, в основном, у людей пожилого и старческого возраста [9].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось выяснение вопроса: возможно ли путем восстановления естественного светового режима (ЕСР) нормализовать (либо существенно понизить) повышенное кровяное давление при гипопинеализме, индуцированном длительным круглосуточным освещением?

Материалы и методы

Работа выполнена на 20 молодых половозрелых кроликах-самцах (возраст 4-5 месяцев). Все животные были разделены на 4 группы:

I - контрольные, которых на протяжении всего эксперимента содержали в условиях естественной смены дня и ночи (ЕСР);

II - подопытные, которых после 2 месяцев содержания при КО возвращали к ЕСР;

III - подопытные, которых после 3 месяцев содержания при КО возвращали к ЕСР;

IV - подопытные, которых после 4 месяцев содержания при КО возвращали к ЕСР.

Подопытных кроликов групп 2-4 содержали в светлое время суток при естественном солнечном свете, а в темное – при электрическом освещении интенсивностью 30-40 люкс.

Все животные находились на стандартном рационе вивария. Длительность эксперимента составила 5 месяцев.

Животным всех групп ежемесячно проводили измерение систолического артериального давления на центральной артерии уха по методу, предложенному в [12], в нашей модификации [8]. Для статистической обработки полученных данных был применен критерий t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения динамики артериального давления у половозрелых кроликов, которых в разные сроки проведения эксперимента возвращали от КО в условия естественной смены дня и ночи, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние восстановления ЕСР на динамику систолического артериального давления у кроликов с гипопинеализмом, мм рт. ст.

Группа	Условия эксперимента	СП	Исходное состояние	Сроки наблюдения, месяцев				
				1	2	3	4	5
I	ЕСР	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	50,00±0,71	51,60±0,93	49,20±1,59	51,70±1,33	51,20±1,50	50,60±0,86
II	2 месяца КО + 3 месяца ЕСР	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P _{I-II}	52,00±1,60 —	54,19±1,09 —	54,74±2,42 —	54,05±0,67 —	55,19±1,56 —	51,85±1,73 —
III	3 месяца КО + 2 месяца ЕСР	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P _{I-III} P _{II-III}	49,20±2,20 — —	52,59±0,84 — —	53,56±1,66 — —	54,46±0,60* 0,05<P<0,1 —	55,99±2,00* 0,05<P<0,1 —	55,35±2,05* 0,05<P<0,1 —
IV	4 месяца КО + 1 месяц ЕСР	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ P _{I-IV} P _{II-IV} P _{III-IV}	50,40±1,70 — — —	52,62±1,45 — — —	51,18±0,82 — — —	61,64±4,60* 0,05<P<0,1 — —	67,38±2,77** P<0,05 P<0,05 P<0,05	68,19±3,30** P<0,001 P<0,05 P<0,05

Примечания: СП – статистические показатели; темный фон – круглосуточное освещение; * - 0,05<P<0,1 по сравнению с показателем в исходном состоянии; ** - P<0,05 по сравнению с показателем в исходном состоянии.

Установлено, що у контрольних тварин, котрих в течение всего експеримента содержали в условиях ЕСР (група I), показатели артериального давления статистически не изменялись; имели место лишь незначительные их колебания, связанные со сменой сезона.

У тварин, котрих в течение 2 месяцев содержали в условиях КО (група II) и у котрих за это время признаки артериальной гипертензии не были зафиксированы, при возвращении в условия ЕСР показатели артериального давления также находились в пределах индивидуальных колебаний, характерных для контрольних тварин (група I). В то же время величина давления у кроликов группы II при КО несколько превышала ее уровень в исходном состоянии (104,2% и 105,1% спустя 1 и 2 месяца после начала експеримента, соответственно). После возвращения подопытных тварин этой группы к ЕСР артериальное давление у них оставалось стабильным в течение трех последующих месяцев и не отличалось как от показателей в исходном состоянии, так и от величины артериального давления у кроликов группы I в эти же сроки наблюдения.

У кроликов группы III в конце 3-го месяца пребывания в условиях КО наблюдали тенденцию к повышению артериального давления ($0,05 < P < 0,1$), которое составило 110,7% относительно исходного состояния. После возвращения таких тварин в условия ЕСР уровень артериального давления оставался повышенным и составлял 113,8% и 112,5% в течение двух последующих месяцев исследования, соответственно.

У кроликов, котрих содержали в условиях КО в течение 4 месяцев (група IV), наблюдали повышение артериального давления (на 22,3%), начиная с 3-го месяца проведения експеримента. В конце 4-го месяца пребывания в условиях круглосуточной световой экспозиции уровень артериального давления у этих тварин составил 133,7% по сравнению с исходным состоянием ($P < 0,05$) и 131,6% по сравнению с величиной давления в группе I (контроль, $P < 0,05$), что указывает на развитие артериальной гипертензии в этот

срок наблюдения. Возвращение таких тварин в условия ЕСР не привело к снижению артериального давления, которое через 1 месяц составило 135,3% по сравнению с исходным состоянием ($P < 0,05$) и 134,8% по отношению к давлению в контрольной группе ($P < 0,001$).

Итак, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что артериальное давление, повысившееся у кроликов на фоне длительной мелатониновой недостаточности, невозможно нормализовать путем восстановления ЕСР.

Отсюда можно заключить, что освещение в ночное время даже небольшой интенсивности при условии длительного применения способно провоцировать развитие артериальной гипертензии, которая не поддается лечению путем только лишь восстановления режима естественной смены дня и ночи. При этом чем меньше времени тварное находится в условиях КО, тем у него больше шансов остаться нормотоником, и наоборот, чем больше времени оно проводит при КО, тем большая вероятность развития у него гипертонической болезни.

Несмотря на то, что настоящая експериментальная работа имела целью установление фундаментальных основ развития артериальной гипертензии, ее результаты могут оказаться полезными клиницистам, поскольку не только раскрывают патогенетическую роль света, включенного в ночное время, в механизме повышения артериального давления, но и указывают на то, что путем дальнейшего восстановления ЕСР возникшую патологию уже нельзя устранить.

Выводы

1. Восстановление естественного светового режима у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением, не только не нормализует, но даже не улучшает показатели артериального давления при артериальной гипертензии.
2. Результаты исследования следует рассматривать как теоретическое обоснование целесообразности проведения антигипертензивной терапии, развившейся при гипопинеализме.

Литература

1. Бондаренко Л.А. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л.А.Бондаренко, Г.И.Губина-Вакулик, Н.Н.Сотник, А.Р.Геворкян // Проблемы эндокринной патологии. – 2005. – №4. – С.38-45.
2. Бондаренко Л.О. Нові підходи до вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії: роль пинеальної залози / Л.О.Бондаренко, В.Ю.Гальчінська, Т.М.Бондар

та ін. // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – №3. – С.75-82.
3. Виноградова И.А. Световой режим Севера и возрастная патология / И.А.Виноградова, В.Н.Анисимов. – Петрозаводск: ПетроПресс, 2012. – 128 с.
4. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г.И.Губина-Вакулик, Л.А.Бондаренко,

Н.Н.Сотник // Успехи геронтологии.– 2007.– Вып.20, №1.– С.92-95.

5. Коркушко О.В. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментально-клиническое исследование) / О.В.Коркушко, Л.О.Бондаренко, В.Б.Шатило и др. // Журнал АМН України.– 2008.– Т.14, №2.– С.373-381.

6. Ледаев М.Я. Оценка факторов риска и профилактики развития артериальной гипертензии у подростков / М.Я.Ледаев, Ю.В.Черненко, Н.С.Черкасов и др. // Лечащий врач.– 2012.– №6.– С.6-12.

7. Основные положения рекомендаций Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. по ведению пациентов с артериальной гипертензией // Внутренняя медицина.– 2007.– №5.– Интернет-ресурс <http://www.mif-ua.com>.

8. Патент 83426 UA, МПК А61В 5/022 (2006.01), G01L 7/02 (2006.01). Пристрій для вимірювання артеріального тиску у кролів / Міщенко Т.В., Бондаренко Л.О. (UA) ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України» (UA).- № у 2013 03285; заявл. 18.03.13; опубл. 10.09.13, Бюл. №17.- 3 с.

9. Патент 86828 UA, МПК G09В 23/28 (2006.01), А61В 5/02 (2006.01). Спосіб моделювання артеріальної гіпертензії за типом «non-dipper» у кролів / Бондаренко Л.О., Міщенко Т.В. (UA) ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України» (UA).- № у 2013 09255; заявл. 23.07.13; опубл. 10.01.14, Бюл. №1.- 4 с.

10. Borjigin J. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity / J.Borjigin, L.S.Zhang, A.A.Calinescu // Mol. Cell Endocrinol.– 2012.– Vol.349, №1.– P.13-19.

11. Cui H.W. Circadian rhythm of melatonin and blood pressure changes in patients with essential hypertension / H.W.Cui, Z.X.Zhang, M.T.Gao // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.– 2008.– Vol.36, №1.– P.20-23.

12. Grant R.T. A device for estimating blood-pressure in the rabbit / R.T.Grant, P.Rothschild // J. Physiology.– 1934.– №81.– P.265-269.

13. Illnerova H. Entrainment of the rat pineal rhythm in melatonin production by light / H.Illnerova, J.Vanecek // Reprod. Nutr. Dev.– 1988.– Vol.28, №28.– P.515-526.

14. McIntyre I.M. Human melatonin suppression by light is intensity dependent / I.M.McIntyre, T.R.Norman, G.D.Burrows et al. // J. Pineal Res.– 1989.– Vol.6, №2.– P.149-156.

15. Reiter R.J The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension / R.J.Reiter, D.X.Tan, A.Korkmaz // J. Hypertens. Suppl.– 2009.– Vol.27, №6.– P.17-20.

16. Reiter R.J. Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals // J. Neural Transm. Suppl.– 1986.– №21.– P.35-54.

17. Zeman M. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile / M.Zeman, K.Dulková, V.Bada, I.Herichová // Life Sci.– 2005.– Vol.76, №16.– P.1795-1803.

ВПЛИВ ВІДНОВЛЕННЯ ПРИРОДНОГО СВІТЛОВОГО РЕЖИМУ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У КРОЛІВ ІЗ ГІПОПІНЕАЛІЗМОМ, ІНДУКОВАНИМ ТРИВАЛИМ ЦІЛОДОБОВИМ ОСВІТЛЕННЯМ

Бондаренко Л.О., Міщенко Т.В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України»,
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 Україна,
тел.: +38(057)700-45-37, e-mail: chrono@bk.ru*

На молодих статевозрілих кролях із гіпопінеалізмом, індукованим цілодобовим освітленням, показано, що відновлення природного світлового режиму після 2-місячного цілодобового освітлення не викликає відхилення систолічного артеріального тиску від норми. Через 3 місяці цілодобового освітлення зареєстровано тенденцію до підвищення артеріального тиску, яка зберігається після відновлення циклу світло-темрява. Через 4 місяці цілодобового освітлення встановлено розвиток артеріальної гіпертензії, яка зберігається і після повернення цих тварин в умови природного світлового режиму.

Результати, що отримані, вказують на те, що артеріальну гіпертензію, спровоковану тривалою дією світла в темну пору доби, неможливо вилікувати лише відновленням природного світлового режиму; це слід розцінювати як теоретичне обґрунтування для проведення антигіпертензивної терапії при гіпопінеалізмі.

Ключові слова: *світловий режим, гіпопінеалізм, артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія.*

***INFLUENCE OF RESTORATION NATURAL LIGHT REGIME ON BLOOD PRESSURE IN
RABBIT WITH HYPOPINEALISM, INDUCED BY DAY AND NIGHT LIGHTING***

Bondarenko L.O., Mishchenko T.V.

*SI «V.Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
10, Artyoma Str., Kharkov, 61002 Ukraine,
tel.: +38(057)700-45-37, e-mail: chrono@bk.ru*

On young mature rabbits with hypopinealism, induced by day and night lighting (DNL), was shown, that recovery of natural light regime after 2 months DNL doesn't cause deviation of systolic blood pressure from norm. After 3 months of DNL a tendency to increase blood pressure has been registered, which remained after day-night cycle recovery. After 4 months of DNL development of arterial hypertension has been established and it remained after returning these animals in conditions of natural light regime. Our results indicate that arterial hypertension, induced by long-term effect light at dark period, can't be treated only by restoration of natural light regime and this should be considered as theoretical justification of antihypertensive therapy in hypopinealism.

Keywords: *light regime, hypopinealism, blood pressure, arterial hypertension.*

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА МОДЕЛІ ЧУТЛИВИХ КЛІТИН ТА ВІРУСУ ГРИПУ

Березіна Л.В., Фільчаков І.Г., Міроненко А.П.,
*Войцехович В.С., **Холін В.В., Радченко Л.В.

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМН України»,
03038 Україна, м. Київ, вул. М.Амосова, 5; тел.: +38 (050) 442-44-98, 420-92-44;
e-mail: berezka1970@ukr.net, +38 (067), filchakovigor@gmail.com;

*Інститут фізики НАН України,

03028 Україна, м. Київ, просп. Науки, 46; тел.: +38 (096) 086-27-72, e-mail: val555@mail.ru;

**ПМВП «Фотоніка Плюс»,

18023 Україна, м. Черкаси, вул. Одеська, 8, корп. 44,
тел.: +38 (067) 470-15-60, e-mail: info@fotonikaplus.com.ua

Вивчено in vitro можливу противірусну дію лазерного випромінювання з різною довжиною хвилі у неперервному та імпульсному (з модуляцією випромінювання на частоті 0,1-99 Гц зі скважністю 0,5; з частотою 76 МГц та фемтосекундною тривалістю імпульсів) режимах роботи лазера на моделі чутливих клітин MDCK та вірусів грипу. Отримані результати довели відсутність противірусної дії світла з довжиною хвилі 370, 405, 532 і 635 нм in vitro при використаних щільностях потужності (5-50 мВт/см²) та експозиціях (10 і 20 хв.). Встановлено також, що лазерне опромінення за вказаними протоколами не призводить до руйнування моношару та загибелі клітин MDCK.

Ключові слова: *низькоінтенсивне лазерне опромінення, вірус грипу, цитопатогенна дія.*

Вступ

Широке використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання при лікуванні різних захворювань в клінічній практиці свідчить про те, що воно призводить до індукції в організмі людини функціональних змін, які проявляються позитивним впливом на стан пацієнта. Механізми цього впливу, однак, дотепер залишаються нез'ясованими [1]. Зокрема це стосується методів лазерної терапії хворих з вірусними інфекціями, особливо – використання екстракорпорального лазерного опромінення крові в лікуванні хворих на ураження нервової системи вірусної етіології [2, 4]. Одним із можливих механізмів лікувальної дії є порушення цілісності ліпідної оболонки вірусів фотонами світла, що перешкоджає реалізації життєвого циклу збудників та призводить до їх загибелі [5].

Характер взаємодії світла із біологічною тканиною залежить від параметрів лазерного випромінювання та властивостей самого об'єкта опромінення. На теперішній час розроблена концепція прямої дії низькоінтенсивного лазерного

випромінювання на біологічні об'єкти внаслідок резонансного поглинання світла на молекулярному рівні [8]. У біологічних об'єктах наявні фоточутливі акцептори, які поглинають випромінювання з різними довжинами хвиль. Встановлено, що фотобіологічну активність має світло в ультрафіолетовій, видимій та ближній інфрачервоній ділянках спектру.

Метою даного дослідження було вивчити *in vitro* можливу пряму противірусну дію низькоінтенсивного лазерного випромінювання з різною довжиною хвилі на моделі чутливих клітин та вірусу грипу.

Матеріали та методи

В дослідженнях використовували лазерне випромінювання у неперервному режимі (НР) або імпульсному режимі (ІР). В якості його джерел були застосовані:

1) лазерний комплекс виробництва ТОВ «Біофізика-Україна» (ТУ У 33,1-34413533-001.2008; свідоцтво про державну реєстрацію № 8445/2008, від 24.12.2008 р.), розроблений на

базі фемтосекундного (ФС) лазера Mira Optima 900-F (Coherent) з змінною довжиною хвилі випромінювання (350-450 нм), частотою імпульсів 76 Мгц та їх фемтосекундною (ФС) тривалістю; використана середня щільність потужності опромінення від 5 до 20 мВт/см²;

2) лазер «Ліка-терапевт» з довжиною хвилі випромінювання 405 нм або 635 нм у неперервному або імпульсному режимі (модуляція з частотою 0,1-99 Гц та скважністю 0,5) опромінення; середня щільність потужності 25–50 мВт/см²;

3) лазер Laser Pointer LG 009 (модернізований, з живленням від зовнішнього стабілізованого блоку) неперервної дії з довжиною хвилі випромінювання 532 нм та щільністю потужності 5–10 мВт/см².

Можливу противірусну дію лазерного опромінення вивчали *in vitro* на моделі чутливих клітин та вірусу грипу А (H3N2). В дослідях використовували культуру клітин MDCK та культуральне середовище DMEM з додаванням ембріональної телячої сироватки, глютаміну та антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин). Накопичення вірусів проводили на культурі клітин MDCK для одержання культуральної рідини, яка б містила віруси грипу у титрах 1:32 і вище (в реакції гемаглютинації). Вірус грипу вносили в пробірки з моношаром клітин MDCK та витримували в термостаті 2

дублювали двома пробірками. В якості контролю були взяті неопромінені клітини та неопромінені клітини з вірусом грипу.

Оцінку результатів цитопатогенної дії (ЦПД) вірусу грипу на культурі клітин MDCK проводили візуально на протязі 24-72 годин за методом «++++» [3, 7], де:

+ - моношар культури клітин MDCK не пошкоджений дією вірусів, але спостерігається поява набухлих та збільшених за розмірами клітин;
++ - поява перших ознак пошкодження моношару («дірок»);

+++ - збільшення кількості «дірок» та їх розмірів;

++++ - майже повне руйнування моношару клітин, присутність окремих острівців клітин.

Результати та їх обговорення

Результати дослідів, які представлені у табл. 1, свідчать про те, що лазерне опромінення клітин MDCK червоним світлом за 2 години після внесення вірусів грипу не забезпечувало захисту чутливих клітин від ЦПД вірусів. Такі дані були отримані при використанні протоколів лазерного опромінення, що значно відрізнялись один від одного. Це може свідчити про відсутність дії фотонів червоного світла на реплікацію та інші етапи життя вірусів грипу.

Таблиця 1

Вплив різних протоколів опромінення з довжиною хвилі 635 нм на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK					
	Неопромінені проби	Протоколи опромінення				
		НР, 5 мВт/см ² , 10 хв.	НР, 5 мВт/см ² , 20 хв.	НР, 10 мВт/см ² , 10 хв.	ІР 40 Гц, 50 мВт/см ² , 10 хв.	ІР 90 Гц, 50 мВт/см ² , 10 хв.
Культура клітин MDCK	–	–	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	++++	+++	+++	+++

Примітка: тут та в табл. 2, 3, 4 та 5 – відсутність ЦПД; + наявність ЦПД.

години при 34°C, після чого пробірки опромінювали лазерним світлом.

У дослідях для перевірки його можливої противірусної дії було використано лазерне випромінювання у НР або ІР з різною довжиною хвилі (635, 532, 405 та 370 нм) при експозиціях опромінення 5, 10, 15, 20 хв. та середніх щільностях потужності 5, 10, 15, 30, 50 мВт/см². Після опромінення пробірки тримали в умовах термостату при 34°C. Для кожного з режимів опромінення проби

Такі ж результати були одержані при використанні фіолетового лазерного випромінювання. Як свідчать дані, наведені в табл. 2, жодний з протоколів неперервного опромінення не захищав чутливі клітини від ЦПД вірусу грипу. Не заважало останній і застосування більш високих, ніж у попередньому випадку, рівнів щільності потужності неперервного випромінювання (30 та 50 мВт/см²).

З даних, наведених у таблиці 3, випливає, що використання різних ІР фіолетового лазерно-

Таблиця 2

Вплив різних протоколів опромінення з довжиною хвилі 405 нм у НР на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK					
	Неопро-мінені проби	Протоколи опромінення				
		5 мВт/см ² , 10 хв.	5 мВт/см ² , 20 хв.	10 мВт/см ² , 10 хв.	30 мВт/см ² , 20 хв.	50 мВт/см ² , 20 хв.
Культура клітин MDCK	–	–	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	+++	+++	+++	+++

го світла для опромінення інфікованої культури клітин MDCK також не відміняло ЦПД вірусів грипу. Такий ефект відмічався при використанні різних середніх щільностей потужності та експозицій опромінення.

В дослідженнях на моделі чутливих клітин та вірусів грипу нами була перевірена й зелена ділянка світлового спектру. Дані, наведені в табл. 4,

спектру) при ІР ФС опроміненні, який спостерігався по відношенню до деяких грамнегативних і грампозитивних бактерій [6]. Наприклад, лазерне опромінення з такими параметрами впродовж 10 хв. призводило до руйнації структури біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Тому цей протокол опромінення також був впробуваний нами на моделі чутливих клітин та

Таблиця 3

Вплив різних протоколів лазерного опромінення з довжиною хвилі 405 нм в ІР на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK					
	Неопро-мінені проби	Протоколи опромінення				
		ІР 40 Гц, 50 мВт/см ² , 10 хв.	ІР 90 Гц, 50 мВт/см ² , 10 хв.	ІР ФС, 5 мВт/см ² , 10 хв.	ІР ФС, 10 мВт/см ² , 10 хв.	ІР ФС, 15 мВт/см ² , 5 хв.
Культура клітин MDCK	–	–	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	+++	+++	++++	+++	+++

свідчать про те, що лазерне опромінення зеленим світлом інфікованих клітин MDCK у НР, як і в інших випадках, не забезпечувало захист чутливих клітин від ЦПД вірусів.

Раніше нами були отримані дані про виражений бактерицидний ефект дії фотонів світла з довжиною хвилі 370 нм (ультрафіолетова частина

вірусів грипу. Як свідчать дані, наведені в табл. 5, ультрафіолетове опромінення інфікованих клітин MDCK у ІР ФС за протоколами, що були застосовані, не захищало ці клітини від ЦПД вірусів.

На наш погляд, наведені дані свідчать про відсутність противірусної дії *in vitro* світла з до-

Таблиця 4

Вплив лазерного опромінення з довжиною хвилі 532 нм у НР на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Протоколи опромінення		
		10 мВт/см ² , 5 хв.	10 мВт/см ² , 10 хв.	10 мВт/см ² , 20 хв.
Культура клітин MDCK	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	++++	+++	++++

**Вплив різних протоколів опромінення з довжиною хвилі 370 нм у ІР ФС
на ЦПД вірусів грипу в культурі клітин MDCK**

Досліджені проби	ЦПД вірусів грипу на культуру клітин MDCK			
	Неопромінені проби	Протоколи опромінення		
		5 мВт/см ² , 10 хв.	10 мВт/см ² , 10 хв.	15 мВт/см ² , 5 хв.
Культура клітин MDCK	–	–	–	–
Культура клітин MDCK + вірус грипу	++++	+++	+++	+++

вжиною хвилі 370, 405, 532 і 635 нм при використаних режимах потужностей та експозицій лазерного опромінення. Слід також зазначити, що в жодному випадку лазерне опромінення за вказаними протоколами само по собі не призводило до руйнування моношару та загибелі клітин MDCK.

Перспективи продовження досліджень полягають в подальшому пошуку можливих протівірусних ефектів лазерного випромінювання на інших експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo*.

Висновки

1. Доведена відсутність прямої протівірусної дії *in vitro* лазерного опромінювання з довжиною хвилі 370, 405, 532 і 635 нм у неперервному та імпульсному режимах при експозиціях опромінення 5, 10, 15, 20 хв. та середніх щільностях потужності 5, 10, 15, 30, 50 мВт/см².

2. Встановлено, що лазерне опромінення за цими протоколами не призводить до руйнування моношару та загибелі клітин MDCK.

Література

1. Беликов А.В. Лазерные биомедицинские технологии: учебное пособие. Ч.2 / А.В.Беликов, А.В.Скрипник.– СПб.: СПбГУ ИТМО, 2009.– 100 с.
2. Березина Л. В. Використання фотонних технологій у терапії уражень центральної нервової системи при герпесвірусних інфекціях / Л.В.Березина, В.І.Матяш, О.Л.Панасюк, І.В.Фільчаков // Природно-осередкові інфекції: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (17-18 травня 2012 р.)– Ужгород, 2012.– С.127–129.
3. Глозов Н.В. Биометрия / Н.В.Глозов, Л.А.Животовский, И.Н.Хромов; под ред. М.М.Тихомировой.– Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982.– 264 с.
4. Макашова В.В. Сравнительная оценка эффективности различных способов применения лазеротерапии у больных острым вирусным гепатитом В // Терапевтический архив.– 2001.– №11.– С.26–30.
5. Пантьо В.В. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на біологічні об'єкти та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів / В.В.Пантьо, В.І.Николайчук, В.І.Пантьо, А.В.Корунець // Фотобіологія і фотомедицина.– 2010.– №1,2.– С.80–87.
6. Покас О.В. Вплив лазерного опромінення на структуру біоплівки *Pseudomonas Aeruginosa* / О.В.Покас, О.І.Поліщук, В.О.Каневський, І.В.Фільчаков // Профілактична медицина.– 2012.– №2.– С.36–40.
7. Про заходи щодо профілактики і боротьби з пташиним грипом та запобігання виникненню його пандемії / Нормативний документ МОЗ України. Наказ № 488 від 17.07.2006 р. Офіц. вид.- Київ: МОЗ України, 2006.- 18 с.
8. Karu T.I. Photobiology of low-power laser therapy.– London: Harwood, Acad. Publ., 1989.- 268 с.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ
НА МОДЕЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВИРУСА ГРИППА**

Березина Л.В., Фильчаков И.В., Мироненко А.П., Войцехович В.С., Холин В.В., Радченко Л.В.
Тел.: +38 (067) 470-15-60, e-mail: info@fotonikaplus.com.ua

Изучено in vitro возможное противовирусное действие лазерного излучения с различной длиной волны в непрерывном и импульсном (с модуляцией излучения на частоте 0,1-99 Гц с скважностью 0,5; с частотой 76 МГц и фемтосекундной длительностью импульсов) режимах работы лазера на модели чувствительных клеток MDCK и вирусов гриппа в системе. Полученные результаты доказали отсутствие противовирусного действия света с длиной волны 370, 405, 532 и 635 нм in vitro при использованных плотностях мощности (5-50 мВт/см²) и экспозициях (10 и 20 мин.). Также установлено, что лазерное облучение по указанным протоколам не приводило к разрушению монослоя и гибели клеток MDCK.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное облучение, цитопатогенное действие, вирус гриппа.

**DETERMINATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF LASER IRRADIATION
ON A MODEL OF SENSORY CELLS AND INFLUENZA VIRUS**

Berezina L., Filchakov I., Mironenko A., Voitsekhovich V., Holin V., Radchenko L.
Tel.: +38 (067) 470-15-60, e-mail: info@fotonikaplus.com.ua

In experiments in vitro the possible antiviral effect of laser radiation with different wavelengths in continuous and impulse (with modulation frequency radiation 0,1-99 Hz and duty cycle of 0,5; with and a frequency of 76 MHz and pulse duration of a femtosecond) laser modes on the model of sensitive MDCK cells and influenza viruses are studied. The results obtained showed no antiviral action of light with wavelengths of 370, 405, 532 and 635 nm in vitro for laser irradiation with power densities of 5-50 mW/cm² and exposures of 10 and 20 min.. Also found that the laser radiation in the specified protocol did not lead to the destruction of the monolayer and cell death MDCK.

Keywords: low-intensity laser irradiation, tsytopatohenna action, the influenza virus.

ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СОСТОЯНИЕ ХРОМАТИНА ЯДЕР И СОДЕРЖАНИЕ В КЛЕТКАХ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА ЦИКЛИНА А

Кузнецов К.А., Мирошник Д.Б., Пасюга В.Н., Иванченко Д.Д.,
*Ключевская О.Ю., *Стойка Р.С., Шкорбатов Ю.Г.

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, Институт биологии,
г. Харьков, майдан Свободы, 4, 61022 Украина,
e-mail: shkor@univer.kharkov.ua;

*Институт биологии клетки Национальной академии наук Украины,
г. Львов, ул. Драгоманова, 14/16, 79005 Украина,
e-mail: stoika@cellbiol.lviv.ua

Показано влияние микроволнового излучения (частота 36,64 ГГц, плотность мощности 1 Вт/м²) и магнитного поля (индукция 25 мТл) на изменение степени конденсированности хроматина в ядрах клеток букального эпителия человека и содержание белка циклина А в клетках культуры макрофагов мыши J774.2. Состояние хроматина оценивали с помощью окрашивания клеток орсеином, содержание белков – с помощью метода вестерн-блоттинга. Показаны индуцированные микроволновым облучением и магнитным полем повышение степени конденсированности хроматина и рост содержания циклина А в клетках.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, магнитное поле, циклин А, хроматин, гетерохроматин.

Введение

Проблема рисков воздействия антропогенных электромагнитных полей на человека вызывает большой общественный интерес в связи с постепенным повышением уровня «электромагнитного загрязнения» окружающей среды за счет работы мобильных телефонов, базовых станций мобильной связи, телевизионных передатчиков. Так, согласно замерам, произведенным в Австрии, плотность мощности высокочастотных электромагнитных излучений в диапазоне от 80 МГц до 2 ГГц составляла в разных местах от 0,0002 до 1,4 мВт/м² [8], при этом 73% ее давали мобильные телекоммуникации. Средние уровни воздействия были несколько выше в сельской местности (0,05 мВт/м²), чем в городской (0,02 мВт/м²). Было показано существование корреляции между плотностью мощности электромагнитных излучений в помещении и некоторыми болезненными симптомами, - например, головной болью [8]. Известны факты негативного влияния излучения мобильных телефонов на сперматогенез у мужчин [3]. Некоторые исследования указывают на повышенный риск развития рака (нейромы слухового нерва, глиомы,

рака кожи) через 10 и более лет использования мобильного телефона; их авторы полагают, что действующий стандарт на конструкцию последнего нуждается в пересмотре [6,7].

В то же время в других исследованиях не подтверждается увеличение риска заболевания некоторыми формами рака - базально-клеточной карциномой, плоскоклеточным раком, меланомой головы и шеи, - среди пользователей мобильных телефонов [16]. Не обнаружено связи между риском ранних раковых заболеваний у детей и проживанием матери во время беременности вблизи базовых станций мобильной связи [4].

Медико-эпидемиологические данные обусловили интерес к изучению биологических механизмов действия электромагнитного излучения и магнитного поля (МП) на клеточном уровне. Было показано, что поля низкой интенсивности вызывают ряд изменений в энергетическом метаболизме клетки, свойствах клеточных мембран, транспорте ионов через мембраны, структуре и свойствах клеточного ядра, процессах регуляции генной активности, свободно-радикального окисления и других внутриклеточных процессах [2, 9,

[14]. Ранее нами показано, что микроволновое излучение (МВИ) и МП вызывают изменения в основных регуляторных процессах в клетке, в частности - увеличение степени конденсированности хроматина в ядрах клеток человека [18].

Целью настоящей работы было исследование влияния МВИ и МП на изменение степени конденсированности хроматина в ядрах клеток человека, а также изменение содержания регуляторных белков в клетках модельного объекта – культуры макрофагов мыши линии J774.2.

Материалы и методы

Источником МВИ с частотой 36,64 ГГц (диапазон крайне высоких частот - КВЧ) и плотностью падающего потока мощности на поверхности объекта 1 Вт/м² служил в наших опытах генератор на основе диода Ганна, сконструированный на кафедре теоретической радиофизики Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина. МП с величиной магнитной индукции 25 мТл создавалось с помощью магнита, насаженного на ось высокоскоростного электромотора [1]. В разных вариантах эксперимента этот магнит создавал статическое либо вращающееся МП (по часовой или против часовой стрелки).

Эксперименты по оценке состояния хроматина в ядрах проводили на клетках буккального эпителия четырех доноров-добровольцев, информированных о цели эксперимента (донор А – возраст 21 год; донор Б - 22 года; донор В - 23 года; донор Г - 59 лет). Клетки были взяты с внутренней поверхности щеки доноров (эта операция абсолютно безболезненна и бескровна). Затем их суспендировали в буферном растворе (3,03 мМ фосфатный буфер, рН = 7,0 с добавлением 2,89 мМ CaCl₂).

Изолированные клетки буккального эпителия человека подвергали воздействию МВИ с вышеуказанными параметрами в течение 30 секунд, воздействию МП - в течение 5 минут; применялись также различные комбинации этих воздействий. Для исследования гетерохроматина клетки окрашивали раствором орсеина (2% орсеин в 45% уксусной кислоте). Содержание гранул гетерохроматина (СГГ) в ядре подсчитывали при увеличении микроскопа x400 по методу, описанному ранее [17]. Величину СГГ в каждом варианте эксперимента определяли в 30 ядрах в трех повторностях, то есть всего в 90 ядрах. О различиях между контролем и опытом судили по средним величинам СГГ (N=90).

Исследование изменений в количестве регуляторных белков проводили на культуре макрофагов мыши линии J774.2 (Институт Уильяма

Гарвея, г. Лондон, Великобритания). Клетки культивировали на среде RPMI-1640 (HyClone Laboratories, USA) с добавлением 10% сыворотки крупного рогатого скота (PAA Laboratories GmbH, Austria), 300 мг/л глутамин и 50 мг/мл гентамицина (Sigma-Aldrich, USA) в CO₂-инкубаторах при температуре 37°C. Концентрация клеток в опытах составляла 500x10³ клеток/мл.

Для идентификации белков в лизате клеток линии J774.2 был использован метод вестерн-блоттинга. Анализ проводили через 30 минут, 1 и 3 часа после 10-секундного воздействия на культуру МВИ с плотностью мощности и частотой, указанными выше, после 10-минутного воздействия статическим МП, а также МП, вращающимся по и против часовой стрелки.

Белки разделяли с помощью вертикального электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) по методу, предложенному Лэммли [11]. Для иммуоблот - анализа проводили перенос белков с ПААГ на нитроцеллюлозную мембрану (Hybond, США) под действием электрического тока с последующей обработкой полученных мембран антителами. Иммунореактивные белковые зоны выявляли с помощью хемилюминесценции. Для этого мембрану инкубировали в присутствии специфических моноклональных антител кролика к фосфорилированным формам белков (циклин А, Cdk2, каспаза -3, cPARP и p21) в течение 12 часов при 4° С при медленном перемешивании. Инкубацию мембраны со вторыми антителами, мечеными пероксидазой, проводили в течение 1 часа при 4° С при встряхивании.

Места связывания конъюгированных с пероксидазой антител с исследуемыми белками выявляли с помощью хемилюминесценции, вызванной инкубированием нитроцеллюлозной мембраны в течение 1 минуты в буфере для детекции, содержащем 1,25 мМ люминола (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион (Sigma)), 2,72 мМ кумариновой кислоты (4- гидроксидинаминовая кислота, Sigma) и 0,01% перекиси водорода в 0,1 М Tris - HCl (рН 8,5). Мембраны, обработанные таким образом, экспонировали в течение 1-10 минут с рентгеновской пленкой (Fujifilm, Япония). Пленку помещали в стандартный фенидон-гидрохиноновый проявитель для фотографий и фиксировали кислым фиксажем. Иммунореактивные белковые зоны давали сигнал на рентгеновской пленке. Выравнивание количества нанесенного белка в образцах для электрофореза проводили относительно клеточного белка с массой 58 кДа на электрофореграммах, окрашенных красителем понсо красный 4R. На рисунке 5 в прилагаемых электрофореграммах мо-

лекулярная масса 53 кДа соответствует массе исследуемого белка циклина А.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные в экспериментах по определению изменений в состоянии хроматина в ядрах клеток донора А после воздействия МВИ КВЧ и/или МП, представлены на рис. 1. Видно, что все виды воздействия приводили к достоверному росту показателя СГГ относительно интактного контроля, то есть к конденсации или гетерохроматинизации хроматина. Необходимо от-

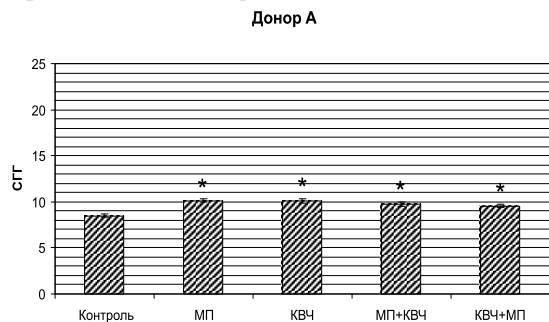


Рис. 1. Содержание гранул гетерохроматина в клетках буккального эпителия донора А; * (здесь и далее) – отличия от контроля статистически достоверны, $p < 0,05$

метить, что реакция клеток на комбинированные воздействия оказалась менее выраженной.

Клетки донора Б оказались наиболее чувствительными ко всем видам воздействий (рис. 2), однако эффект от комбинации МП и МВИ КВЧ также был ниже, чем от отдельных факторов.

Клетки донора В оказались наиболее устойчивыми к электромагнитным воздействиям. Содержание в них гранул гетерохроматина снизилось относительно контроля только в результате комбинированного воздействия МП + МВИ КВЧ

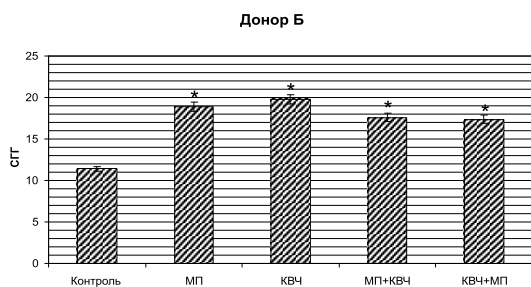


Рис. 2. Содержание гранул гетерохроматина в клетках буккального эпителия донора Б

(рис. 3). Другие типы воздействия не вызвали статистически значимых изменений величины СГГ.

Различные варианты воздействия МП и МВИ КВЧ на клетки донора Г (рис. 4) привели к повышению уровня СГГ, как и у доноров А и Б.

Таким образом, в наших экспериментах воздействие электромагнитных полей в большин-

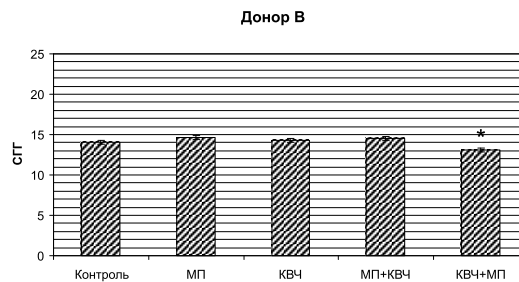


Рис. 3. Содержание гранул гетерохроматина в клетках буккального эпителия донора В

стве случаев привело к достоверным изменениям в количестве гранул гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия: для клеток трех доноров из четырех наблюдали повышение показателя СГГ после действия МП и МВИ. Согласно результатам предыдущих исследований, это может быть свидетельством стресс-реакции на клеточном уровне, наблюдаемой при действии разных факторов – ингибиторов биосинтеза РНК и белка, гормонов стресс-реакции, ультрафиоле-

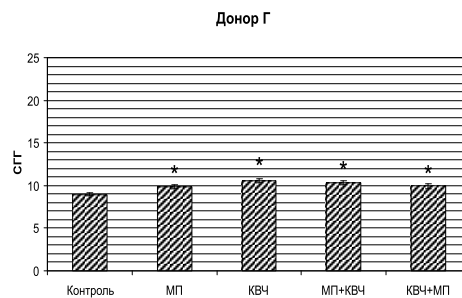


Рис. 4. Содержание гранул гетерохроматина в клетках буккального эпителия донора Г

тового излучения, экстремальной температуры, электромагнитных полей [18].

Уровень чувствительности к электромагнитным полям был самым высоким в клетках донора Б (22 года), наименее чувствительными оказались клетки донора В (23 года). Таким образом, возрастные различия в реактивности клеток на эти факторы не выявлены; можно отметить лишь значительные индивидуальные различия между донорами.

При комбинированном воздействии МВИ КВЧ + МП в клетках двух доноров (Б и В) наблюдались меньшие величины показателя СГГ, чем при воздействии только МВИ ($p > 0,95$); в этом случае можно говорить о частичном восстановлении уровня показателя после действия МП. Защитный эффект предварительного воздействия

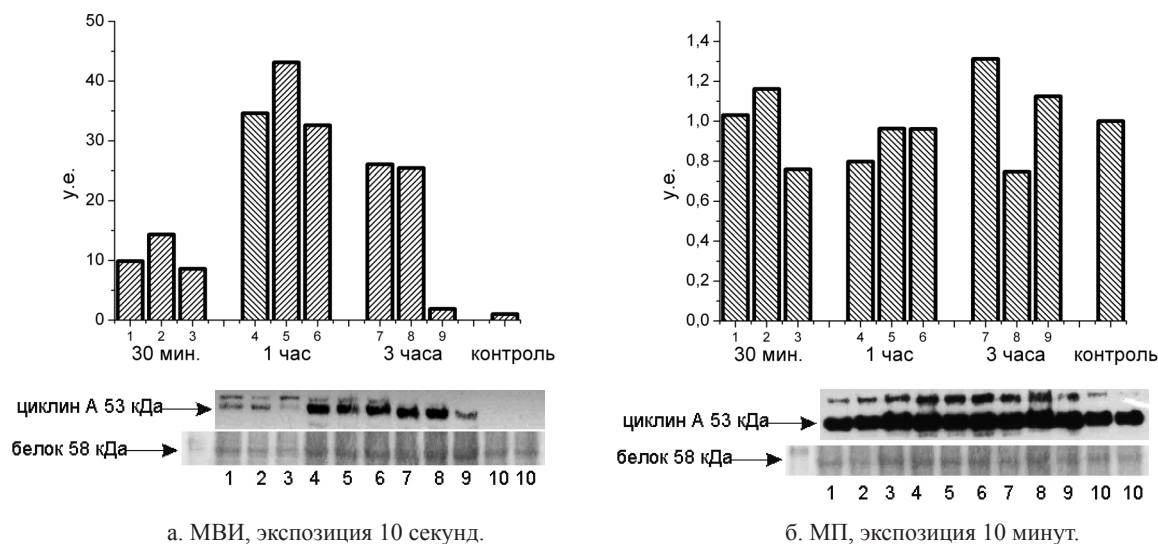


Рис. 5. Изменение содержания регуляторного белка циклина А в клетках макрофагов мыши линии J774.2 под влиянием МВИ и МП: варианты 1, 4, 7 - линейно поляризованное МВИ и постоянное МП; варианты 2, 5, 8 - левополяризованное МВИ и МП, вращающееся влево (против часовой стрелки); варианты 3, 6, 9 - правополяризованное МВИ и МП, вращающееся вправо (по часовой стрелке), 10 – интактный контроль.

магнитного поля (МП + МВИ КВЧ), то есть ослабление последующего влияния микроволн, был отмечен только для клеток донора Б ($p > 0,95$).

Наши результаты хорошо согласуются с данными работы [21], где показано, что в культивируемых клетках хрусталика человека шумовое низкочастотное электромагнитное поле, которое представляло собой сигналы случайной последовательности в диапазоне 30–90 Гц, с величиной магнитной индукции 2 мТл, подавляет образование двухцепочечных разрывов ДНК, которые образуются при действии МВИ с частотой 1,8 ГГц. Действие низкочастотного электромагнитного поля снижало уровень свободных радикалов, который повышался под влиянием МВИ КВЧ [21].

Подобные результаты были получены и на клетках головного мозга крыс – одновременное облучение микроволнами с частотой 2,45 ГГц и шумовым электромагнитным полем (30–100 Гц, 4,5 мкТл) приводило к блокированию одноцепочечных и двуцепочечных разрывов ДНК, вызываемых МВИ. Следует отметить, что воздействие шумового электромагнитного поля после воздействия микроволн не приводило к подобному эффекту [12]. Показано также [10], что низкочастотное электромагнитное поле (100 Гц) при одновременном воздействии с МВИ КВЧ (2,45 ГГц) ослабляет влияние последнего на содержание мелатонина, активность креатинкиназы и каспазы 3 в клетках сперматозоидов крыс после облучения *in vivo*.

Таким образом, в ряде исследований установлен факт модификации эффектов, вызываемых МВИ

КВЧ при одновременном или последующем воздействии низкочастотного электромагнитного поля. Нами показано наличие модифицирующего действия статического МП, однако проявление этого эффекта зависит от индивидуальных особенностей клеток донора (два случая из четырех). Эти отличия в реакции клеток разных доноров на МВИ и МП может быть связано с феноменом гиперчувствительности отдельных людей к факторам электромагнитной природы [13]. Вероятно, наряду с гиперчувствительностью существует и индивидуальная пониженная чувствительность к электромагнитным полям.

Чтобы исследовать процессы, происходящие в клетках при действии МВИ и МП, на молекулярном уровне, было недостаточно того количества биологического материала, которое можно получить от доноров-добровольцев. В этой связи нами было исследовано изменение под влиянием этих факторов содержания в клетках макрофагов мыши линии J774.2 проапоптотических белков (каспаза-3, cPARP и p 21), а также белков - регуляторов клеточного цикла (циклин А и Cdk 2). В лизате клеток был обнаружен белок циклин А; другие белки в лизате клеток макрофагов отсутствовали.

По данным, представленным на рис. 5а, видно, что МВИ с вышеуказанными параметрами и экспозицией 10 секунд вызывает повышение содержания циклина А через 1 и 3 часа после воздействия. Как известно, циклин А является одним из сигналов к началу деления клетки [5]. Таким образом, полученные данные можно интерпретировать как индукцию клеток J774.2 микроволнами к делению.

Эффектам воздействия электромагнитных полей на иммунную систему посвящено много работ, - в частности, проанализированных в обзоре [20]. Имеются экспериментальные данные о том, что клетки диффузной нейроиммуноэндокринной системы (тучные клетки, пинеалоциты, гранулярные лейкоциты и полиморфоядерные лейкоциты) могут активироваться с помощью факторов электромагнитной природы [15; 19]. Наши данные свидетельствуют о стимуляции клеток иммунной системы (макрофаги) к делению под влиянием МВИ, что может способствовать активации иммунной системы при действии электромагнитных полей.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при воздействии МВИ и МП на изолиро-

ванные клетки человека и мыши *in vitro* могут наблюдаться значительные эффекты. Так, в клетках человека в ряде случаев это вызывает конденсацию хроматина (гетерохроматинизацию). С другой стороны, отмечены факты частичного восстановления (деконденсации) хроматина при последовательном воздействии МВИ КВЧ и МП. Вышеуказанные эффекты имеют индивидуальную специфичность, то есть наблюдаются в клетках одних доноров, но не наблюдаются в клетках других, что может быть связано с индивидуальной чувствительностью к ним клеток разных доноров.

В культуре клеток мыши после облучения МВИ КВЧ обнаружено повышение содержания регуляторного белка циклина А, что предполагает стимуляцию клеток к делению.

Литература

1. Грабіна В.А. Пристрій впливу обертовим магнітним полем вихрового типу на біологічні об'єкти / В.А.Грабіна, А.М.Коробов, В.А.Луньова, Г.К.Лала.- Патент України №38540, 2009, Бюл. №1.
2. Banik S. Bioeffects of microwave – a brief review / S.Banik, S.Bandyopadhyay, S.Ganguly // Biore-source Technology.– 2003.– Vol.87.– P.155-159.
3. Bhat M.A. Effects of electromagnetic waves emitted by mobile phones on male fertility // Computer Engineering & Intelligent Systems.– 2013.– Vol.4, Issue 3.– P.51-64.
4. Elliott P. Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study / P.Elliott, M.B.Toledano, J.Bennett et al. // Brit. Med. J.– 2010.– Vol.340.– P.c3077.
5. Harashima H. Cell cycle control across the eukaryotic kingdom / H.Harashima, N.Dissmeyer, A.Schnittger // Trends in Cell Biology.– 2013.– Vol.23, Issue 7.– P.345–356.
6. Hardell L. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases / L.Hardell, M.Carlberg, K.Hansson-Mild // Pathophysiology.– 2009.– Vol.16.– P.113-122.
7. Hardell L. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma / L.Hardell, M.Carlberg, K.Hansson-Mild // Pathophysiology.– 2013.– Vol.20.– P.85-110.
8. Hutter H.-P. Subjective symptoms, sleeping problems, and cognitive performance in subjects living near mobile phone base stations / H.-P.Hutter, H.Moshammer, P.Wallner, M.Kundi // Occup. Environ. Med.– 2006.– Vol.63.– P.307-313.
9. Kesari K.K. Cell phone radiation exposure on brain and associated biological systems / K.K.Kesari, M.H.Siddiqui, R.Meena et al. // Indian J. Exp. Biol.– 2013.– Vol.51.– P.187-200.
10. Kumar S. The therapeutic effect of a pulsed electromagnetic field on the reproductive patterns of male Wistar rats / S.Kumar, K.K.Kesari, J.Behari // Clinics.– 2011.– Vol.66.– P.1237-1245.
11. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature.– 1970.– Vol.227.– P.680-685.
12. Lai H. Interaction of microwaves and a temporally incoherent magnetic field on single and double DNA strand breaks in rat brain cells / H.Lai, N.P.Singh // Electromagnetic Biology and Medicine.– 2005.– Vol.24.– P.23-29.
13. Levallois P. Hypersensitivity of human subjects to environmental electric and magnetic field exposure: a review of the literature // Environmental Health Perspectives.– 2002.– Vol.110, Suppl.4.– P.613-618.
14. Markov M.S. Electromagnetic fields and life // J. Electr. Electron. Syst.– 2014.– Vol.3.– P. 119.
15. Martynyuk V.S. Interference of the mechanisms of influence that weak extremely low-frequency electromagnetic fields have on the human body and animals / V.S.Martynyuk, Yu.V.Tseysler, N.A.Temuryants // Izvestia, Atmospheric and Ocean Physics (Перевод журнала Известия РАН. Физика атмосферы и океана). – 2012.– Vol.48, №8.– P.832-846.
16. Poulsen A.H. Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark / A.H.Poulsen, S.Friis, C.Johansen et al. // Amer. J. Epidemiol.– 2013.– Vol.178.– P.190-197.
17. Shckorbatov Y.G. He-Ne laser light induced changes in the state of the chromatin in human cells // Naturwissenschaften.– 1999.– Vol.86.– P.450-453.
18. Shckorbatov Y. The state of chromatin as an integrative indicator of cell stress // New Developments in Chromatin Research / Eds. N.M.Simpson and V.J.Stewart, 2012.– Chapter 6.– P.123-144.
19. Simko M. Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: possible immune cell activation / M.Simko, M.O.Mattsson // J. of Cellular Biochemistry.– 2004.– Vol.93.– P.83-92.
20. Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures // Science of the Total Environment.– 2013.– Vol. 454-455.– P.393-400.
21. Yao K. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells / K.Yao, W.Wu, K.Wang et al. // Mol. Vis.– 2008.– Vol.14.– P.964-969.

**ВПЛИВ МІКРОХВИЛЬОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ
І МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА СТАН ХРОМАТИНУ В ЯДРАХ ТА ВМІСТ У КЛІТИНАХ
РЕГУЛЯТОРНОГО БІЛКУ ЦИКЛІНУ А**

Кузнецов К.А., Мірошник Д.Б., Пасюга В.М., Іванченко Д.Д.,
*Ключівська О.Ю., *Стойка Р.С., Шкорбатов Ю.Г.
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, інститут біології
м. Харків, майдан Свободи, 4, 61022 Україна, e-mail: shckor@univer.kharkov.ua
² Інститут біології клітини Національної Академії Наук України
Львів, 79005, вул. Драгоманова, 14/16, e-mail: stoika@cellbiol.lviv.ua

Показаний вплив низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання (частота 36,64 ГГц густина потужності 1 Вт/м²) та магнітного поля (індукція 25 мТл) на зміни ступеню конденсованості хроматину в ядрах клітин букального епітелію людини та вміст білку цикліну А в клітинах культури макрофагів миші J774.2. Стан хроматину оцінювали за допомогою забарвлення клітин орсеїном, вміст білків – за допомогою методу вестерн-блотингу. Показано індуковане мікрохвильовим випромінюванням та магнітним полем підвищення конденсованості хроматину та підвищення вмісту білку цикліну А у клітинах.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, магнітне поле, циклін А, хроматин, гетерохроматин.

**EFFECT OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION AND MAGNETIC FIELD
ON THE STATE OF CHROMATIN IN CELL NUCLEI AND CONTENTS
OF REGULATORY PROTEIN CYCLIN A IN CELLS**

Kuznetsov K.A., Miroshnik D.B., Pasiuga V.N., Ivanchenko D.D.,
*Kluchiv's'ka O.Y., *Stoika R.S., Shckorbatov Y.G.
V.N. Karazin Kharkov National University, Research Institute of Biology,
Kharkov, 61022, Svobody Sq., 4, Ukraine, e-mail: shckor@univer.kharkov.ua
*Research Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine,
L'viv, 79005, Dragomanova Str., 14/16, Ukraine, e-mail: stoika@cellbiol.lviv.ua

The influence of low-level microwave radiation (frequency 36,64 GHz, power density 1 W/m²) and magnetic field (induction 25 mT) on changes of chromatin condensation rate in human buccal epithelium cells and contents of protein cyclin A in macrophage cells of mice J774.2. The chromatin state was evaluated by orcein staining, contents of proteins – by western-blotting. The increase of chromatin condensation and content of protein cyclin A in cells induced by the microwave irradiation and magnetic field were detected.

Keywords: electromagnetic radiation, magnetic field, cyclin A, chromatin, heterochromatin.

ПЛОТНОСТЬ МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ФАКТОР РЕШАЮЩЕГО ЗНАЧЕНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Шишко Е.Д., Штонь И.А., *Холин В.В., Гамалея Н.Ф.

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины,
03022 Украина, г. Киев, ул. Васильковская, 45;
тел.: 258-16-58; e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua;
*ЧМПП «Фотоника Плюс», 18023 Украина, г. Черкассы, ул. Одесская, 8

Исследования последних лет позволили установить, что результативность фотодинамической терапии опухолей определяется не только и не столько суммарной дозой энергии, полученной опухолью, сколько плотностью мощности светового воздействия. В ряде работ облучение экспериментальных опухолей животных одной и той же дозой, но при различных плотностях мощности излучения (и, соответственно, различных экспозициях) обнаружило более высокую эффективность режима длительного облучения с меньшей плотностью мощности.

В наших экспериментах сравнение противоопухолевого фотодинамического эффекта при равнодозовом воздействии, отличающемся однако по плотности мощности излучения и экспозиции, было проведено на культуре лейкемических клеток человека линии Natalwa. Опыты с применением двух различных фотосенсибилизаторов – Фотолон (хлорина e_6) и гематопорфирина, показали, что снижение плотности мощности излучения в два или три раза приводило к увеличению процента погибающих злокачественных клеток в 1,8 – 2,3 раза. Результаты проведенного дополнительно исследования кинетики гибели клеток при этих различных режимах фотодинамического воздействия позволяют приблизиться к пониманию механизмов, лежащих в основе описанных наблюдений.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия опухолей, клеточная линия Natalwa, фотолон, гематопорфирин, плотность мощности лазерного излучения.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является относительно новым методом лечения ряда патологий злокачественного и незлокачественного характера, который активно применяется в странах Запада [1], но только начинает внедряться в клиническую практику Украины.

Для достижения фотодинамического противоопухолевого эффекта необходимо соединение во времени и пространстве трех факторов: нетоксичного красителя-фотосенсибилизатора (ФС), избирательно накапливающегося в опухоли; света видимой области спектра с длиной волны, перекрываемой полосой поглощения ФС, и свободного кислорода. Каждый из этих факторов в отдельности не повреждает опухолевые клетки, однако присутствуя одновременно, они приводят к избирательной гибели клеток, накопивших ФС.

Абсорбция света молекулой ФС является первым шагом, опосредующим дальнейшие фотофи-

зические и фотохимические реакции. Поглотив квант света, молекула ФС переходит из своего базового состояния с низким уровнем энергии в возбужденное триплетное состояние с максимальной высокой энергией. Это состояние молекулы ФС является энергетически менее стабильным, чем базовое состояние, и избыток полученной молекулой энергии может приводить к различным процессам - в том числе к реакциям фотосенсибилизации. Последняя представляет собой процесс, при котором световая активация молекулы ФС индуцирует химические изменения в других молекулах, не являющихся ФС.

В присутствии кислорода реакция фотосенсибилизации может пойти по одному из двух конкурирующих путей [17], определяющих механизм фотодинамического эффекта. Первый путь включает взаимодействие возбужденной молекулы ФС непосредственно с молекулами субстрата, вследствие чего образуются свободные радикалы

(так называемая реакция I типа). Возникшие первичные радикалы могут инициировать цепь вторичных свободнорадикальных реакций, приводящих к окислению субстрата и аутоокислению молекул ФС, а также к образованию активных форм кислорода — супероксид аниона и высокореактивного гидроксильного радикала.

Второй путь, по которому могут развиваться реакции фотодинамического эффекта, — это взаимодействие возбужденной молекулы ФС с молекулярным кислородом с образованием синглетного кислорода (реакции II типа). Синглетный кислород обладает высокой реактивностью и способен очень быстро окислять биомолекулы. Время жизни синглетного кислорода в биологической среде составляет несколько десятков наносекунд, поэтому он может диффундировать в клетке на расстояние не больше 50 нм [12, 13]; вследствие этого цитотоксический эффект проявляется только локально, в зоне воздействия лазерного луча.

На уровне облучаемой опухоли развитие процесса фотодинамического повреждения ткани определяется рядом факторов, среди которых одним из важнейших, наряду с концентрацией ФС и дозой поглощенной световой энергии, является плотность мощности (ПМ) примененного лазерного излучения. Согласно современным представлениям, именно величина ПМ определяет в ходе ФДТ динамику изменения оксигенации опухолевой ткани и доступность кислорода для фотохимических реакций, обуславливая тем самым степень повреждения опухоли.

В настоящей работе роль величины ПМ лазерного излучения для фотодинамического эффекта изучалось на клеточной модели *in vitro*, в качестве которой были использованы трансформированные лимфоциты человека.

Материалы и методы

Работа выполнена на клеточной линии трансформированных В-лимфоцитов человека Namalwa. Клетки культивировали в питательной среде RPMI-1640 с 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота, во влажной атмосфере с 5% CO₂.

В качестве ФС использовали препарат фотолон (производство «Белмедпрепараты», Беларусь), представляющий собой комплекс хлорина e₆ с поливинилпирролидоном в соотношении 1:1. В опытах по изучению динамики гибели клеток после облучения, кроме фотолон, был использован ФС гематопорфирин (производство Fluka, США).

Клетки культуры в логарифмической фазе роста отмывали от питательной среды и инкубировали 1,5 часа при 37°C в физиологическом растворе Хенкса без фенолового красного, содержащем фотолон в концентрации 0,1 мкг/мл (по хлорину e₆). После окончания инкубации клетки трижды отмывали от несвязавшегося ФС раствором Хенкса и подвергали облучению лазерным светом. Гематопорфирин применяли в концентрации 5 мкг/мл, растворяя в диметилсульфоксиде и добавляя 5 объемных частей раствора Хенкса.

В качестве источника света при облучении клеток, инкубированных с фотолоном, использовали полупроводниковый лазер «Лика-Хирург» непрерывного действия фирмы «Фотоника Плюс» (Черкассы, Украина), дающий излучение мощностью 1 Вт с длиной волны 658 нм, совпадающей с длинноволновым пиком поглощения хлорина e₆. В опытах с использованием гематопорфирина применяли полупроводниковый лазер «Лика-Хирург» той же фирмы, но излучающий на длине волны 635 нм.

После облучения клетки переносили в питательную среду и культивировали на протяжении 18-20 часов до полного завершения процессов апоптоза, инициированного фотодинамическим воздействием. Жизнеспособность клеток определяли, используя тест с трипановым синим.

При изучении динамики гибели клеток их жизнеспособность определяли на протяжении 1,5 часов через каждые 15 мин, начиная с момента облучения.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 показаны результаты экспериментов, в которых клетки после обработки фотолоном подвергали облучению с одной и той же плотностью дозы энергии (1 Дж/см²), но при различающейся в 3 раза ПМ лазерного излучения с длиной волны 658 нм. Жизнеспособность клеток определяли через 20 часов после фотодинамического воздействия. Данные рис. 1 свидетельствуют о том, что с повышением ПМ лазерного излучения количество погибших клеток уменьшалось.

Представляло интерес проследить динамику гибели клеток, начиная с первых минут после их облучения. На рис. 2 показана динамика гибели клеток, сенсibilизированных фотолоном, на протяжении 1,5 часа после лазерного облучения с плотностью дозы 1 Дж/см² при трех разных уровнях ПМ. Видно, что в первые минуты после облучения клетки во всех трех вариантах опыта гибли почти с одинаковой скоростью. Однако уже к 30-й минуте становилась заметной разли-

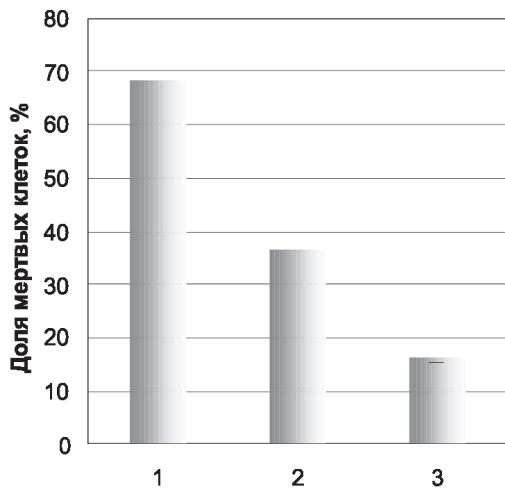


Рис. 1. Гибель клеток линии Namalwa, обработанных фотолоном (концентрация 0,1 мкг/мл по хлорину e_6), в зависимости от ПМ лазерного излучения: 1 – 0,6 мВт/см²; 2 – 1,2 мВт/см²; 3 – 1,8 мВт/см².

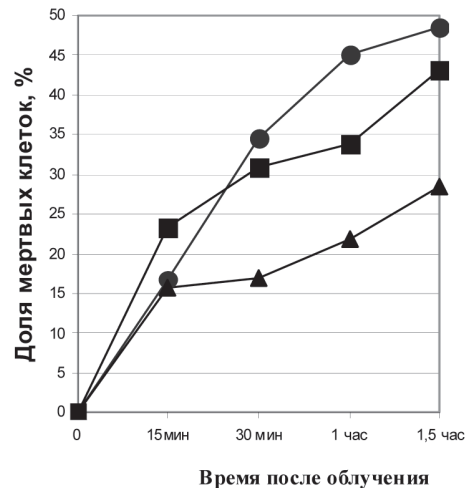


Рис. 2. Динамика гибели клеток линии Namalwa, обработанных фотолоном (0,5 мкг/мл по хлорину e_6) при различных ПМ лазерного излучения с длиной волны 658 нм: ● – ПМ = 0,6 мВт/см², ■ – 1,2 мВт/см², ▲ – 1,8 мВт/см².

ца в скорости их гибели, и через 1,5 часа после облучения количество клеток, погибших в варианте опыта с минимальной ПМ (0,6 мВт/см²), в 1,8 раза превышало число клеток, погибших при облучении максимальной ПМ (1,8 мВт/см²).

Еще более демонстративные данные, свидетельствующие о парадоксальной на первый взгляд (увеличение интенсивности действующего фактора вызывает снижение эффективности фотодинамического повреждения) роли ПМ светового излучения, были получены в наших опытах с использованием в качестве ФС гематопорфирина. На рис. 3 приведены результаты экспериментов по облучению клеток с плотностью дозы энергии 50 Дж/см² при двух уровнях ПМ, различающихся в два раза. Как видно, количество клеток, погибших через 1,5 часа после лазерного облучения с меньшей ПМ, в 2,3 раза превышало число клеток, погибших после воздействия светом с ПМ, в два раза большей, причем в последнем случае клетки гибли в основном в течение первых 15 мин после облучения, а дальше количество убитых клеток практически не менялось. В то же время при меньшей ПМ гибель клеток продолжалась в течение всего периода наблюдения.

Итак, данные наших экспериментов на клетках *in vitro* свидетельствуют о принципиальном значении ПМ лазерного излучения для результатов фотодинамического воздействия.

Длительное время считалось, что решающим фактором для эффективности ФДТ является количество доставленной в опухолевую ткань энергии (доза облучения). В 1990 г. появились первые работы [8, 20], где было показано значение режи-

ма облучения при ФДТ опухолей лабораторных животных; лишь после этих публикаций роли ПМ применяемого облучения начали уделять должное внимание.

В настоящее время рассматриваются два предполагаемых механизма влияния ПМ на эффективность ФДТ. Первый из них связан с фотохимическим потреблением в ткани свободного кислорода. Исследованием этого механизма занимались Т.Н. Foster и соотр., выполнившие серию работ [3,

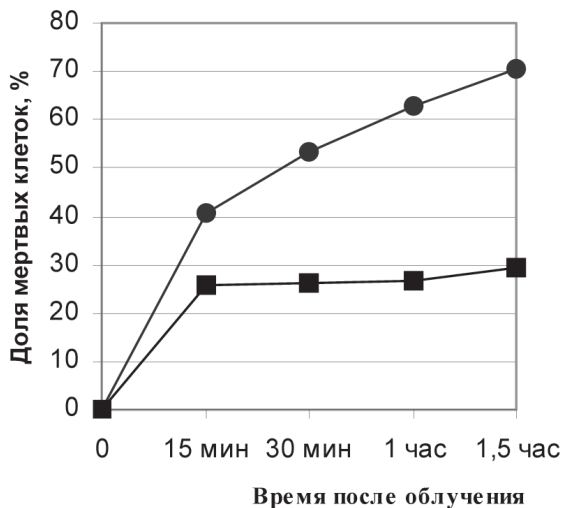


Рис. 3. Динамика гибели клеток линии Namalwa, обработанной гематопорфирином (5 мкг/мл), при различных ПМ лазерного излучения с длиной волны 635 нм: ● – ПМ = 3,2 мВт/см², ■ – 6,4 мВт/см².

4, 6, 9, 14] по изучению потребления кислорода в процессе ФДТ, проводимой при различной ПМ. На основании полученных результатов Т.Н. Foster выдвинул гипотезу о том, что при высокой ПМ об-

лучения ткани, накопившей ФС, потребление молекулярного кислорода в процессе генерации его синглетной формы способно превысить значение, при котором содержание кислорода может быть восстановлено его диффузией из сосудистого русла. Эта гипотеза была подтверждена в экспериментах на мультицеллюлярных сфероидов [4, 6, 14] и опухолях лабораторных животных [4, 9].

В опытах на сфероидов клеток мышинной опухоли ЕМТ6 были изучены изменения кинетики содержания молекулярного кислорода в процессе ФДТ с ФС фотофрином. Наблюдалось быстрое снижение концентрации кислорода в сфероидов во время их облучения; после прекращения светового воздействия это снижение сменялось постепенным возвращением к уровню, измеренному перед началом облучения. По мнению авторов, первая вышеописанная фаза обуславливается потреблением кислорода в фотохимических реакциях, происходящим быстрее, чем диффузия кислорода в объем сфероида. Вторая фаза — возвращение концентрации кислорода к исходному уровню — обусловлена замедлением его фотохимического потребления из-за прекращения притока световой энергии и уменьшения концентрации активного ФС, претерпевшего фотовыцветание под действием образующегося синглетного кислорода, а с другой стороны, объясняется пополнением запасов молекулярного кислорода в облученной ткани за счет его диффузии извне. Авторы считали, что низкие ПМ светового воздействия способствуют сохранению в облучаемой опухоли концентрации кислорода, необходимой и достаточной для образования его цитотоксических продуктов. Для сохранения в облучаемой ткани достаточной концентрации кислорода Т.Н. Foster предложил также применять фракционированное облучение, когда периоды светового воздействия перемежаются темновыми промежутками, в течение которых за счет снабжения ткани кислородом из микрососудов его содержание восстанавливается [15].

Другой гипотетический механизм изменения оксигенации опухолевой ткани при ФДТ связан с разрушением сосудов опухоли при ее длительном облучении с низкой мощностью. Полярнографическое определение концентрации кислорода в опухолевой ткани и метод магниторезонансной визуализации позволили определить изменения оксигенации опухоли в процессе воздействия [16]. Облучение привитой подкожно крысиной опухоли WCT (ФС — феофорбид) проводили, погружая световод в опухоль. Доза энергии света всегда составляла 50 Дж при выходной мощности лазера 7

мВт (экспозиция 119 мин.) или 150 мВт (6 мин.). В опухолях, облучавшихся при меньшей мощности, сразу после окончания облучения отмечали зоны сниженной оксигенации и острые геморрагии; через 72 часа после облучения инъекция этим животным красителя эванса голубого показала разрушение сосудов и некрозов ткани в облученных зонах. Наоборот, в опухолях, облучавшихся с большей мощностью, не наблюдалось изменений в оксигенации облученной ткани, а введенный через 72 часа эванс голубой равномерно прокрашивал ткань опухоли и выявлял только минимальный ФДТ-индуцированный некроз.

При выходной мощности лазера 150 мВт уже с первых 1,5 мин. облучения происходило нарастающее снижение оксигенации опухоли, но после окончания светового воздействия она восстанавливалась до исходного уровня. Наоборот, при облучении опухоли с мощностью 7 мВт оксигенация резко снижалась только через 30 мин. светового воздействия (к этому времени опухоль получала дозу энергии 13 Дж) и прогрессивно уменьшалась в течение 60 мин. После окончания облучения гипоксия в опухоли продолжала нарастать в течение следующих 4 часов, увеличиваясь в 10 раз (давление кислорода снижалось с 2,76 до 0,25 мм рт. ст.). Размеры зон некроза в опухолях, облученных при мощности 7 мВт, в 4 раза превышали зоны некроза, полученные при 150 мВт.

В. W. Henderson и соавт. [10], измеряя парциальное давление кислорода в фибросаркоме мышцей RIF при ФДТ с фталоцианином, показали, что если до фотовоздействия давление кислорода колебалось в широких пределах (0-40 мм рт. ст.), то в первую минуту облучения с ПМ 75 мВт/см² давление кислорода в 98% объема опухоли падало ниже 2 мм рт. ст. и возвращалось к норме сразу после окончания светового воздействия. В структуре опухолевой ткани никаких изменений не наблюдалось.

В другой серии опытов на модели карциномы мышцей Colon 26 эти авторы прямо продемонстрировали зависимость результатов ФДТ от примененной ПМ лазерного излучения [10]. Используя ФС феофорбид (0,4 мкМ/кг) и постоянную плотность дозы энергии света 128 Дж/см², они обнаружили увеличение доли излеченных животных при снижении ПМ излучения. Чтобы получить элиминацию опухолей при более высоких уровнях ПМ, требовалось увеличивать дозу подведенной энергии. Оптимальная плотность мощности для этой опухоли составила 14 мВт/см². Была определена также минимальная эффективная ПМ: для плотности дозы 28 Дж/см² она равнялась

7 мВт/см² (22% излеченных животных), а ПМ = 3,5 мВт/см² была уже неэффективной.

Опыты по ФДТ мышей с фибросаркомой RIF и ФС фотофрином показали, что в случае применения одной и той же дозы света при ПМ = 30 мВт/см² выживает достоверно меньше клоногенных опухолевых клеток, чем при ПМ = 150 мВт/см² [18].

Для объяснения результатов, полученных при длительном облучении опухолей и низкой ПМ, привлекаются также особенности гемодинамики в опухолевой ткани. Установлено [2, 19], что кровоток в опухолевой ткани имеет флуктуирующий характер: около 20% сосудистой сети опухоли в любой момент находятся во временно спазмированном состоянии, которое может длиться от нескольких минут до 1 часа. В результате в этом участке опухоли наблюдается острая гипоксия, защищающая от фотодинамического повреждения не только опухолевые клетки, прилегающие к сосудам, но и сами сосуды. Поэтому при коротких световых экспозициях независимо от дозы облучения опухолевая ткань в меньшей степени подвергается фотодинамическому повреждению, чем при длительных экспозициях, когда может происходить несколько циклов закрытия/открытия сосудов.

Эффективность режимов облучения, включающих длительное освещение при низкой ПМ, подтверждена в ряде других исследований: на сфероидах клеток человеческой глиомы [11], при ФДТ ортопической опухоли мочевого пузыря у крыс [7].

Как вытекает из приведенного материала, эксперименты *in vitro* и на лабораторных животных показывают более высокую эффективность длительного облучения опухолей при низкой ПМ по сравнению с другими режимами ФДТ. На основании результатов, полученных в этих исследованиях, была проведена первая фаза клинических исследований лечебного эффекта длительного низкоинтенсивного облучения при ФДТ метаста-

зов рака молочной железы в кожу (стадия 3) [15]. В исследовании принимали участие 30 пациенток, у которых применение других методов лечения оказалось безуспешным. У первой группы пациенток (15 человек) было проведено 24-часовое непрерывное облучение участка кожи размером 10 x 10 см с общей плотностью дозы лазерного излучения 100 Дж/см². В качестве ФС использован mTHPC (мета-тетрагидроксифенил-хлорин). В результате ФДТ у больных в облученной зоне образовались массивные изъязвления на всю толщину кожи.

Во второй группе больных (15 пациенток) плотность дозы была уменьшена вдвое (50 Дж/см²); остальные условия проведения ФДТ не отличались. У двух из этих пациенток через 30 дней наблюдалось полное исчезновение метастазов в облученной зоне и у 9 - частичное. У всех пациенток не было изъязвлений участков нормальной кожи. Особый интерес вызвали две пациентки, у одной из которых исчезли метастатические узлы на расстоянии 10 см от облученной зоны, а у другой - метастазы в ребре и кожные метастазы также в стороне от зоны светового воздействия. Это, по нашему мнению, свидетельствует о вовлечении иммунной системы в процессы, инициированные низкоинтенсивной, растянутой во времени ФДТ.

Выводы

Таким образом, в экспериментах на лабораторных животных установлена повышенная, по сравнению с другими модификациями ФДТ, эффективность длительного низкоинтенсивного режима облучения. В нашей работе особенности фотодинамического воздействия при низкой ПМ лазерного излучения изучены *in vitro* на культуре трансформированных лимфоцитов человека. Проведенные исследования позволили обнаружить различия в кинетике гибели злокачественных клеток под влиянием высокоинтенсивной и низкоинтенсивной ФДТ, демонстрирующие преимущества последней.

Література

1. Agostinis P. Photodynamic therapy of cancer: an update / P.Agostinis., K.Berg, K.A.Cengel et al. // CA Cancer J. Clin.- 2011.- Vol.61, №4.- P.250-281.
2. Brown J.M. Tumor microenvironment and the response to anticancer therapy // Cancer Biol. Ther.- 2002.- Vol.1, № 5.- P.453-458.
3. Coutier S. Effects of fluence rate on cell survival and photobleaching in meta-tetra-(hydroxyphenyl) chlorin-photosensitized Colo 26 multicell tumor spheroids / S.Coutier, S.Mitra, L.N.Bezdetnaya et al. // Photochem. Photobiol.- 2001.- Vol.7, №3.- P.297-303.
4. Coutier S. Effect of irradiation fluence rate on the efficacy of photodynamic therapy and tumor oxygenation in meta-tetra (hydroxyphenyl) chlorin (mTHPC)-sensitized HT29 xenografts in nude mice / S.Coilter, L.N.Bezdetnaya, T.H.Foster et al. // Radiat. Res.- 2002.- Vol.158, №3.- P.339-345.
5. Foster T.H. Analysis of photochemical oxygen consumption effects in photodynamic therapy / T.H.Foster, S.L.Gibson, L.Gao, R.Hilf // Proc. SPIE.- 1992.- Vol.1645.- P.104-114.
6. Foster T.H. Fluence rate effects in photodynamic therapy of multicell tumor spheroids / T.H.Foster, D.F.Hartley, M.G.Nichols, R.Hilf // Cancer Res.- 1993.- Vol.53, №6.- P.1249-1254.
7. François A., How to avoid local side effects of

bladder photodynamic therapy: impact of the fluence rate / A.François, A.Salvadori, A.Bressenot et al. // J. Urol.– 2013.– Vol.190.– P.731-736.

8. Gibson S.L. Effects of various photoradiation regimens on the antitumor efficacy of photodynamic therapy for R3230AC mammary carcinomas / S.L.Gibson, K.R. van der Meid, R.S.Murant et al. // Cancer Res.– 1990.– Vol.50, №22.– P.7236-7241.

9. Gibson S.L. Effects of photodynamic therapy on xenografts of human mesothelioma and rat mammary carcinoma in nude mice / S.L.Gibson, T.H.Foster, R.H.Feins et al. // Brit. J Cancer.- 1994.- Vol.69, №3.- P.473-481.

10. Henderson B.W. Fluence rate as a modulator of PDT mechanisms / B.W.Henderson, T.M.Bush, J.W.Snyder // Lasers Surg. Med.– 2006.– Vol.38.– P.489-493.

11. Mathews M.S. The effects of ultra low fluence rate single and repetitive photodynamic therapy on glioma spheroids / M.S.Mathews, E.Angell-Petersen, R.Sanchez et al. // Lasers Surg. Med.– 2009.- Vol.41.– P.578-584.

12. Moan J. On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues // J. Photochem. Photobiol. B.- 1990.– Vol.6., №3.– P.343-344.

13. Moan J. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen / J.Moan, K.Berg // Photochem. Photobiol.- 1991.– Vol.53, №4.– P.549-553.

14. Nichols M.G. Oxygen diffusion and reaction kinetics in the photodynamic therapy of multicell tumour spheroids / M.G.Nichols, T.H.Foster // Phys. Med. Biol.- 1994.- Vol.39, №12.- P.2161-2181.

15. Rogers G.S. Continuous low-irradiance photodynamic therapy: a new therapeutic paradigm // J. Nat. Comprehensive Cancer Network.– 2012.– Vol.10, Suppl.2.– S14-S17.

16. Seshadri M. Light delivery over extended time periods enhances the effectiveness of photodynamic therapy / M.Seshadri, D.A.Bellnier, L.A.Vaughan et al. // Cancer Res.- 2008.– Vol.14, №9.– P.2796-2805.

17. Sharman W.M. Role of activated oxygen species in photodynamic therapy / W.M.Sharman, C.M.Allen, J.E. van Lier // Methods Enzymol.- 2000.- Vol.319.– P.376-400.

18. Sitnik T.M Effects of fluence rate on cytotoxicity during photodynamic therapy / T.M.Sitnik, B.W.Henderson // Proc. SPIE.- 1997.– Vol.2972.- P.95-102.

19. Toffoli S. Intermittent hypoxia as a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours / S.Toffoli, C.Michiels // FEBS J.- 2008.– Vol.275.– P. 991-3002.

20. Tromberg B.J. Tumor oxygen tension during photodynamic therapy / B.J.Tromberg, S.Kimel, A.Orenstein et al. // J. Photochem. Photobiol. B.– 1990.– Vol.5.– P.121-126.

POWER DENSITY OF LASER RADIATION AS A PRIMARY IMPORTANCE FACTOR IN PDT

¹Shishko E.D.,¹ Shton I. A.,² Kholin., V.V., ¹Gamaleia N.F.

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
NAS of Ukraine

03022, Ukraine, Kiev, 45 Vasilkivska str.,

tel: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

²“Photonika Plus”, 18023, Ukraine, Cherkassy

By animal experiments of last years, a special role of radiation power density in PDT was established: tumor irradiation with the same dose of light energy but different power densities (and accordingly, exposures) revealed in many cases an advantage of the regimen in which a low power density and more prolonged irradiation time were used. To verify the data, we exploited an analogical approach in experiments in vitro with a human leukemia cell culture Namalwa as a PDT target. The studies, performed with two different photosensitizers – Photolon (chlorin e6) and hematoporphyrin, showed that under equal irradiation doses, reduction of light power density by two or three times led to increase of dead cell numbers by 1.8 - 2,3 times. The results of additional experiments, in which kinetics of cell death was followed, allow to come nearer to understanding of mechanisms of the phenomenons observed.

Keywords: tumor photodynamic therapy, Namalwa cell line, Photolon, hematoporphyrin, power density of laser radiation.

**ЩІЛЬНІСТЬ ПОТУЖНОСТІ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ФДТ
ЯК ФАКТОР ВИРІШАЛЬНОГО ЗНАЧЕННЯ**

¹ Шишко Є.Є., ¹ Штонь І.О., ² Холін В.В., ¹ Гамалія М.Ф.

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є.Кавецького НАН України,

03022, Україна, м. Київ, вул. Васильківська, 45,
тел.: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

² ПМВП «Фотоніка Плюс» 18023, Україна, м. Черкаси

Дослідження останніх років дозволили встановити, що результативність фотодинамічної терапії пухлин визначається не тільки і не стільки сумарною дозою енергії, отриманої пухлиною, скільки щільністю потужності світлового впливу. У ряді робіт опромінення експериментальних пухлин однією і тією ж дозою світла, але при різних щільностях потужності випромінювання (і, відповідно, різних експозиціях) виявило більш високу ефективність режиму тривалого опромінення з меншою щільністю потужності.

Наші експерименти з порівняння протипухлинного фотодинамічного ефекту при рівнодозовому впливі, що, однак, відрізнявся щільністю потужності випромінювання та експозицією, було проведено на культурі лейкемічних клітин людини лінії Natalwa. Досліди із застосуванням двох різних фотосенсибілізаторів – Фотолону (хлорину e_6) і гематопорфірину показали, що зниження щільності потужності випромінювання в два або три рази призводило до збільшення відсотку загиблих злоякісних клітин в 1,8 – 2,3 рази. Результати проведеного додатково дослідження кінетики загибелі клітин при цих різних режимах фотодинамічного впливу дозволяють наблизитись до розуміння механізмів, що лежать в основі описаних спостережень.

Ключові слова: фотодинамічна терапія пухлин, клітинна лінія Natalwa, Фотолон, гематопорфірин, щільність потужності лазерного випромінювання.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ОПТИЧЕСКОГО И РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНОВ ДЛИН ВОЛН НА МИКРООРГАНИЗМЫ С. DIPHThERIAE И РОДА BORDETELLA

Грабина В.А., Манина Ж.Н., *Бирюкова С.В.,
*Колоколова О.Б., Коробов А.М., *Подалваленко А.П.

Научно-исследовательская лаборатория квантовой биологии и квантовой медицины
Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина,
61022 Украина, г. Харьков, майдан Свободы, 6,
тел.: +38(057)761-63-09, e-mail: lblm@univer.kharkov.ua;
*Харьковская медицинская академия последипломного образования
61176 Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58,
тел.: +38(057)711-80-36, e-mail: epid@ukr.net

*Изучено влияние воздействия лазерного и радиочастотного (миллиметровые волны) облучения на адгезивную и гемолитическую активность токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. После облучения возбудители дифтерии утрачивали один из признаков патогенности – адгезивность, при этом повышалась их гемолитическая активность.*

*Отмечены изменения в биохимической активности, серологических свойствах и антибиотикоустойчивости микробов рода *Bordetella* под влиянием красного и инфракрасного лазерного облучения. При этом увеличивалась чувствительность коклюшного микроба к цефалоспорином и пенициллинам и уменьшалась к макролидам.*

Ключевые слова: токсигенные штаммы *C. Diphtheria*, микробы рода *Bordetella*, низкоинтенсивное электромагнитное излучение оптического и радиочастотного диапазонов спектра.

Введение

Общеизвестно, что биологические объекты, в том числе микроорганизмы, испытывают воздействие различных физико-химических факторов внешней среды, вызывающих те или иные реакции [3, 4]. Изучение результатов воздействия низкоинтенсивных электромагнитных полей на различные биологические системы представляет собой одно из актуальных направлений исследований в экологии, биологии и медицине [1]. По мнению ряда исследователей [10], низкоинтенсивные (неповреждающие) электромагнитные поля с различной длиной волны излучения способны существенно влиять на функциональное состояние живых клеток, тканей и организма в целом. Варьирование параметров электромагнитного воздействия может привести к изменению не только интенсивности ответной реакции биологической системы, но и к смене реакции на противоположную [2].

Известно, что в результате ускоренных эволюционных процессов [9, 11] происходит быстрое

формирование изменчивости возбудителей дифтерии и коклюша. Это приводит к эпидемическим подъемам заболеваемости, снижению эффективности иммунизации, регистрации тяжелых случаев заболеваний среди привитых [6, 12, 13]. Если микроорганизмы, в том числе возбудители инфекционных заболеваний, могут проявлять чувствительность к воздействию низкоинтенсивных электромагнитных полей, то изучение влияния последних на биологические свойства микроорганизмов-возбудителей инфекционных заболеваний откроет перспективы повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования стало изучение в эксперименте *in vitro* изменчивости микроорганизмов *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) и рода *Bordetella* (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*) под влиянием низкоинтенсивных электромагнитных полей оптического (красного участка спектра) и радиочастотного (миллиметровые волны) диапазонов длин волн.

Материалы и методы

Для изучения влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на биологические свойства, ответственные за функциональную активность микробных клеток, использовали 40 токсигенных штаммов *C. diphtheriae* (варианты *gravis* – 25 и *mitis* – 15) и 20 штаммов рода *Bordetella* (*B. pertussis* – 10, *B. parapertussis* – 6, *B. bronchiseptica* – 4). Культуры *C. diphtheriae* были выделены от больных и носителей, причем среди носителей были лица с острыми и хроническими поражениями носоглотки.

Для облучения культур *C. diphtheriae* использовали непрерывное красное излучение гелий-неонового лазера типа ЛГ-75 (длина волны 633 нм, мощность 25 мВт) и полупроводникового лазера (длина волны 670 нм, мощность 25 мВт). На культуры воздействовали трехкратно обоими видами лазерного излучения (каждым лазером облучали свой образец) с экспозициями от 1 до 10 минут. Также проводилось облучение дифтерийных культур рубиновым лазером типа ГОР-0,2 (длина волны 694,3 нм) в импульсном режиме с такими же экспозициями.

Облучение культур электромагнитным излучением миллиметрового диапазона волн проводилось на фиксированной частоте (35,1 ГГц), используемой в процедурах МРТ. Поверхностная плотность мощности излучения составила 10 мВт/см².

При изучении адгезивных свойств дифтерийных культур с помощью методики Брилиса В.И. (1985) установили, что штаммы *C. diphtheriae*, выделенные от практически здоровых носителей, были среднеадгезивными (индекс адгезивности микроорганизмов составил 1,8-2,5), а штаммы, выделенные от больных и носителей с острыми и хроническими поражениями носоглотки – высокоадгезивными (индекс адгезивности - 2,5-4,0). Изучение гемолитической активности дифтерийных культур проводилось по методике Никитина В.М. (1986).

Биохимическую активность и антибиотико-чувствительность микробов рода *Bordetella* изучали после воздействия красным излучением вышеуказанного полупроводникового лазера (длина волны 670 нм) и инфракрасным излучением аппарата «Милта» (длина волны 890 нм, частота импульсов 1000 Гц, мощность в импульсе 5 Вт). Экспозиция в обоих случаях составляла 5 минут.

Определение чувствительности микробов рода *Bordetella* к антибиотикам (эритромицину, ампициллину, тетрациклину, сизомицину, цефалексину, цефотаксиму, азитромицину, цефоперазону, гентамицину и левомицетину) проводили

диско-диффузионным методом с помощью стандартных дисков до и после облучения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов облучения волнами оптического и миллиметрового диапазонов на адгезивную и ферментативную активность *C. diphtheriae* показала, что оба вида излучения оказывали существенное влияние на биологические свойства этого микроорганизма. Так, после воздействия как красного лазерного, так и миллиметрового излучения, все изучаемые культуры *C. diphtheriae* утрачивали способность к адгезии уже после 1-2 минут облучения.

Оба вида излучения изменяли гемолитическую активность *C. diphtheriae*. Так, гемолитическая активность повысилась у 22 штаммов (55±7,8%). Уже после пятиминутного облучения 14 штаммов (36,2±7,5%) *C. diphtheriae* утрачивали фермент цистиназу, но через 1-2 пассажа штаммов на 5% кровяном агаре активность этого фермента восстанавливалась. Все изученные в данном эксперименте токсигенные штаммы *C. diphtheriae* после воздействия красным лазерным и миллиметровым излучениями продолжали продуцировать токсин и не обладали уреазной активностью независимо от времени экспозиции [7].

Полученные данные свидетельствуют о том, что электромагнитные поля оптического (красного и инфракрасного участков спектра) и радиочастотного (миллиметровые волны) диапазонов длин волн оказывают определенное влияние на отдельные ферментативные активности возбудителя дифтерии и на его адгезивность. Можно предположить, что сохранение вновь приобретенного биологического эффекта требует определенного числа сеансов облучения, при котором изменившийся признак закрепляется на продолжительное время.

Изучение биохимической активности ключевых штаммов не выявило существенных изменений свойств микроорганизмов после воздействия красным и инфракрасным лазерным излучением с вышеуказанными параметрами.

Более существенное влияние этих факторов отмечено при воздействии на микробы *B. bronchiseptica*, что проявлялось в утрате способности последних продуцировать фермент уреазу.

Некоторые штаммы *B. parapertussis* приобрели подвижность после воздействия и красным, и инфракрасным лазерным излучением, а другие

штаммы проявляли эту способность только в первом случае.

Серологическое типирование показало, что воздействие красным и инфракрасным лазерным излучением в течение 5 минут не меняло факторный состав коклюшных штаммов. Вместе с тем, отдельные штаммы *B. parapertussis* приобретали способность агглютинировать с 1-м видовым фактором *B. pertussis* [5].

Результаты изучения антибиотикочувствительности исследуемых штаммов рода *Bordetella* показали, что штаммы коклюшного микроба были наиболее чувствительны к цефотаксиму, эритромицину и азитромицину. Несмотря на длительное использование для лечения коклюша таких антибиотиков, как эритромицин, ампициллин и тетрациклин, выделенные от больных штаммы сохраняли чувствительность к этим препаратам. Циркулирующие штаммы *B. parapertussis* по своей чувствительности к антибиотикам практически не отличались от *B. pertussis* и были чувствительны к эритромицину, сизомицину, цефотаксиму. Наиболее эффективным по отношению к исходным штаммам *B. bronchiseptica* оказался цефаперазон, а менее активными были эритромицин и сизомицин.

После воздействия красного лазерного излучения заметно возросла чувствительность *B. pertussis* к цефалоспорином, аминогликозидам и макролидам. После воздействия инфракрасного лазерного излучения увеличивалась чувствительность *B. pertussis* к цефалоспорином и пенициллинам, и несколько уменьшалась – к макролидам. При исследовании изменения свойств *B. parapertussis* было выявлено следующее: красное лазерное излучение уменьшало их чувствительность к пенициллинам, а инфракрасное – к пенициллинам и макролидам; оба вида воздействия способствовали повышению чувствительности

штаммов к цефалоспорином. После воздействия инфракрасным излучением повышалась чувствительность микробов *B. bronchiseptica* к цефотаксиму, гентамицину и левомицетину.

Таким образом, определение антибиотикочувствительности циркулирующих штаммов микробов рода *Bordetella* до и после воздействия красным и инфракрасным лазерным излучением показало, что наиболее активными к микроорганизмам рода *Bordetella* были цефотаксим, эритромицин и сизомицин [8].

Выводы

1. Под влиянием воздействия как лазерного, так и миллиметрового излучения изменялись некоторые свойства токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. Так, все изучаемые дифтерийные культуры утрачивали один из признаков патогенности – адгезивность, а у 55% штаммов повышалась гемолитическая активность.

2. Под влиянием красного и инфракрасного лазерного излучения отмечены некоторые изменения в биохимической активности и серологических свойствах *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*; свойства возбудителя коклюша при этом практически не изменялись. Действие лазерного излучения изменяло антибиотикочувствительность микробов рода *Bordetella*. Возрастала чувствительность коклюшного микроба к цефалоспорином и пенициллинам и несколько уменьшалась к макролидам.

3. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость постановки дальнейших экспериментов, направленных на выбор режимов воздействия низкоинтенсивными электромагнитными полями, при которых выявленные изменения свойств изучаемых микроорганизмов закреплялись бы на длительный период времени.

Литература

1. Барышев М.Г. Электромагнитное поле как причина инфекционных болезней / М.Г.Барышев, Н.С.Васильев // Успехи современного естествознания.– 2006.– №6.– С.65-66.
2. Бурлакова Е.Б. Сверхслабые воздействия химических соединений и физических факторов на биологические системы / Е.Б.Бурлакова, А.А.Конразов, Е.Л.Мальцев // Биофизика.– 2004.– Т.49 – Вып.3.– С.551-564.
3. Гаркуша О.М. Закономерности влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения на биологические системы / О.М.Гаркуша, Р.В.Мазуренко, С.Н.Махно, П.П.Горбик // Поверхность.– 2010.– Вып.2.– С.340-354.
4. Ковалева А.В. Влияние электромагнитных полей и излучений на биообъекты // Актуальні питання біології, екології, та хімії.– 2009.– Т.1, №1.– С.64-85.
5. Колоколова О.Б. Формування гетерогенних популяцій мікробів кашлюка під впливом деяких фізичних факторів / О.Б.Колоколова, Л.Г.Везуб, О.П.Зиміна // Дитячі інфекції.– Київ, 1998.– Вип.24.– С.81-82.
6. Краева Л.А. Особенности биологических свойств *Corynebacterium diphtherae*, циркулирующих в постэпидемический период / Л.А.Краева, Г.Я.Ценева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.– 2009.– №3.– С.3-6.
7. Манина Ж.Н. Влияние импульсного низкоэнергетического лазерного излучения на токсигенез коринебактерий дифтерии и серологическую однородность микробов коклюша / В.Г.Шахбазов, В.А.Грабина, Л.Г.Везуб и др. // Материалы VII Международной

конференции «Применение лазеров в медицине и биологии» (Ялта, 24-30 октября 1996 г.).- Харьков, 1996.- С.71-72.

8. Манина Ж.Н. Изменение антибиотикочувствительности микробов рода *Bordetella* под влиянием лазерного и магнито-инфракрасного лазерного излучения / Ж.Н.Манина, О.Б.Колоколова, С.В.Бирюкова и др. // Фотобіологія та фотомедицина.- 2001.- Т.IV.- №1,2.- С.47.

9. Миндлина А.Я. Направление оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозными инфекциями в современных условиях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2013.- №3.- С.17-22.

10. Монич В.А. Особенности воздействия низкоинтенсивных электромагнитных излучений различ-

ных диапазонов на микроорганизмы / В.А.Монич, С.А.Малиновская, Т.В.Махрова, Д.С.Малиновский // Вестник Нижегородского университета им. Н.И.Лобачевского.- 2010.- №2.- С.435-438.

11. Фролов А.Ф. Современное состояние эпидемиологии и тенденции ее эволюции / А.Ф.Фролов, В.И.Задорожная // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби.- 2011.- №3.- С.5-14.

12. Kallonen T. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination / T.Kallonen, Q.He // Expert. Rev. Vac.- 2009.- Vol.8, №7.- P.863-875.

13. Mool F.R. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence / F.R.Mool, I.H. van Loo, M. van Gent et al. // Emerg. Infect. Dis.- 2009.- Vol.15, №8.- P.1206-1213.

**ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ
ОПТИЧНОГО ТА РАДІОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНІВ ДОВЖИНИ ХВИЛЬ
НА МІКРООРГАНІЗМИ *C. DIPHTHERIAE* ТА РОДУ *BORDETELLA***

Грабіна В.А., **Манина Ж.М.**, **Бірюкова С.В.**, **Колоколова О.Б.**, **Коробов А.М.**, **Подалваленко А.П.**

Науково-дослідна лабораторія квантової біології та квантової медицини

Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна,

61022 Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,

тел.: +38(057)761-63-09, e-mail: lblm@univer.kharkov.ua;

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

61176 Україна, м. Харків, вул. Корчагинців, 58,

тел.: +38(057)711-80-36, e-mail: epid@ukr.net

Вивчений вплив лазерного та радіочастотного (міліметрові хвилі) опромінення на адгезивну та гемолітичну активність токсигенних штамів *C. diphtheriae*. Після опромінення збудники дифтерії втрачали одну із ознак патогенності – адгезивність, при цьому підвищувалася їхня гемолітична активність.

Спостерігалися зміни біохімічної активності, серологічних властивостей та антибіотикочутливості микробів роду *Bordetella* під впливом червоного та інфрачервоного лазерного випромінювання. При цьому зростала чутливість микробів кашлюка до цефалоспоринів та пеніцилінів і зменшувалась до макролідів.

Ключові слова: штами *C. Diphtheria*, микроби роду *Bordetella*, низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання оптичного і радіочастотного діапазону спектру.

**THE INFLUENCE OF LOW INTENSIVE ELECTROMAGNETIC FIELDS
OF OPTICAL AND RADIOFREQUENCY WAVELENGTH RANGE
ON MICROORGANISMS *C. DIPHTHERIAE* AND *BORDETELLA* GENUS**

Grabina V.A., **Manina J.N.**, **Biryukova S.V.**, **Kolokolova O.B.**, **Korobov A.M.**, **Podavalenko A.P.**

Kharkov National University, Research Laboratory of Quantum Biology and Quantum Medicine,

61077 Ukraine, Kharkov, Maidan Svobody, 6,

tel.: +38(057)761-63-09; e-mail: lblm@univer.kharkov.ua;

¹Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education,

61077 Ukraine, Kharkov, Korchaginsev Str., 58,

tel.: +38(057)711-80-36, e-mail: epid@ukr.net

The influence of laser and millimetric waves irradiation on adhesive and haemolytic activity of the toxigenic strains of *C. diphtheriae* was studied. Causative agents of diphtheria lost one of pathogenicity signs – the adhesiveness, whereas their haemolytic activity increased.

The changes of biochemical activity, serologic properties and sensibility to the antibiotics of microbes of *Bordetella*'s genus under influence red and infrared laser radiation are noted. The sensibility of microbes of whooping-cough to cephalosporines and penicillines increased, and the sensibility to macrolides decreased.

Keywords: strains of *C. Diphtheria*, bacteria of the genus *Bordetella*, low intensive electromagnetic radiation of optical and radio frequency ranges of the spectrum.

УДК: 579.861.2:579.842.11:615.281:615.831:615.015.8:579.262.

ОЦІНКА ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ Й АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК *S.AUREUS* ТА *E.COLI*

М.М. Попов¹, С.Г. Маланчук¹, М.М. Мішина², А.М. Коробов³

¹Кафедра загальної і клінічної імунології та алергології
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна,
майдан Свободи, 4, Харків, 61022 Україна,
тел.: +38(057)707-51-91, e-mail: sve-malanchuk@yandex.ru

²Кафедра мікробіології, вірусології та імунології ХНМУ,
Проспект Леніна, 4, Харків, 61022 Україна

³НД лабораторія квантової біології та квантової медицини
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна,
майдан Свободи, 4, Харків, 61022 Україна

*Проведено мікробіологічну оцінку впливу світлодіодного випромінювання фіолетового, зеленого й помаранчевого спектрів та антибактеріальних препаратів на суспензійну культуру *S.aureus* й *E.coli* та на здатність до формування щільних біоплівки. Проведені дослідження показали, що комплексне застосування низькоінтенсивного некогерентного оптичного випромінювання фіолетового спектру з антимікробними препаратами фторхінолонового ряду (левофлоксацином), сприяє пригніченню проліферативної активності й здатності до формування біоплівки полірезистентних ізолятів *S.aureus* та *E.coli*.*

Ключові слова: антибактеріальні препарати, світлодіодне випромінювання, біоплівки, *S.aureus*, *E.coli*.

Вступ. В останні роки в структурі гнійно-запальних захворювань безперервно зростає частка процесів, що викликаються полірезистентними мікроорганізмами. Провідними фахівцями України проведені дослідження щодо визначенні етіологічної ролі *S.aureus* й *E.coli* у структурі гнійно-запальних процесів й встановлено, що у 51% випадків висівався *S. aureus*, а в 31% - *E. coli* серед усіх ізолятів. Серед ізолятів *S.aureus* й *E.coli* виділяються штами, що характеризуються стійкістю до основних груп сучасних антибіотиків. Частота вилучення полірезистентних *S.aureus* досягає майже 50% залежно від особливостей стаціонару, тактики вибору і частоти використання антибактеріальних засобів. Це пов'язано, насамперед, зі здатністю формувати щільні біоплівки.

Тому **метою** даного дослідження було вивчення дії антибактеріальних препаратів, що широко використовуються у практичній медицині комплексно з оптичним випромінюванням помаранчевого, зеленого та фіолетового спектрів на ізоляти *S.aureus* й *E.coli*.

Об'єктом дослідження були антибактеріальні препарати: амоксицилін, левофлоксацин й цеф-

триаксон та ізоляти *S.aureus* й *E.coli*, що вилучені з венфлонів й дренажних конструкцій та від хворих з гнійно-запальними процесами.

Ферментативну ідентифікацію проводили за допомогою ідентифікаційних наборів МІКРО-ЛАТЕСТ® (рис. 1), які призначені для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів і дозволяють проводити ідентифікацію більшості клінічно важливих мікроорганізмів у короткий термін.

Утлівість ізолятів до антимікробних засобів з різним механізмом дії на мікробну клітину вивчали за допомогою мікротестсистеми з напівкількісною реєстрацією результатів «ГНКтестГр».

Синхронізація періодичної культури шляхом селекції (метод Мітчисона і Вінсента). Синхронізація періодичних культур досліджуваних штамів проводилася після встановлення кінетики росту асинхронної культури. Встановлювався режим періодичного культивування таким чином, щоб протягом експоненціального росту клітинна маса подвоювалася від двох до п'яти разів.

Приготування суспензій ізолятів [5] із визна-

ченою концентрацією мікробних клітин проводилося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу та додавали дослідні антибактеріальні препарати та поживне середовище

Вимірювання оптичної щільності біоплівки *S.aureus* й *E.coli* проводили після добової інкубації при $t=37^{\circ}\text{C}$ та за порівнянням оптичної щільності дослідних та контрольних сформованих біоплівок робили висновок про ступінь формування біоплівок. Планктонні клітини, що були вилучені з добових біоплівок, інокулювали у комірки планшету, додавали суспензійне поживне середовище й термостатували у вологій камері протягом доби. Далі оцінювали ступінь агрегації мікробних клітин. Кількісним вираженням ступеня формування біоплівки й здатності до агрегації планктонних клітин є значення оптичної щільності на спектрофотометрі «Multiskan EX 355» при 540 нм. Результат визначався в умовних одиницях оптичної щільності (од.ощ.) біоплівкоутворення мікроорганізмами [6].

Опромінення *in vitro* проводилось фотонними матрицями Коробова «Барва-Флекс», які містять 24 над'яскравих світлодіодів, що випромінюють світло помаранчевого, зеленого або фіолетового діапазонів спектра та розташовані еквідистантно на площі 60 см² (рис.2). Максимуми смуг випромінювання світлодіодів мають наступні довжини хвиль: 610 нм - помаранчевих, 525 нм - зелених, 405 нм - фіолетових. Ширини смуг випромінювання на рівні половинної інтенсивності складають 25-30 нм. Сумарна потужність випромінювання 24 світлодіодів складає 120 мВт, щільність потужності випромінювання на поверхні планшетів - 2 мВт/см², щільність дози випромінювання, що отримували дослідні мікроорганізми складала 1,2 Дж/см². Час опромінення становив 10 хвилин, відстань між світлодіодами та планшетом дорівнювала 10 см.

Для статистичної обробки результатів використовували програму Excel для персонального комп'ютера й Biostat [7, 8].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз здобутих результатів показав, що при за-

стосуванні низькоінтенсивного некогерентного випромінювання помаранчевого спектру разом з β -лактамами антимікробними препаратами спостерігається тенденція до проліферації ізолятів *S.aureus* у 1,5 рази порівняно з контролем (амоксиклав - $0,824 \pm 0,06$ од.ощ. та $0,539 \pm 0,04$ од.ощ.; цефтриаксон - $0,831 \pm 0,05$ од.ощ. та $0,554 \pm 0,03$ од.ощ.) та *E.coli* у 1,6 рази (амоксиклав - $0,976 \pm 0,08$ од.ощ. та $0,624 \pm 0,08$ од.ощ.; цефтриаксон - $0,988 \pm 0,07$ од.ощ. та $0,628 \pm 0,07$ од.ощ.). При комплексному застосуванні препарату з групи фторхінолонів левофлоксацину й світлодіодного випромінювання помаранчевого спектру встановлено пригнічення здатності до проліферації клітин як *S.aureus* (левофлоксацин - $0,378 \pm 0,02$ од.ощ. та $0,542 \pm 0,06$ од.ощ.), так й *E.coli* у 1,4 рази (левофлоксацин - $0,458 \pm 0,06$ од.ощ. та $0,632 \pm 0,05$ од.ощ. відповідно) порівняно з контролем (рис. 3).

В результаті проведеного дослідження щодо визначення впливу низькоінтенсивного некогерентного випромінювання зеленого спектру

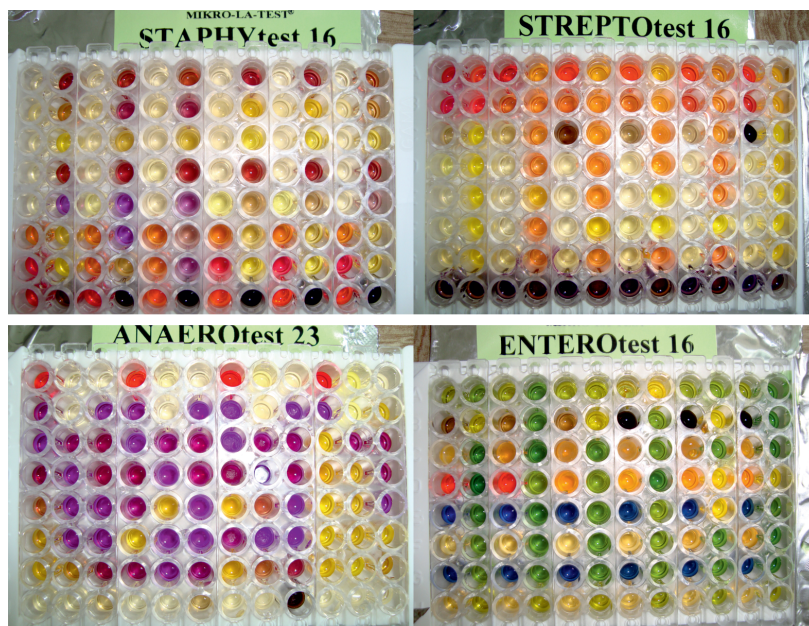


Рис. 1. Ідентифікаційні набори МІКРО-ЛА-ТЕСТ®

разом з β -лактамами антимікробними препаратами спостерігається тенденція до пригнічення проліферації ізолятів як *S.aureus* (амоксиклав - $0,481 \pm 0,03$ од.ощ. та $0,539 \pm 0,04$ од.ощ.; цефтриаксон - $0,476 \pm 0,05$ од.ощ. та $0,554 \pm 0,03$ од.ощ.), так й *E.coli* (амоксиклав - $0,54 \pm 0,03$ од.ощ. та $0,624 \pm 0,08$ од.ощ.; цефтриаксон - $0,61 \pm 0,04$ од.ощ. та $0,628 \pm 0,07$ од.ощ.) порівняно з контролем. А при комплексному застосуванні левофлоксацину й світлодіодного випромінювання зеленого спектру встановлено пригнічення здат-



Рис. 2. Фотонна матриця Коробова «Барва-Флекс» з світлодіодами помаранчевого, зеленого та фіолетового спектрів

ності до проліферації клітин *S.aureus* у 2,4 рази (левофлоксацин - $0,224 \pm 0,02$ од.ощ. та $0,542 \pm 0,06$ од.ощ.), й *E.coli* у 2,9 рази (левофлоксацин - $0,215 \pm 0,03$ од.ощ. та $0,632 \pm 0,05$ од.ощ. відповідно) порівняно з контролем.

Застосування протимікробних препаратів й світлодіодного випромінювання фіолетового спектру призвело до пригнічення проліферації планктонних клітин *S.aureus*: у 5,3 рази при застосуванні амокциклаву ($0,101 \pm 0,02$ од.ощ. та $0,539 \pm 0,04$ од.ощ.) й цефтриаксону ($0,104 \pm 0,05$ од.ощ. та $0,554 \pm 0,03$ од.ощ.) та у 10 разів в комплексі з левофлоксацином ($0,054 \pm 0,005$ од.ощ. та $0,542 \pm 0,06$ од.ощ. відповідно). Аналогічні результати здобуті при дослідженні протимікробних препаратів й світлодіодного випромінювання

вофлоксацином ($0,068 \pm 0,008$ од.ощ. та $0,632 \pm 0,05$ од.ощ. відповідно) порівняно з контролем.

Аналізуючи результати щодо здатності формування біоплівки планктонними клітинами після комплексної дії низькоінтенсивного некогерентного оптичного випромінювання й антимікробних препаратів на суспензійні культури полірезистентних ізолятів *E.coli* та *S.aureus* встановлено, що тільки світлодіодне випромінювання фіолетового спектру здатне значно посилювати протимікробну дію антибактеріальних препаратів, що запобігає формуванню щільних біоплівок ізолятами. Слід відмітити той факт, що застосування оптичного випромінювання й препарату левофлоксацину знижує здатність до формування щільних біоплівок *S.aureus* у 18 разів ($0,126 \pm 0,03$ од.ощ.

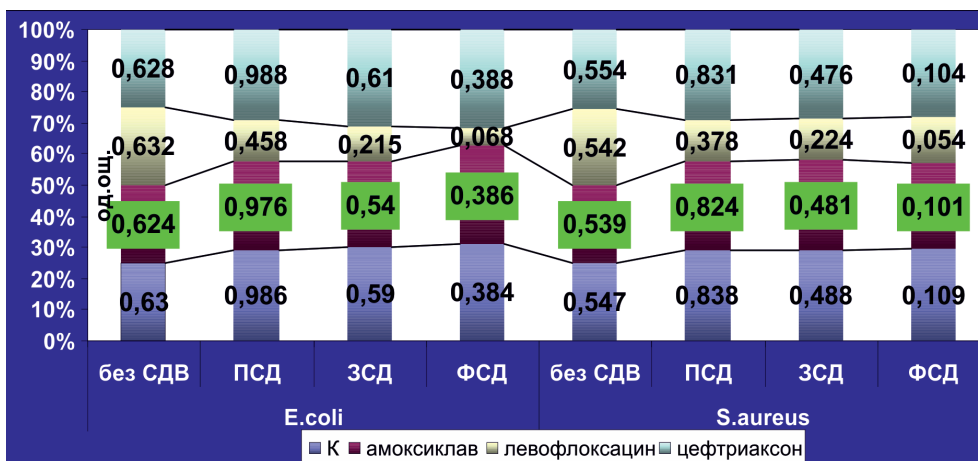


Рис. 3. Дія антибактеріальних препаратів й оптичного випромінювання на суспензійну культуру полі резистентних ізолятів *S.aureus* й *E.coli*.

фіолетового спектру на полірезистентні ізоляти *E.coli*: у 1,6 рази при застосуванні амокциклаву ($0,386 \pm 0,03$ од.ощ. та $0,624 \pm 0,08$ од.ощ.) та цефтриаксону ($0,388 \pm 0,06$ од.ощ. та $0,628 \pm 0,07$ од.ощ. відповідно) та у 9,3 рази в комплексі з ле-

вофлоксацином ($0,068 \pm 0,008$ од.ощ. та $0,632 \pm 0,05$ од.ощ. відповідно) порівняно з контролем. й $2,31 \pm 0,09$ од.ощ. відповідно) та *E.coli* у 7,4 рази ($0,198 \pm 0,04$ од.ощ. й $1,472 \pm 0,08$ од.ощ. відповідно), це можна пояснити тим, що антимікробні препарати з групи фторхінолонів відносяться до фотосенсибілізаторів – катіонів [5] згідно з сучасною

класифікацією фотосенсибілізаторів й власне бактерицидною дією низькоінтенсивного некогерентного оптичного випромінювання фіолетового спектру, а при застосуванні β-лактамних антимікробних препаратів спостерігається тенденція

до пригнічення формування біоплівки ізолятами *S.aureus*: у 5,2 рази в комплексі з амоксициклавом - $0,448 \pm 0,07$ од.ощ. та $2,35 \pm 0,09$ од.ощ.); у 4,9 рази при застосуванні цефтриаксону – $0,451 \pm 0,06$ од.ощ. та $2,24 \pm 0,08$ од.ощ.) та ізолятами *E.coli* у 1,9 рази в комплексі з амоксициклавом ($0,762 \pm 0,06$ од.ощ. та $1,469 \pm 0,07$ од.ощ.) та цефтриаксоном ($0,779 \pm 0,09$ од.ощ. та $1,475 \pm 0,09$ од.ощ.) порівняно з контролем (рис.4).

Висновки. Таким чином, в результаті даного дослідження обґрунтовано можливість застосування у комплексній терапії гнійно-запальних процесів низькоінтенсивного некогерентного оптичного випромінювання фіолетового спектру з антимікробними препаратами фторхінолонового ряду (левофлоксацином), які є фотосенсибілізаторами й це сприяє пригніченню проліферативної активності й здатності до формування біоплівок полірезистентних ізолятів *S.aureus* та *E.coli* й підвищенню їх антибіотико чутливості.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку є вивчення впливу протимікробних за-

собів й світлодіодного випромінювання на добові біоплівки ізолятів *S.aureus* й *E.coli*.

Роботу виконано в рамках планової теми наукових досліджень: кафедри загальної і клінічної імунології та алергології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу», № державної реєстрації 0112U005911 та Харківського національного медичного університету: «Вплив фізико-біологічних факторів

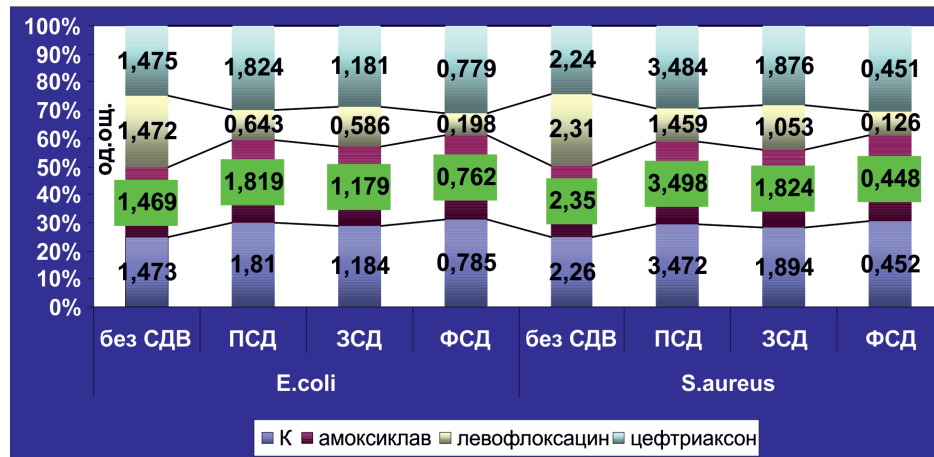


Рис.4. Формування біоплівок *S.aureus* й *E.coli* після дії дослідних препаратів й оптичного випромінювання на суспензійну культуру полірезистентних ізолятів.

на комунікативні властивості мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів» (№ держреєстрації: 0112U001822), що фінансується за рахунок Держбюджету МОЗ України.

Література

1. Гинюк В.А. Применение фототерапии в комплексном лечении экспериментальных гнойных ран / В.А. Гинюк, Г.П. Рычагов, Т.А. Летковская [и др.] // Новости хирургии. – 2011. - Том 19, №1. – С.8-15.
2. Земляная О.В. Об использовании света на различных этапах восстановительного лечения/ О.В.Земляная, И.В.Кас//Материалы XXVII Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Ялта, 12-16 октября 2004 г. – Харьков: НПМБК «Лазер и здоровье», 2007. – С.18-19.
3. Ильина Т.С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т.С.Ильина., Ю.М.Романова, А.Л.Гинцбург / Генетика. – 2004. - № 40 (11). – С. 1 - 12.
4. Коробов А.М. Фототерапевтические аппараты Коробова серии «Барва»/А.М.Коробов, В.А.Коробов, Т.А.Лесная. – Харьков.: ИПП «Контраст», 2008. – 176 с.
5. Курочкина А.Ю. Классификации фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии / А.Ю.Курочкина, В.Ю.Плавский, Н.А.Юдина //Бело-

- руская медицинская академия последипломного образования Институт физики НАН Беларуси [Электронный ресурс]: режим доступа до журналу <http://www.bsmu.by>.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич -К.: МОРИОН, 2000. -320 с.
7. Мавров И.И. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Биопленки и проблема эффективности антибактериальной терапии /И.И. Мавров, В.Н. Васильченко, А.П. Белозеров //Дерматология та венерология. – 2007. - № 4(38). – С. 19-22.
8. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях /В.П.Осипов, Е.М.Лукиянова, Ю.Г.Антипкин [и др.] – К.: Планета людей, 2002. – 200с.
9. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях /Приложение I к Приказу Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985г. -123с.

10. Павлов А.В. Изменчивость биологических свойств золотистого стафилококка под влиянием оптического излучения [Текст]: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.03 /Павлов Александр Валерьевич. - Новосибирск, 2005. – 168 с.

11. Пат. на корисну модель 47944 Україна, МПК G09B23/00. Спосіб відтворення біоплівки мікроорганізмів in vitro /А.Я.Циганенко, М.М.Мишина, Р.А. Чурбанов (UA);Харк. націон. мед. ун-т. – № U200910353; Заявл.12.10.2009; Опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4.

12. Фадеев С.Б. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тка-

ней / Фадеев С.Б., Немцева Н.В. //Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. – 2009. - №4. - С. 114 - 117.

13. Фотобиофизика. [Электронный ресурс] Электронное учебно – методическое пособие /И.Е. Суковатая, В.А. Кратасюк, В.В. Межевикин [и др.]. – Красноярск: ИПК СФУ, 2008. – 438 с.

14. Stewart P.S. Antibiotic tolerance in biofilms and its role in persistent infections/ P.S. Stewart //In: 11th International congress on infectious diseases. Cancun, Mexico. - 2004. Abstr. № 56.002.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА СПОСОБНОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БИОПЛЕНОК S.AUREUS И E.COLI**

Н.Н. Попов, А.М. Коробов, С.Г. Маланчук, М.М. Мишина

Проведена микробиологическая оценка влияния светодиодного излучения фиолетового, зеленого и оранжевого спектров и антибактериальных препаратов на суспензионную культуру S.aureus и E.coli и на способность к формированию биопленок. Проведенные исследования показали, что комплексное применение низкоинтенсивного некогерентного оптического излучения фиолетового спектра с антимикробными препаратами фторхинолонового ряда (левофлоксацином), способствует подавлению продукции планктонных клеток и способности к формированию биопленок полирезистентными изолятами S.aureus и E.coli.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, светодиодное излучение, биопленки, S.aureus, E.coli.

**ASSESSMENT OF THE IMPACT OF OPTICAL EMISSION AND ANTIBACTERIAL AGENTS ON
ABILITY TO FORM THE BIOFILMS OF S.AUREUS AND E.COLI**

N.N. Popov, A.M. Korobov, S.G. Malanchuk, M.M. Mishina

A microbiological impact assessment of diode radiation purple, green and orange spectrums and antibacterial drugs in suspension culture of S.aureus and E.coli and the ability to form dense biofilms are performed. Studies have shown that complex application of low incoherent optical radiation of violet spectrum with antimicrobial drugs fluoroquinolones series (levofloxacin), promotes inhibition of proliferative activity and ability to form biofilms in multiresistant isolates of S.aureus and E.coli.

Key words: antibiotics, LED radiation, biofilms, S.aureus, E.coli

ЗА СИНЕЙ ПТИЦЕЙ ЧАСТЬ 2

Русанов К.В., Русанова Е.Г.

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина,
Научно-исследовательская лаборатория квантовой биологии и квантовой медицины РФФ,
61022 Украина, г. Харьков, майдан Свободы, 6,
тел.: +38(057)707-51-91, e-mail: construsanov@yandex.ru

Рассмотрена история развития в России лечения синим светом ламп накаливания. Проанализированы некоторые работы последователей А.В.Минина и возможные причины прекращения его публикаций после 1901 г. Описаны последние годы жизни А.В.Минина и дальнейшая судьба «синего света» в России и СССР. Кратко охарактеризованы современные теоретические взгляды на механизм специфического действия синего света и реализация идей Минина на новом технологическом уровне.

Ключевые слова: светолечение; синий свет; электрические лампы накаливания; Анатолий Викторович Минин; боль и воспаление; светодиодные излучатели.

*Синий-синий иней лег на провода,
В небе темно-синем – синяя звезда.*

Вопреки тиражируемому сегодня мнению о продолжительной работе военного врача А.В.Минина (1851-1909) над методиками светолечения лампочками накаливания, его публикации по этой теме выходили в течение всего трех лет. Собственно же синий свет был предметом сообщений Минина лишь в 1900-1901 гг. Начиная с 1902 г., ни одной статьи петербургского хирурга по светолечению в профессиональной периодике найти не удалось.

Нет и свидетельств того, что он запатентовал применявшееся им устройство под брендом «лампа

вал ручной рефлектор, предложенный одним из его предшественников. Скорее всего, название «лампа Минина» родилось стихийно – поначалу во врачебной среде, где нашлось немало последователей идей немедикаментозной фототерапии многих распространенных недугов и неприятных для пациентов симптомов. Один из возможных механизмов рождения этого термина хорошо иллюстрируется рис. 1, опубликованным уже после смерти хирурга.

Производство лампы, позднее неофициально получившей имя Анатолия Викторовича и у больных, организовали, видя растущий спрос на изделие, столичные фирмы, специализировавшиеся на медицинских инструментах и электротехнике. Н.П.Шаплыгин, упомянутый на рис. 1 – инструментальный мастер Императорской военно-медицинской академии, основавший в Петербурге «Фабрику хирургических инструментов, ортопедических аппаратов и больничной мебели» на Литейном пр., 55. Важно, что лампа Минина стоила недорого (половина месячного жалования больничного санитара) и была многим по карману. В отличие, например, от препарата 606

-Справочный отдѣл. ВРАЧЕБНАЯ ГАЗЕТА 1909, № 31.

Справочный отдѣл.

Разъясненія и отвѣты.

Отвѣтъ врачу А. Б.: Лампа Минина и есть описываемая Вами лампа с рефлектором для свѣтолечения, в лампѣ из натурального синяго стекла. Продается у Шаплыгина и стоит 9 рублей,

Рис. 1. Ответ редакции столичного еженедельника на вопрос читателя: что такое лампа Минина, чем она отличается от обычного рефлектора для светолечения и где ее купить?

Минина» или организовал его коммерческое производство. Да Минин и не мог этого сделать, поскольку, как было показано в части 1, он использо-

(сальварсан), который вскоре стали ввозить из Германии.

Зададимся вопросом: почему заведующий усиленным лазаретом лейб-гвардии Конного полка перестал писать и печатать статьи о лечении синим светом? Может быть, А.В.Минин разочаровался в эффективности этого вида фототерапии? Или на него негативно повлияла критика некоторых современников, обвинявших хирурга в ненаучном подходе и бездоказательности выводов?

Тон среди противников Минина задавали врачи, лечившие светом электрических лампочек накаливания, но считавшие, что цвет излучения при этом не играет роли – лишь тепло. Одни, как автор статьи [9], высказывали личное мнение как догму - без доказательств:

«Техника употребляемого мною способа крайне проста: больной держит возможно ближе к больному месту лампочку в 5-10 или 16 свечей, снабженную рефлектором. Окраска лампочек в синий, фиолетовый и другие цвета, рекомендуемая, например, д-ром Мининым и считаемая им особенно полезною, значения не имеет».

Другие, лицемерно сожалея о том, что лечение синим светом получило широкое распространение в медицинской практике, наукообразно обосновывали свой скептицизм [2]:

«Исследования по вопросу о действии цветного света на человека страдают большим увлечением и граничат с областью сверхъестественного. (...) Много шума наделала синяя лампочка Минина. Но количество лучистой энергии здесь так мало, что едва ли можно говорить о лечении ею. Если же придавать особое значение синей лампе, как это делает автор этого прибора, то фиолетовых и ультрафиолетовых лучей она почти не дает».

Но Минин не претендовал на авторство «этого прибора»!

Особенно непримиримым к идеям хромопатии был московский физиотерапевт Г.К.Цеханский, изошрявшийся в злобных выпадах против русского адепта синего света и обвинявший Минина, по сути, в шарлатанстве и вранье [12]:

«А.В.Минин сообщает из своих наблюдений поразительные случаи, переходящие в область невероятного. Автор советует растирать ушибы, кровоподтеки, измененные ревматизмом сочленения, места, пораженные невралгиями, горящую 16-свечной лампочкой синего или матового стекла. И вот под эту лампочкою, как под мановением волшебного жезла, исчезают все препятствия для благосостояния пациента. Я перечислю здесь только те страдания, при которых д-р Минин считает такое светолечение показанным:

бугорковый периплеврит, туберкулезные изъязвления краев раны (зажили после 3 десятиминутных сеансов!), кровоподтеки, острый суставный ревматизм, острые перелойные воспаления, кривошея, невралгии, ушибы, *ulcus molle*, *urethritis acuta*, *epididymitis acuta et chronica*, *epididymitis tuberculosa*, *peliosis rheumatica*, ожог кожи, как обезболивающее при операциях, цинга, узловатая проказа, эпителиомы, лимфомы, волчанка, воспалительные пропитывания, катар желудка и т. д. Свет оказывается какою-то панацеей!

И притом ни малейшей критики своих наблюдений, громадная склонность к обобщениям и ни малейшей попытки дать объяснение описываемого. Медвежья услуга фототерапии! Поневоле, прочтя все, что пишет д-р Минин, даже самый легковверный человек должен посмотреть скептически на светолечение.

Я лично теперь, как и прежде, совершенно отрицаю целебное действие синей 16-свечной лампочки; действие ее не может ничем отличаться от такой же белой лампочки уже потому, что при спектроскопическом исследовании она пропускающею все цвета спектра с частичным поглощением части оранжевых и желто-зеленых лучей. Красные лучи все имеются налицо. Рефлектор, какой бы формы он ни был, не изменяет спектроскопического качества света, а лишь усиливает последний.

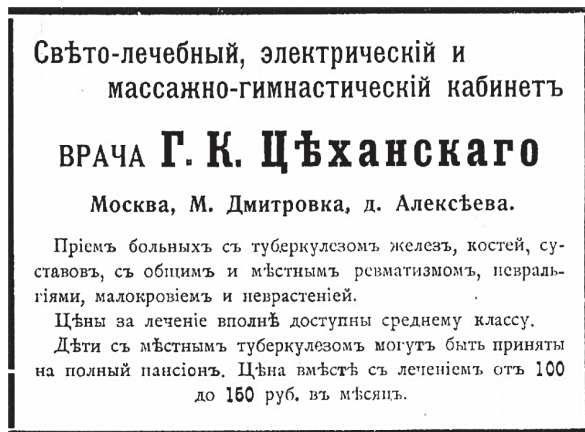


Рис. 2. Реклама заведения Г.К.Цеханского в периодике начала 1900-х гг.

Вообще применение 16-свечной лампочки не может дать особенно хороших результатов. Лампочки большей силы (32, 50 свечей) имеют некоторый *raison d'être*, но и то исключительно как носители тепла».

Говоря проще – как источники инфракрасного излучения.

Густав Карлович Цеханский (род. в 1865 г., лекарь с 1890 г. по внутренним и детским бо-

лезням, по 1909 г. - вольнопрактикующий врач в Москве), поклонявшийся спектро스코пу более, чем следовало бы медику, держал кабинет с пансионом (рис. 2). Хотя петербургский хирург не был прямым конкурентом Цеханскому в борьбе за клиентов, невысокая стоимость лампы Минина в продаже явно подрывала ценовую политику москвича, ориентировавшегося на пресловутый средний класс. Злобы критике добавляла исконная ненависть либерала-инородца к «прислужнику режима» (25.05.1903 г. А.В.Минин был произведен за отличие по службе в действительные статские советники – чин, эквивалентный генерал-майору)...

Но представляется, что у отхода Минина от пропаганды лечения синим светом были иные причины. Ведь и по хирургии, о которой он до этого в течение 20 лет писал часто и охотно, Анатолий Викторович издал до конца жизни одну статью (К вопросу о сшивании раненых кишок // Военно-медицинский журнал (ВМЖ).- 1906.- Т.215, №6.- С.233-237).

В декабре 1902 г. А.В.Минина назначили главным врачом столичного Николаевского военного госпиталя. Это было крупное по тем временам лечебное заведение: уже при открытии в 1840 г. госпиталь имел 1340 мест и занимал целый городок по Конногвардейской улице (Суворовскому проспекту). В дальнейшем он постоянно достраивался; число отделений превысило 10 (в том числе специальное для арестантов). Медицинский персонал насчитывал почти 100 человек, обслуживающий – около 350, и т. д. Управлять таким комплексом было хлопотным делом, не оставлявшим главному врачу времени на собственные научные поиски.

Думается, что ответственная административная работа и заставила Минина прервать (как он надеялся – на время) свои исследования по перспективному направлению. А значит и публикационную активность: ведь тогда еще не принято было вписывать начальника соавтором статей всех его сотрудников – это традиция уже советской науки...

С другой стороны, в России появились и начали печататься сторонники лечения синим светом ламп накаливания (характерно, что они работали не в столицах, высокомерно высмеивавших идеи хромотии, а в провинции). Так что Минин мог надеяться на то, что дело будет развиваться и без его прямого участия.

Статский советник Семен Онуфриевич Сви-дерский (род. в 1850 г., доктор медицины с 1878 г. по дерматовенерологии), железнодорожный врач в Вильно, подрабатывавший в женской гимназии,

сумел организовать внушительный по составу оборудования кабинет светотерапии, где получал ободрающие результаты. Имел он и несколько отражателей для ламп накаливания в 16, 50 и 100 свечей белого, синего и красного цвета. Семен Онуфриевич занимался лечением не столько невралгий, сколько заболеваний по специальности: так, в протоколе №6 заседания Виленского медицинского общества от 12.06.1901 г. отмечено, что д-р Сви-дерский демонстрировал больного, имевшего на лице 17 глубоких язвочек с подрытыми краями и получившего с 9.04 по 7.06 71 сеанс светолечения синими лучами в 50 свечей.

Нашлись приверженцы метода Минина и в Казани. На заседании Научного собрания врачей при клинике нервных и душевных болезней здешнего университета 29.01.1901 г. (Врач.-1901.- №26.- С.836-837) ординатор Г.А.Клячкин выступил с докладом «К лечебному действию электрического света». Указав на возрастающий интерес к светолечению, докладчик привел личные наблюдения над новым способом терапии, главным образом при невралгиях (лицевой, седалищной и межреберной). Для местного действия он по большей части применял синие лампочки накаливания (по Минину). Во всех случаях результат получился очень скоро, и успех был продолжительный – хотя обычно лечению светом предшествовали другие лечебные приемы, не оказавшие действия. Все же докладчик воздержался от выводов «ввиду недостаточного числа наблюдений и отсутствия твердых научных оснований». Осторожность, достойная подражания и сегодня!

Впрочем, и по другим признакам видно, что Герш-Давид Абрамович Клячкин (род. в 1866 г., доктор медицины по нервным болезням с 1891 г.) неплохо разбирался в предмете. На вопрос «как густо должна быть окрашена лампочка накаливания?» он ответил: «Стекло нужно не окрашенное, а естественного синего цвета с входящим в его состав кобальтом». А разницу в действии синего и красного света Клячкин проиллюстрировал примером из своей практики: у одной больной он лечил боль в крестце сначала синей лампочкой, затем по необходимости (синяя сгорела, а запасной не было) перешел на красную и при этом заметил усиление болей, которые прошли при употреблении синей лампочки.

Более высокую эффективность последней отмечал и д-р Данилов (Русский врач.- 1902.- №45.- С.1656), который, основываясь на 12 случаях, хвалил лечение болей невралгического характера синим электрическим светом: в самых упорных

случаях до полного излечения требовалось 7 сеансов. В 1 случае применялся и белый электрический свет, но влияние его было ничтожно. В 2 случаях бронхиальной астмы освещение синим светом области гортани и трахеи снаружи и полости глотки в течение 2 мин. прерывало приступ.

На следующей работе [8] остановимся подробнее. Леонид Константинович Павловский (род. в 1861 г., лекарь с 1885 г. по внутренним болезням) служил ординатором Морского госпиталя в Севастополе. Пациент (по-видимому, табетик) обратился к нему осенью 1901 г. с жалобами на приступы чрезвычайно тягостных рвот, наступающих ежемесячно в определенные числа и сопровождающихся мучительной одышкой. Больной ранее долго лечился, был в Эссентуках, пользовался впрыскиваниями мышьяка, принимал наркотики, но все безуспешно. По совету Павловского пациент поехал к проф. Я.А.Анфимову (1852-1930, в 1894-1919 гг. - заведующий кафедрой нервных и душевных болезней Харьковского университета), однако и назначенное тем лечение не помогло. В декабре 1901 г. больной, снова явившись в Морской госпиталь, с отчаянием заявил, что чувствует признаки наступающего припадка, и убедительно просил испытать синий свет, о котором он много слышал и в который весьма верил.

Флотская электро- и светотехника были в то время на высоте, и в Севастополе нашлась лампа накаливания синего стекла в 50 свечей; Л.К.Павловский вставил ее в параболический рефлектор из нейзильбера. Рефлектор он устанавливал на таком расстоянии от поясничной области, чтобы больной мог переносить нагрев от света, и постепенно поднимался выше, с остановками на 1-2 минуты. Положительный результат не замедлил сказаться, и светолечение было продолжено, а неэффективная медикаментозная терапия – отменена [8].

Все бы хорошо, но в России не делали электроламп из натурального синего стекла, а крашеные быстро сгорали, да и не оказывали эффекта. Эти источники синего света приходилось, как нынче светодиоды, покупать за границей, что «создавало значительные неудобства». Дабы обойти эту острую проблему, Л.К.Павловский сконструировал аппарат для светотерапии, к высокому штативу которого при помощи шарниров крепился

на стержне нейзильберовый рефлектор. На выходе последнего могли устанавливаться цинковые диафрагмы с отверстиями диаметром в 2, 4, 6 и 10 см для светофильтров («если перед отверстием поставить снаружи цветное стекло, которое легко иметь у стекольщиков, то можно пользоваться светом различных цветов»). А источником напряжения служили уже не аккумуляторы, а уличная сеть в 110 В. Аппарат был изготовлен по

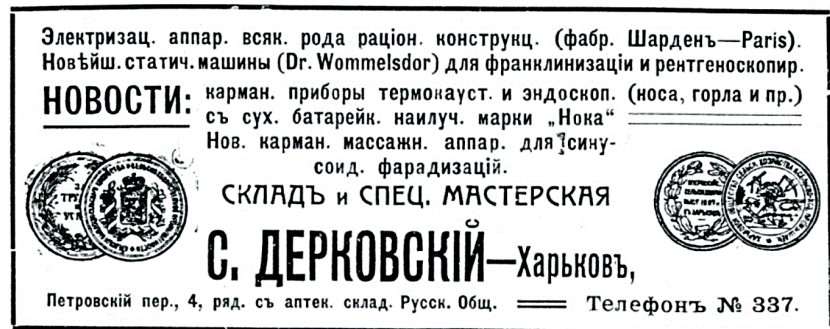


Рис. 3. Реклама мастерской Дерковского в периодике начала 1900-х гг.

заказу Павловского в том же Харькове, в мастерской Дерковского (рис. 3), и стоил с пересылкой около 40 руб.

Заслуживает цитаты и прогноз севастопольского ординатора относительно перспектив терапии синим светом [8]: «Чрезвычайно резкое болеутоляющее действие светолечения, в связи с вероятным действием лучей и на более глубоко лежащие ткани и органы, несомненно, сделают его в недалеком будущем одним из самых распространенных способов лечения».

Диафрагма с отверстиями, пусть пока и не гибкая – некий прообраз матрицы с правильно расположенными синими излучателями. Харьков, как мы видим, имел неплохой шанс стать пионером применения синего света в Украине в начале XX в. Но не стал: у здешних медиков и инженеров были тогда другие увлечения...

А как и когда подхватили метод А.В.Минина стоматологи? Ведь они сегодня сльвут, с легкой руки некоторых сетевых авторов, первыми российскими неофитами синего света.

Отечественная стоматологическая периодика начала знакомить читателей с этим вопросом с 1903 г., но поначалу по сомнительным слухам. «Зубоврачебный вестник» поместил в №5 заметку «Световая анестезия»: д-р Минин употребляет фиолетовые лучи электрического света вместо кокаина для обезболивания при неглубоких операциях; этим лучам приписывают такое же антисептическое действие, как и анестезирующее. Но

мы уже знаем, что это неправда: синий свет находился в лазарете лейб-гвардии Конного полка иное применение.

«Зубоврачебный вестник» исправился год спустя, напечатав статью петербургского дантиста, достойную цитирования за трезвость суждений и поиски причин [11]:

«Из клинических наблюдений в своей практике я много раз убеждался, что освещение смежной с больным зубом области синей электрической лампочкой способствует успокоению зубной боли, почему я пользуюсь синим светом как полезным вспомогательным средством при одновременном применении обычных терапевтических мер.

Особенно резко его болеутоляющее свойство обнаруживалось в тех случаях зубной боли у нервных и истеричных лиц при применении мышьяка для девитализации пульпы, когда повторное, даже более чем получасовое применение обычных медикаментов (кокаина, хлороформа и т. д.) не давало заметного облегчения. После же 1-2 минут освещения щеки с больной стороны интенсивность боли сразу падала, а после 8-15 минут не только наступало полное успокоение, но, по-видимому, уменьшалось реагирование пульпы - настолько, что следовавшее затем приложение мышьяка уже не вызывало боли.

Освещение я произвожу синей лампочкой силой в 50 свечей с расстояния 3-5 вершков, причем все время лампочка передвигается по круговой линии или в височной области, либо в окружности *p. infraorbital.*, смотря по тому, от верхнего или нижнего зуба зависит боль. Все затенение от дневного света сводится к заслонению ладонью. После сеанса, в видах предохранения от простуды, щека обтирается смоченной в холодной воде салфеткой. Каких-либо осложнений после освещения не наблюдалось.

Делая ради опыта контрольное освещение белой лампочкой, я убедился, что действительно синему свету присуще болеутоляющее действие более, чем белому. Развиваемая лампой теплота при этом играет значительную роль, так как ее удаление, например, на 1/2 аршина дает почти такой же эффект, но через более чем двойной промежуток времени; напротив, приближение лампочки ускоряет успокоение боли».

Итак, синий свет – полезное вспомогательное средство обезболивания, но отнюдь не предопе-

рационной анестезии. За что нельзя похвалить Александра Ивановича Хрущова, одного из членов петербургского клана дантистов-бизнесменов, так это за неупоминание имени А.В.Минина. Но этим грешили многие авторы, почитавшие себя прогрессивными людьми.

Проще объяснить отсутствие ссылок на публикации А.В.Минина у зарубежных авторов – ведь он, за редкими исключениями, не печатался на Западе, где статьями на русском языке пренебрегали. Вот и зубной врач из Уинстон-Сейлема в Северной Каролине, заметку которого из *Dental Cosmos** перевел и перепечатал московский журнал [10], сослался не на статьи Минина и Хрущова, а на... парижские газеты, которым некий врач поведал в 1904 г., будто ему удалось с помощью синего света получить анестезию, достаточную для производства экстракции зубов без всякой боли. Сообщение не внушило Дж.Уоткинсу (J.C.Watkins) доверия, и он решил сам проверить, на что способен синий свет.

Оказалось, что польза от светотерапии есть, и немалая - конечно, не при экстракциях, а при лечении вызванных воспалением опухолей и болей. Американец применял синюю лампочку накаливания на 16 свечей в воронкообразном рефлекторе диаметром 4 дюйма (11,6 см). Русский перевод страдал неточностями, но и из него ясно, что Уоткинсу в значительном числе случаев удавалось в несколько минут снимать прямым воздействием синего света жестокую боль, - например, после экстракции зуба при периодонтите, после вставления искусственных коронок, перед вскрытием пульповой камеры при абсцессах, и т. п., а также отеки. Приведем из работы [10] два типичных случая и заключение автора:

«Маленькая девочка с абсцессом у корней левого первого верхнего моляра жаловалась на сильную боль. Корни покрыты разросшейся десной; лицо так распухло, что левый глаз совершенно заплыл, и его невозможно открыть. Был применен синий свет, и через 20 минут боль ушла, опухоль значительно опала, явилась возможность открыть левый глаз так же, как и правый. После этого я без большого затруднения извлек корни.

У 28-летнего господина сильно болел третий нижний левый моляр. После неудачного предыдущего лечения все его лицо и горло распухло, и больной не мог раскрыть рта, чтобы возможно было прощупать зуб пальцами. Синий свет был

* - Watkins J.C. The use of blue light in the reduction of swelling and the alleviation of pain // *Dental Cosmos.* - 1905. - Vol.47, Issue 10. - P.1215-1216; см. <http://quod.lib.umich.edu/d/dencos/0527912.0047.001/1243:235?page=root;rgn=main;size=100;view=image>.

применен в течение 20 минут и вызвал облегчение: пациент мог свободно открыть рот, от опухоли почти не осталось следов. Назавтра незначительная боль в горле и во рту сохранялась, но еще через день все прошло.

Некоторые коллеги подумают, что я слишком увлекаюсь синим светом. Но я прошу их сделать надлежащий опыт и уверен, что во многих случаях, где другие средства бессильны помочь делу, вы применением синего света доставите облегчение вашему пациенту и большое удовлетворение себе*.

Эта рекомендация Дж. Уоткинса, как нам кажется, не утратила актуальности и сегодня.

Между тем на Западе сенсацию продолжала раздувать бульварная пресса; ее «утки» перепечатывались и русскими газетами. В №7 за 1904 г. «Одонтологическое обозрение» сообщило со ссылкой на «Русские ведомости» (?!): венские доктора Редард и Эмери с успехом применили голубой свет к врачебному искусству. Они подвергали десны воздействию голубых лучей силой в 16 свечей в течение 3 минут, после чего операции над больными зубами можно было производить без малейшей боли. Голубой свет имеет над другими анестезирующими средствами еще и то преимущество, что боль не чувствуется и после операции!

Но обратившись к более авторитетным источникам*, чем «Русские ведомости», мы выяснили, что методика обезболивания у «венских докторов» отличалась от мининской: потеря чувствительности будто бы достигалась действием синего цвета на зрительные центры в головном мозге. Для получения анестезии использовали синюю электрическую лампочку в 16 свечей, никелированный рефлектор и синее покрывало. Синяя лампочка должна находиться в 15 см от глаз пациента, которому предлагали пристально смотреть на нее, причем глаза должны быть совершенно открыты. Лампочку, рефлектор и голову пациента покрывали куском синей ткани, чтобы устранить дневной свет. Через 2-3 минуты наступала полная анестезия, позволяющая выполнить экстракцию зуба без всякой боли.

Вот описания двух из многих экстракций, произведенных под синим светом. Молодой человек 20 лет явился, чтобы удалить моляр; пациент настолько боязлив, что решился занять место на кресле лишь после долгих увещаний со стороны отца. Три минуты он смотрел на синюю лампочку, затем последовала экстракция настолько

безболезненная, что пациент до тех пор не хотел верить, что зуб уже удален, пока ему не показали в зеркало экстракционную рану и он не нащупал ее пальцами.

Женщина 63 лет страдала сильными болями на левой стороне, обусловленными сильно кариозным зубом мудрости. Зуб был удален после того, как больная 2 минуты фиксировала взглядом синюю лампочку; она уверяла, что не испытала при экстракции ни малейшей боли. Отмечалось дрожание зрачков и стремление их расшириться, когда свет был удален.

20-25% неудач Регард (или Редард?) объясняли тем, что пациенты не соблюдали их указаний и держали глаза закрытыми. Но подчеркивали, что опыты, произведенные с красным и желтым светом, дали вполне отрицательные результаты: анестезии не было.

В любом случае метод «Регарда-Редарда» был ближе к гипнозу, чем к хромотерапии. О воздействии синего света на психику человека мы уже рассказывали в части 1.

Кем был на самом деле этот имевший несколько фамилий и мест пребывания (Париж, Вена, Швейцария) доктор/профессор из российских перепечаток? Есть подозрение, что в оригиналах значился известный в то время стоматолог М.А. Thioly-Regard из Женевы, да невежественные и неряшливые переводчики всякий раз путали и искажали его имя по-своему.

Так или иначе, у А.В. Минина, руководителя огромного столичного госпиталя и практикующего хирурга, не было времени на пропаганду светолечения среди стоматологов, тем более заграничных, и на сенсационные заявления бульварным газетам.

Между тем годы, отпущенные судьбой отечественному пророку синего света, подходили к концу. После революционных беспорядков 1905-1906 гг. Анатолий Викторович оставил службу в Николаевском военном госпитале и покинул не только военное ведомство, но и Петербург. Точную дату ухода главного врача найти, к сожалению, не удалось, - равно как и объяснение причин этого ухода (болезнь?). Можно лишь сказать, что это произошло примерно в конце 1906 - начале 1907 г.: вышеупомянутую статью «К вопросу о сшивании раненых кишок» Минин опубликовал, еще будучи в столице; в «Российском медицинском списке» (РМС) на 1905 г. он значился как действительный

* - Regard. Об анестезирующих средствах вообще; анестезия при содействии музыки и анестезия от действия синего цвета // The Dental Brief., March 1905; Он же. Анестезия при помощи голубого и фиолетового цветов // Odontologie, 15 fevrier, 1906; Prof. Redard. Анестезия синими и фиолетовыми лучами // Archiv fur Zahnheilkunde, 1906, №1.

статский советник, главный врач Николаевского военного госпиталя и врач-консультант Покровской общины. Но РМС на 1908 г. указывал занимаемую Анатолием Викторовичем должность как «старший врач санатория «Гагры» Сочинского уезда Черноморской губернии».

«Вечер в Гаграх» оказался для А.В.Минина недолгим. В майском номере ВМЖ за 1909 г. появилось скупое - в несколько строчек – сообщение о его смерти:

«8 марта в Гаграх скончался бывший главный врач Петербургского Николаевского военного госпиталя Анатолий Викторович Минин, родившийся в 1851 г. и звание врача получивший в 1877 г. Покойный славился в Петербурге как искусный хирург; им впервые в России было сделано удаление шейной части сочувственного нерва для



Рис. 4. Реклама Гагринской климатической станции в середине 1900-х гг.

лечения эпилепсии. В последнее время покойный состоял главным врачом Гагринской климатической станции».

Синий свет не удостоился упоминания ни в некрологе, ни на памятнике (А.В.Минин был похоронен на Смоленском кладбище в Петербурге). Как тут снова не вспомнить строки Н.Бараташвили о синем цвете: «Это синий негустой / Иней над моей плитой, / Это сизый зимний дым / Мглы над именем моим. / Это легкий переход / В неизвестность от забот...».

Кстати о неизвестности. Отъезд в Гагры не был для Минина бегством в глухую провинцию – подальше от злобных нападок и навязчивого внимания противников, от забот и ответственности. Еще не старый хирург ехал, чтобы работать, чтобы вернуться к синему свету как к средству лечения, а не забвения (One way ticket to the blues).

На климатической станции, открывшейся в 1903 г., работала больница всего-то на 60 коек; в штате курорта состояло три врача и около десятка

человек среднего медперсонала. Здесь на Минина не давил груз ответственности за огромное хозяйство и тысячи больных. Вместе с тем больница в Гаграх имела не только водолечебницу, но и первоклассный кабинет для электро- и светолечения, где можно было продолжать исследования.

Но... Гагринская климатическая станция оказалась под обстрелом яростных недоброжелателей. Во-первых, она была задумана как великосветский курорт – «русская Ницца» или «русское Монте-Карло», – призванный привлечь на Черное море часть денежных потоков, тратившихся отечественной знатью и крупной буржуазией за границей. Во-вторых, строилась и содержалась станция в Гаграх на бюджетные средства, что давало повод для демагогии «народным печальникам». В-третьих, движущей силой Гагринского проекта был член Российского Императорского дома, несколько десятилетий опекавший русскую медицину – принц Александр Петрович Ольденбургский; до Гагр он занимался созданием Института экспериментальной медицины. К выбору места для курорта на Черноморском побережье Кавказа принц привлек крупные научные и инженерные силы.

А.П.Ольденбургский (1844-1932) уже давно был и остается излюбленной мишенью для антимонархических пропагандистов всех мастей – от либералов до социал-демократов, а потом и Ф.Искандера. С 1903 г. они прочно связали единственный русский курорт, претендовавший на фешенебельность (рис. 4), с именем Ольденбургского; в газеты регулярно «сливали» лживые вымыслы (типичные и для сегодняшних либералов, озабоченных поисками на побережье «дворцов Путина», «замков Патриарха» и проч. химер).

Много лет они повторяли на разные лады, что затея с Гаграми - лишь предлог, необходимый принцу для личной наживы и достижения собственных корыстных целей, что строительство курорта превратилось в серию авантюры и спекуляций подозрительных дельцов. Что с началом Первой мировой войны принц Ольденбургский возглавил Русское общество Красного Креста (на самом деле – стал Верховным начальником санитарной и эвакуационной части русской армии), где якобы оскандалился новыми мошенническими махинациями – тоже, разумеется, высосанными из чьего-то грязного пальца.

Тон шельмованию Гагринской климатической станции задавала «Искра», опубликовавшая 15.08.1903 г. статью «Коронованный вор и царское

приданое», где в свойственном ей развязно-демагогическом «народном» стиле обвинила царя в том, что он украл у народа (!?) 14 тысяч десятин земли в районе Гагр и дал их в приданое за сестрой, собиравшейся замуж за сына принца. «Захват гагринской дачи (!?), — писала «Искра», — вызвал бурю недовольства у абхазов, аборигенов края, для них в Гагры приглашены две пехотные роты. Полученные принцем лично через царя из краденой (!?) суммы три миллиона рублей ухлопаны на его дворец в Гаграх, на его парк и прочие обзаведения, подобающие высокому рангу царского зятя. (...) Больных, если они не имеют туго набитых карманов, сюда не пускают. Тайные советники и генералы будут тешиться у царского зятя в Монрепо — этом отныне Эльдorado всех денежных чиновных отцов».

Мы так подробно описали новое и последнее место работы Анатолия Викторовича ради того, чтобы читатель понял: приезд в Гагры автоматически сделал Минина соучастником всех вышеописанных мнимых «преступлений придворной камарильи перед народом». И поэтому у советских историков медицины были веские основания обходить стороной биографию военного хирурга, давшего русской медицине синий свет.

А лампа Минина продолжала жить своей жизнью - отдельно от человека, чье имя было присвоено ей самой историей. Как жила и развивалась сама идея лечения синим светом.

В 1909 г., когда сизый зимний дым сгустился мглой над именем Анатолия Викторовича, из печати вышла статья [6], представляющая не только исторический интерес.

Уже из ее первых строк видно, что ординатор университетской клиники Г.И.Маркелов (родился в 1880 г., лекарь с 1906 г. по нервным и душевным болезням) был патриотом русской науки. Думается, что многие работающие сегодня сторонники методов фототерапии, особенно применяющие синий свет, почтут за честь, если их имена продолжат ряд, начатый Григорием Ивановичем (рис. 5).

В статье Маркелова четко разграничены эффекты красного и синего света: да, тепловой фактор, зависящий от инфракрасных лучей (которых много в красном свете), играет известную роль и в лечении синим светом, действуя отвлекающим образом, усиливая обмен веществ. Но ему принадлежит здесь не основная, а второстепенная роль; одним термическим воздействием далеко не исчерпывается весь эффект светолечения. Справедливость этого вывода, опровергающего догмы «спектроскопистов», одессит тщательно проверил в клинических экспериментах [6]:

«Желая решить вопрос, в какой степени термический фактор принимает участие при лечении синим светом, и сводится ли терапевтический эффект последнего к отвлекающему действию, к лечению теплом, мы по предложению проф. Н.М.Попова поставили ряд параллельных

Изъ одесской нервной клиники проф. Н. М. Попова.

55. О лѣченіи невралгій синимъ свѣтомъ.

Ординатора клиники Г. И. Маркелова.

Терапевтический арсенал невропатолога не очень богат надежными лечебными средствами. Поэтому нельзя не приветствовать всякой новой попытки обогатить этот запас лечебных средств. Одной из таких попыток было введение за последнее десятилетие в неврологическую терапию светолечения.

Благотворное влияние света было известно еще в древности, в позднейшее же время благодаря успехам знания явилась возможность пользоваться в качестве терапевтического агента не только солнечным, но и искусственным, электрическим светом. По странной игре судьбы первенство, как в теоретическом изучении лечебных свойств света, так и в практическом его применении, принадлежит русским ученым (*Введенский, Усковъ, Годневъ, Мининъ, Мануйловъ, Жуковскій, Грибодовъ* и др.). В России впервые стали пользоваться электрическим светом, как терапевтическим фактором, в России же были выработаны и первые сколько-нибудь рациональные основы применения этого нового терапевтического метода.

Рис. 5. Начало статьи Г.И.Маркелова (1909)

экспериментов с синим и красным светом. (...). Материалом для исследований служили клинические и амбулаторные больные с разного рода невралгиями и гиперестезией кожных покровов.

Для исследования брались лампочки накаливания красного и синего цветов, полученные от фирмы Reiniger, одной и той же силы. Они вставлялись попеременно в одни и те же рефлекторы, помещались на одном и том же расстоянии от поверхности тела.

Обычно для лечения невралгий мы применяли свет местно, пользуясь для этого лампочками накаливания силой в 32 свечи при 220 вольтах. При этом нужно заметить, что далеко не всякая имеющаяся в продаже лампочка синего стекла пригодна для лечения. Лампочки накаливания, дающие очень бледный синий свет, не оказывают почти никакого действия или же действуют очень медленно. Чем интенсивнее синий цвет стекла, чем ближе он к фиолетовому цвету, тем более пригоден он для терапии.

Большое значение имеет и выбор зеркального рефлектора. Наиболее удобной его формой является парабола, дающая возможность посылать на поверхность тела прямые, параллельные лучи. Таким рефлектором с одной лампочкой удобно пользоваться лабильно, водя им на известном расстоянии от тела. Для стабильного применения существуют более крупные рефлекторы для 2 и более лампочек накаливания. Для лечения больших поверхностей тела (например, ноги при седалищной невралгии) мы пользовались 3 лампочками. Обычная продолжительность сеанса 15 минут».

В качестве иллюстрации применения этого метода лечения Г.И.Маркелов привел выдержки из 14 клинических историй болезни: *neuralgia n. ischiadici* – 10, *neuralgia n. trigemini* – 2, *neuralgia n. intercostalis* – 2. Его работа выгодно отличалась от предшествующих использованием не только субъективных данных, нередко зависящих от настроения пациента, но и объективного (хоть и примитивного) инструментального контроля результатов [6]:

«Обычно после 15-минутного действия синего света периферическая температура тела поднималась в освещаемом участке на 5-6°, на коже появлялась реактивная краснота, исчезающая спустя несколько минут после сеанса. При длительном же повторном применении синих лучей получалась характерная пигментация – как способ защиты организма. Болевые ощущения в области того или иного нерва, бывшие до освещения и в его начале очень жестокими, к концу сеанса резко уменьшались или даже совершенно исчезали.

При лампочках накаливания с красным светом периферическая температура за тот же промежуток времени поднималась на 9-10°, то есть почти вдвое по сравнению с синим светом. Однако болевые ощущения в громадном большинстве случаев применения красного света не только не исчезали к концу сеанса или после него, но даже увеличивались. Даже если вызвать приблизительно такое же увеличение температуры, как при синем свете (то есть повышение на 5-6°), отодвинув рефлектор с красной лампой на большее расстояние от поверхности тела, то и в таких случаях эффект получается чисто отрицательный».

Так складывались многие методические и технические приемы, позже ставшие рутинными в амбулаторной и даже домашней физиотерапии. Нетрудно усмотреть в них прообразы сегодняшних аппаратов и методов светолечения, работающих на новом, более высоком технологическом

уровне. Не останавливаясь на историях болезни пациентов Г.И.Маркелова, перейдем сразу к заключительной части его статьи [6]:

«На основании ряда опытов мы пришли к выводу, что красный и синий цвета относятся друг к другу приблизительно так, как катод гальванического тока к аноду. В то время, как синий свет действует анестезирующим, болеутоляющим образом, красный, наоборот, действует как раздражитель. Исходя из этого, мы успешно пользовались красным светом для лечения истерических анестезий. Таким образом, этот метод лечения должен быть назван не фото- и не термотерапией, как пытаются его называть некоторые, а хромотерапией.

Переходя к вопросу о его преимуществах перед другими методами лечения невралгий, мы прежде всего должны отметить, что очень часто невралгические приступы граничат с таким состоянием больного, когда нельзя и помышлять о каком-либо местном воздействии на заболевший участок тела, и врачу приходится для успокоения болей ограничиваться впрыскиваниями морфия. Вот в таких-то случаях, когда невозможны ни электризация, ни каких-либо другие терапевтические приемы, применение синего света, действующего на расстоянии и не связанного с неприятными ощущениями, особенно показано.

Как известно (и видно из вышеприведенных историй болезни), сплошь и рядом всевозможные терапевтические мероприятия остаются совершенно безуспешными в борьбе с невралгиями. К нам очень часто попадали больные, пользовавшиеся (за исключением светолечения и хирургического вмешательства) всеми способами лечения невралгий, какие когда-либо применялись, и несмотря на то, что в таких случаях имелось дело уже с хроническими формами страдания*, синий свет оказывал довольно быстро свой терапевтический эффект. В некоторых случаях последний был поразительно быстрым; особенно часто - при невралгиях ревматоидного происхождения. Результаты лечения, насколько нам позволяет судить об этом наш опыт, всегда получались очень стойкие.

Все это вместе взятое заставляет нас в деле лечения невралгий ставить синий свет на первое место в ряду других терапевтических приемов и рекомендовать самое широкое применение вышеописанного метода лечения».

Серьезные русские ученые-медики оценивали результаты Минина и его последователей иначе, чем

* - Нельзя не вспомнить о таком виде жесткой хронической невралгии, как онкологические боли! И сегодня некоторые врачи (конечно, неофициально) рекомендуют в таких случаях синий свет...

цеханские и вермели, автоматически причислявшие к разряду сказок все сообщения об успешном применении «слабого» синего света. Авторитетный невропатолог и психиатр проф. В.М.Бехтерев констатировал [1], что применение цветного освещения в клинике нервных болезней сделалось за последнее время довольно распространенным; в особенности часто используют действие синего света при невралгиях: «Минин предложил против невралгий пользоваться синей лампой с металлическим отражателем, пользующейся довольно большим распространением. Применяя лампочки в 16 свечей синего света, он получал благоприятные результаты при невралгиях». И т. п.

Как было отмечено в части 1, в советское время, да и потом лампа Минина непременно упоминалась в учебниках физиотерапии. Этот ставший поистине всенародным аппарат настойчиво рекомендовали как эффективное средство домашнего лечения боли и воспаления очень многие практические врачи.

Но делали это с глазу на глаз; в печати публикации по синему свету появлялись крайне редко: ведь авторы тех же учебников, отметив широкое распространение в стране этого вида фототерапии, тут же повторяли ритуальную формулу «но лечит не свет, а тепло» - пример приложения к медицине марксистско-ленинской диалектики. Ведь тепло давала и любая другая, даже прозрачная электролампа, не обеспечивая, однако, терапевтического результата.

Между тем практики нашли для лампы Минина и диагностическое применение [7]. При обычном электрическом освещении в вечернее время на коже больного были плохо видны проявления различных патологий: желтушная окраска, сыпь различного генеза (скарлатинозная, коревая, сифилитическая) и др. Освещение кожи синим светом в вечернее время делало хорошо заметными и эти проявления (наутро иногда исчезающие), и незначительное покраснение кожи, - например, при роже, лимфадените. Поэтому применение освещения кожи больного синим светом рекомендовалось как необходимое диагностическое мероприятие при вечернем приеме в амбулатории или при посещении больного на дому.

Время шло, и в постсоветские десятилетия раскрепощенная научная и инженерная мысль подарила нам немало новых идей и товаров. Не остался без внимания и старый верный друг быв-

ших граждан СССР – синий свет. Постоянные читатели нашего журнала уже ознакомились с современными теоретическими представлениями о предполагаемых механизмах действия синего света (на популярном англоязычном жаргоне – blue light response) на организм человека в статье [3], поэтому нам нет нужды их повторять еще раз. Для приобщения к средствам и методам, которыми эти представления реализуются в медицинской практике, можно рекомендовать более популярную брошюру этого же автора и сотр. [4].

Из предлагаемых сегодня идей, до которых А.В.Минин и его последователи не успели додуматься, отметим мысль об особой роли сочетания синего света и воды, в которую он проникает особенно глубоко. Жизнь на Земле, как считают, зародилась в воде, и поэтому синий свет был первым, который ей довелось увидеть. А раз так, то что такое световое воздействие на волне 440-470 нм, как не обращение к самым первобытным (даже не звериным, а амебоидным!) глубинам нашей природы?

Собственно, эта мысль не так уж и нова – те, кому по душе синий свет, могут перечитать гл. 7 романа, которому скоро 60 лет - «Гуманности Андромеды». Глава эта, если кто забыл, так и называлась: «Симфония фа-минор цветовой тональности 4,75 мю». Правда, не совсем понятно, что означала у И.А.Ефремова последняя цифра: если «мю» - микрометр, то она должна быть 0,475, если нанометр – то 475.

Второе, чему сегодня придают большое значение при производстве излучателей синего света – это их узкополосность. Конечно, этим достигается большая спектральная плотность на заданной длине волны, но не теряется ли вместе с отсеченными краями спектральной кривой прячущийся в ней маленький ключик, без которого дверь не откроется, как в нее ни стучи – хоть ногой, хоть кувалдой?

Что касается мистического смысла сочетания синего света с водой, то нам представляется более рациональным и оправданным его сочетание в терапии с инфракрасным излучением. О взаимодополняющем действии этих двух факторов знал еще автор статьи [6] (см. выше), а сегодня эта плодотворная идея нашла воплощение в гибких матрицах Коробова «Барва-Флекс/СИК» (Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина) [5].

Литература

1. Бехтерев В.М. Светолечение в нервных болезнях // Применение лучистой энергии в медицине. Под ред. П.Г.Мезерницкого.- Т.1.- Пгр., 1916.- С.437-450.
2. Вермель С.Б. Хромотерапия (лечение цветными лучами) // Применение лучистой энергии в медицине. Под ред. П.Г.Мезерницкого.- Т.1.- Пгр., 1916.- С.431-436.
3. Карандашов В.І. Біологічні ефекти синього світла та перспективи їх використання в практичній медицині // Фотобіологія і фотомедицина.- 2013.- №1, 2.- С.98-106.
4. Карандашов В.И. Лечение синим светом / В.И.Карандашов, Н.Р.Палеев, Е.Б.Петухов, Г.Джулини. – М., 2009.- 48 с.
5. Коробов А.М. Фототерапевтические аппараты Коробова серии «Барва» / А.М.Коробов, В.А.Коробов, Т.А.Лесная.- Харьков, 2008.- 176 с.
6. Маркелов Г.И. О лечении невралгий синим светом// Терапевтическое обозрение.- 1909.- №23.- С.520-524.
7. Новинский Г.Д. Применение синего света для диагностических целей // Врачебное дело.- 1947.- №12.- С.1189-1190.
8. Павловский Л.К. К вопросу о лечении сложных табетических кризов электрическим светом // Медицинские прибавления к «Морскому сборнику».- 1902.- Сентябрь.- С.200-206.
9. Слетов Е.В. Теоретические основы лечения светом // Медицинское обозрение.- 1902.- Т.17, №5.- С.398-405.
10. Уткинс Дж.С. Применение синего света при опухолях и боли в зубах // Одонтологическое обозрение.- 1906.- №2.- С.90-91.
11. Хрущов А.И. Применение синего света в зубоврачевании // Зубоврачебный вестник.- 1904.- №5.- С.319-321.
12. Цеханский Г.К. К вопросу о лечении цветными лучами (о хромопатии) // Труды Московского терапевтического общества, состоящего при Императорском Московском университете.- 1902.- Вып. 6.- С.129-134; Он же. Современные успехи светолечения // Медицинское обозрение.- 1902.- Т.17, №5.- С.387-396.

ЗА СИНІМ ПТАХОМ.

ЧАСТИНА 2

Русанов К.В., Русанова Є.Г.

*Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна,
Науково-дослідна лабораторія квантової біології та квантової медицини РФФ,
61022 Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,
тел.: +38(057)707-51-91, e-mail: construsanov@yandex.ru*

Розглянуто історію розвитку в Росії лікування синім світлом ламп розжарювання. Проаналізовано деякі роботи послідовників А.В.Мініна і можливі причини припинення його публікацій після 1901 р. Описано останні роки життя А.В.Мініна і подальша доля «синього світла» в Росії та СРСР. Коротко охарактеризовані сучасні теоретичні погляди на механізм специфічної дії синього світла і реалізація ідей Мініна на новому технологічному рівні.

Ключові слова: світлолікування; синє світло; електричні лампи розжарювання; Анатолій Вікторович Мінін; біль, запалення; світлодіодні випромінювачі.

AFTER THE BLUE BIRD.

PART 2

Rusanov K.V., Rusanova Ye.G.

*V.N.Karazin Kharkov National University,
Scientific and Research Laboratory of Quantum Biology and Quantum Medicine,
Maidan Svobody, 6, Kharkov, 61022, Ukraine,
Tel.-fax: +38(057)707-51-91, e-mail: construsanov@yandex.ru*

The article reviews the history of development of treatment by the blue light bulbs in Russia. The some publications of the A.V.Minin's followers and possible reasons for the termination of publications by A.V.Minin after 1901 year are analyzed.

The article describes A.V.Minin's later years and fate of "blue light" in Russia and the USSR. There are summarizes the current theoretical views on the mechanism of the specific action of blue light and implementation of ideas Minin on a new technological level.

Keywords: light therapy, blue light, electric bulb, Anatoly V. Minin, pain and inflammation, LED emitters.

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА

**ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ
ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ**

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ

Павлов С.В., Тужанський С.Є., Холін В.В., Чепурна О.М., Войцехович В.С.,
Камінський О.С., Сахно А.М., Попов В.Д., Магдебурга С.О.,
Штонь І.О., Гамалія М.Ф.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ
ПРОВЕДЕННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ
ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДІВ ПРОВЕДЕННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

¹Павлов С.В., ¹Тужанський С.Є., ²Холін В.В., ²Чепурна О.М., ³Войцехович В.С.,
¹Камінський О.С., ¹Сахно А.М., ⁴Попов В.Д., ⁵Магдебурга С.О.,
⁶Штонь І.О., ⁶Гамалія М.Ф.

¹Вінницький національний технічний університет;
21021, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 95,

²ПМВП «Фотоніка Плюс»,
м. Черкаси, вул. Одеська, 8

³Інститут фізики НАН України, м. Київ, Україна,
03028 м. Київ, проспект Науки, 46

⁴Державний науково-дослідний інститут фізичної культури і спорту
03680 вул. Фізкультури 1, корп. 2, м. Київ - 150, Україна

⁵Вінницький обласний онкологічний диспансер;
21029, м. Вінниця, Хмельницьке шосе 84

⁶Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України,
03022, Київ-22, вул. Васильківська, 45,
тел.: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

***Реферат.** У роботі порівнюються класичний метод проведення фотодинамічної терапії шляхом безперервного опромінення пухлин та розроблений нами метод лазерного сканування. Новий метод полягає в опроміненні пухлин променем малої потужності та малого поперечного перерізу, який переміщується по обраній зоні з визначеною затримкою у кожній точці, причому повторне сканування зони починається з початкового положення. Розроблений варіант фотодинамічної терапії із використанням скануючого лазерного пристрою для опромінення пухлин можна вважати перспективним, так як навіть за дуже низької дози опромінення скануючий режим забезпечує пригнічення росту пухлин.*

***Ключові слова:** фотодинамічна терапія, прилад для опромінення пухлин, сканування, лазерне випромінювання.*

Вступ

Фотодинамічна терапія – один із методів малоінвазивного лікування злоякісних пухлин, що мають селективну дію на патологічно змінені тканини. Механізм фотодинамічної терапії (ФДТ) полягає в наступному: після введення фоточутливої речовини – фотосенсибілізатора (ФС), який вибірково накопичується в пухлинних тканинах, відбувається їх опромінення оптичним (здебільшого лазерним) випромінюванням з довжиною хвилі, що відповідає максимальному піку поглинання ФС [8]. В процесі опромінення молекули ФС переходять у збуджений триплетний стан (перший рівень збудження) і вступають в фотохімічні реакції, або випромінюють кванти флуоресценції. Можливі два типи фотохімічних реакцій.

При першому типі реакцій молекули фотосенсибілізатора в триплетному стані взаємодіють безпосередньо з молекулами біологічного субстрату, утворені в результаті цього вільні радикали призводять до апоптозу чи некрозу клітин. Основними вважаються реакції другого типу, в яких енергія молекули збудженого фотосенсибілізатора передається молекулі кисню. Утворений синглетний кисень є цитотоксичним для живих клітин, завдяки своїй властивості сильного окислювача біомолекул.

Успішне проведення ФДТ залежить від певних умов, серед яких:

- достатня концентрація ФС в пухлині;
- оптичне опромінення із певною довжиною хвилі (відповідно максимуму поглинання ФС) та

з достатньою щільністю потужності випромінювання, що поглинається пухлиною [5];

– достатня кількість молекулярного кисню в зоні опромінення [6].

Класична методика проведення ФДТ складається з декількох етапів:

1) введення (як правило внутрішньовенно) розчину ФС;

2) вибіркоче накопичення ФС в пухлинах протягом певного періоду часу;

3) опромінення ураженої пухлиною ділянки лазерним випромінюванням з довжиною хвилі, що відповідає максимуму поглинання ФС;

4) некроз злоякісної пухлини з повним заміщенням її сполучною тканиною [4, 7].

Таблиця 1 – Поверхнева щільність лазерної потужності [1]

Радіус лазерної плями, см	0,05	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Поверхнева густина потужності, мВт/см ²	127,38	1,27	0,32	0,079	0,035	0,02

Під впливом лазерного випромінювання в результаті фотохімічної реакції ФС з молекулами кисню утворюється високотоксичний для ракових клітин синглетний кисень. Загальна доза опромінення під час процедури ФДТ орієнтовно становить 300-600 Дж/см². Обрана ділянка опромінюється в неперервному режимі, розташування лазерного променя не змінюється протягом всього часу проведення процедури. Лікування проводять пролонговано протягом 5-10 сеансів, з інтервалом між сеансами 24 години.

Для аналізу ефективності лікування необхідно враховувати такі параметри лазерного випромінювання, як поверхнева щільність потужності і енергетична доза.

Поверхнева щільність потужності випромінювання PD_s обчислюється за формулою [1, 2]:

$$PD_s = \frac{P_{вих}}{\pi r^2}, \quad (1)$$

де $P_{вих}$ – потужність випромінювання, що потрапляє на біологічну тканину в мВт, r – радіус лазерної «плями» в см.

В таблиці 1 приведені значення поверхневої густини потужності випромінювання PD_s пучка лазерного випромінювання з різним діаметром при потужності 1 Вт.

Енергетична доза опромінення [2]:

$$E = P \cdot t. \quad (2)$$

Відповідний час опромінення ураженої ділянки:

$$t = \frac{E}{PD_s \cdot S} \quad (3)$$

Щільність потужності, яка потрапляє в зону пухлини повинна відповідати загальним вимогам щодо ефективного проведення ФДТ [7]. Однак, у разі опромінення пухлин великого розміру виникає необхідність збільшення потужності лазера. Із збільшенням потужності в свою чергу зростають енергетичні витрати та вартість приладу.

Слід врахувати, що після початку опромінення концентрація в пухлині молекулярного кисню в ході його взаємодії зі збудженим ФС та утворення синглетного кисню різко падає. Відновлення необхідної концентрації молекулярного кисню (і ФС) безпосередньо залежить від кровообігу та потребує певного періоду часу, протягом якого подальше опромінення пухлини втрачає сенс і призводить лише до недоцільного вигорання ФС без досягнення потрібного ефекту.

Основна частина

Запропонований нами метод лазерного сканування полягає в опроміненні пухлини лазерним променем малої потужності та малого поперечного перерізу, який переміщується покроково по обраній зоні з визначеною затримкою у кожній точці, причому повторне сканування зони від-

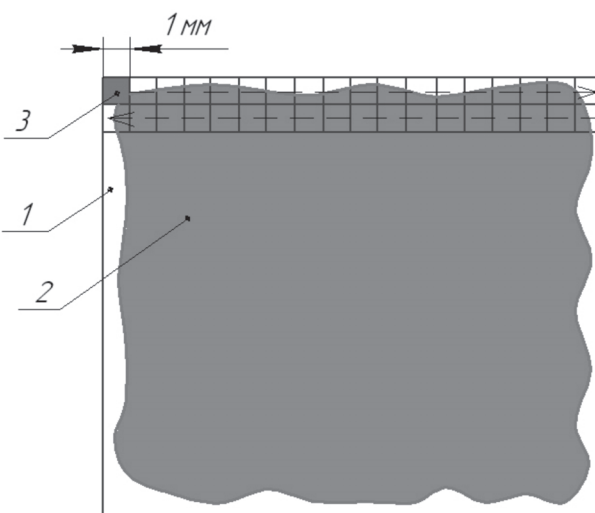


Рис. 1. Схема опромінення пухлини методом лазерного сканування

бувається із початкового положення [3]. Метод сканування пухлини лазерним випромінюванням реалізується наступним чином (рис. 1). Після накопичення ФС в пухлині визначають необхідну зону опромінення (1) таким чином, щоб вона була

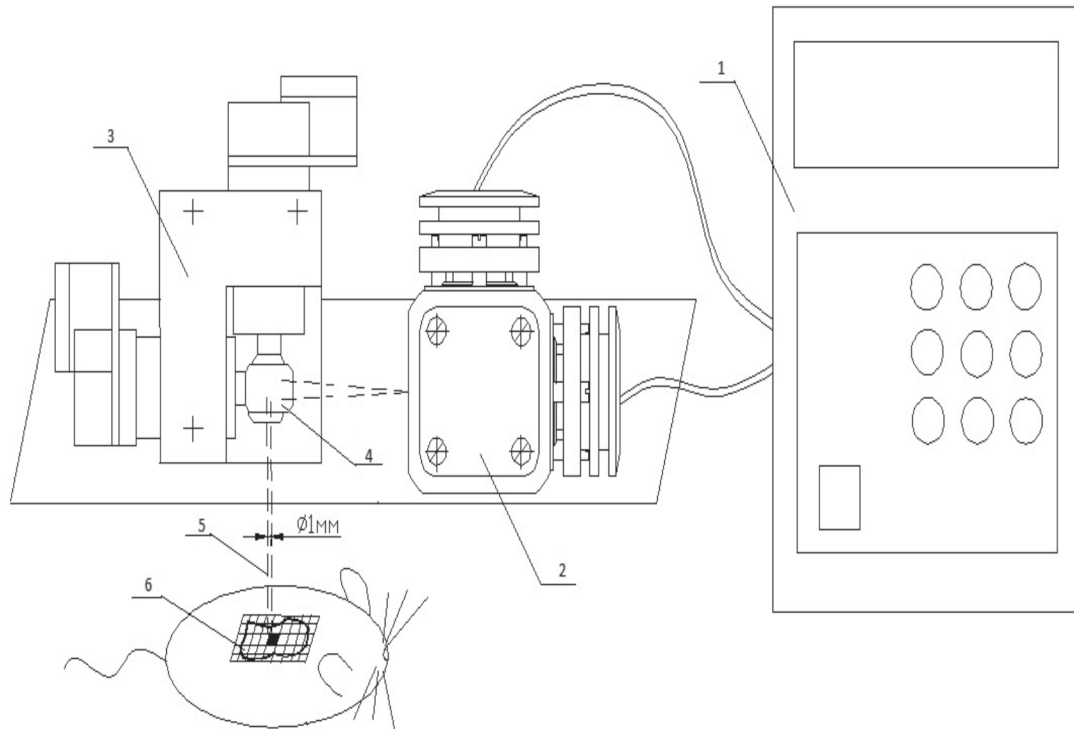


Рис. 2. Структурна схема проведення експерименту із використанням скануючого лазерного пристрою

більшою за розміри пухлини (2). Сфокусований лазерний промінь покроково проходить вибрану зону (1), зупиняючись в кожній точці опромінення (3) на заданий період часу.

Промінь переміщується в наступну точку з невеликим перекриттям, щоб запобігти виникненню неопромінених зон. Після проходження всіх точок пухлини промінь повертається в початкову позицію і відбувається повторне покрокове про-

Отже, опромінення пухлин за допомогою даного методу забезпечує:

- зменшення дози опромінення без зменшення робочої щільності потужності;
- зниження потужності лазерного випромінювання;
- економії ФС, витрати якого узгоджені з наявністю в тканині молекулярного кисню.

Нами було проведено ряд експериментів для оцінки і порівняння антибластомної ефективності фотодинамічної терапії при опроміненні пухлини класичним методом та за допомогою методу лазерного сканування. Для реалізації класичного методу ФДТ пухлини нами був використаний лазерний прилад «Ліка-хірург М» виробництва ПМВП «Фотоніка Плюс».

Сканування пухлини здійснюється пристроєм, який складається із блоку керування (1), лазерного модуля (2) та набору дефлекторів (3), як показано на рис. 2.

Принцип дії пристрою базується на генерації випромінювання напівпровідниковими лазерами лазерного модуля (2), після цього промінь спрямовується на скельця дефлекторів (4), які забезпечують його переміщення по зоні опромінення. Сфокусований лазерний промінь (5), діаметром близько 1 мм, покроково проходить всю зону (6), зупиняючись в кожній точці опромінення заданий період часу. За допомогою блоку керування (1) вибираються необхідні параметри

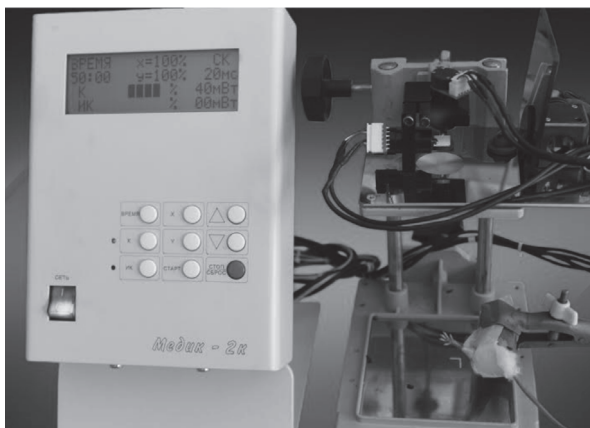


Рис. 3. Приклад опромінення біологічного об'єкту за допомогою скануючого лазерного пристрою

ходження зони, що опромінюється. Повторне її проходження, починаючи з вихідних точок, розпочинається тоді, коли концентрація молекулярного кисню і ФС в них вже встигає відновитись завдяки кровообігу і дифузії із суміжних ділянок тканини.

сканування: розмір зони опромінення, потужність лазерного випромінювання (від 5 до 50 мВт) та тривалість затримки лазера в одній точці (від 5 до 20 мс). Щільність потужності, що створюється на пухлині за даної вихідної потужності, значно вища порівняно з класичною технікою опромінення, де діаметр променя становить близько 1 см. Розмір зони опромінення повинен бути більшим за розміри пухлини та обирається залежно від її розміру – від 0,2 до 2 см.

На рис. 3 зображено приклад опромінення скануючим лазерним пристроєм біологічного об'єкту. В якості модельного об'єкту в експериментах використовували мишей лінії C57Bl/6 з прищепленою у подушечку задньої кінцівки карциномою легень Льюїс. За годину до лазерного опромінення мишам вводили фотосенсибілізатор «Фотолон» (хлорин е6) в дозі 10 мг/кг. Для отримання порівняльних результатів, пухлини опромінювали паралельно у скануючому або безперервному режимах.

Обидва режими були зрівняні за довжиною хвилі ($\lambda=660$ нм), щільністю потужності ($P_{щ}=50$ мВт/см²) та часом опромінення ($t=50$ хв). Для скануючого режиму була визначена зона опромінення (20x20 мм) та час затримки лазерного променя в кожній точці (20 мсек). Діаметр скануючого променя складав 1 мм. Таким чином, доза опромінення, отримана пухлиною за безперервного режиму, становила 150 Дж/см² та перевищувала таку для скануючого режиму, при якому вона складала 0,375 Дж/см², в 400 разів.

Як видно з рис. 4, обидва апробовані режими опромінення (скануючий та безперервний) призводили до певного інгібування росту експериментальних пухлин. Так, вже на сьому добу після терапії розмір всіх опромінених пухлин починав статистично достовірно відрізнятися від контрольних. На 19-ту добу гальмування росту пухлин у групі, опроміненій в скануючому режимі, скла-

дало 43%, а для безперервного режиму цей показник дорівнював 63%. Отже, отримані результати не відрізняються принципово, хоча доза опромі-

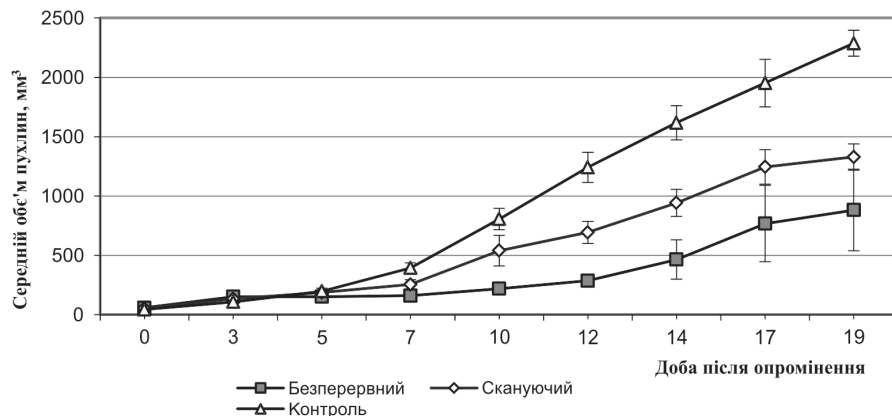


Рис.4. Динаміка росту карциноми легень Льюїс після фотодинамічної терапії за різних режимів

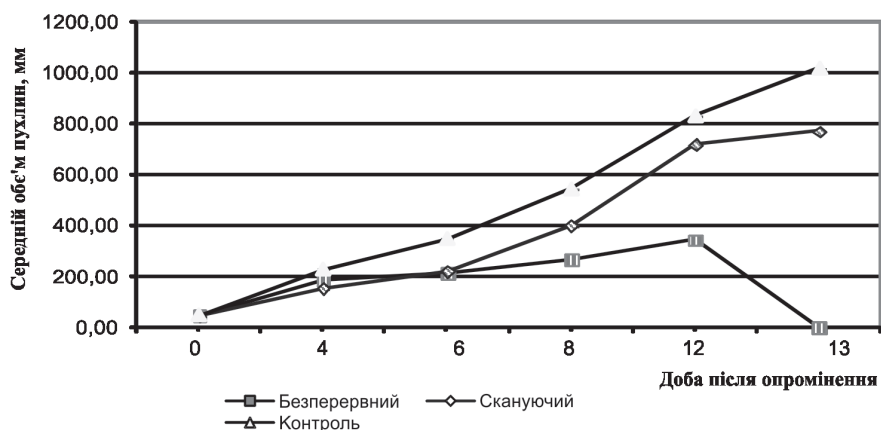


Рис.5. Динаміка росту карциноми легень Льюїс після фотодинамічної терапії за різних режимів

нення за скануючого режиму була на два з лишнім порядки меншою.

Також було проведено ряд експериментів з різними режимами роботи лазерного скануючого пристрою для досягнення кращого фотодинамічного ефекту. Експерименти з різним часом затримки лазерного променя в точці (5, 20 мс) підтвердили те, що за різних режимів роботи лазерного скануючого пристрою рівень гальмування росту пухлини залишався стабільно високим, порівняно з контрольною групою (рис. 5). Однак, починаючи з 12 доби після опромінення група мишей, що опромінювалась у безперервному режимі різко скоротилась, що не дозволило продовжити подальші спостереження за результатами експерименту.

Висновки

Запропонований спосіб проведення ФДТ з опроміненням пухлини шляхом лазерного сканування, коли лазерний промінь малого поперечного пере-

різу переміщується по вибраній області із затримкою у кожній точці певний період часу, дозволяє знизити потужність лазерного випромінювання, яка необхідна для проведення процедури, оптимізувати процес використання ФС та молекулярного кисню і в результаті підвищити ефективність фотодинамічної терапії онкологічних хворих

Експериментальна перевірка методу на перещепленій пухлині мишей показала, що за ефективністю гальмування пухлинного росту він поступався звичайному безперервному методу

опромінення лише на 20%, тоді як застосована доза опромінення була меншою в 400 разів.

Отже, можна зробити висновок про перспективність застосування розробленого варіанту фотодинамічної терапії з використанням скануючого лазерного пристрою для опромінення пухлин, так як навіть за дуже низької дози опромінення скануючий режим забезпечує пригнічення росту пухлин. Даний метод, без сумніву, заслуговує на подальше вивчення з метою його вдосконалення та підвищення ефективності.

Література

1. Біомедичні оптико-електронні інформаційні системи і апарати. Ч. 3. Лазерні біомедичні системи і апарати / В.П. Кожем'яко, З.Ю. Готра, С.В. Павлов та ін. – Вінниця.: ВДТУ, 2000. – 143 с.
2. Линьков К.Г. Применение лазерной и спектральной аппаратуры для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики с препаратами. Фотосенс и Аласенс / К.Г.Линьков, А.А. Катышев, С.С.Харнас //Лазерная медицина. – 2002. – Т.6, №1. – С. 48-52.
3. Пат. 89226 Україна, МПК7 А61N5/06. Спосіб опромінення пухлини методом лазерного сканування в фотодинамічній терапії / Холін В.В, Попов В.Д., Войцехович В.С., Гамалія М.Ф., Чепурна О.М.; заявник та патентовласник Холін В.В. – № U 2013 13795; заявл. 27.11.2013; опубл. 10.04.2014, Бюл. № 7.
4. Патент RU 2169015, Спосіб фотодинамической терапии злокачественных опухолей / Харнас С.С., Торши-

- на Н.Л., Лужков Ю.М., Ворожцов Г.Н., Посыпанова А.Н. Волкова А.И.//МПК А 61 N 5/06, публ. Бюл. 2001, № 17.
5. Патент RU 2438733 Спосіб фотодинамической терапии онкологических заболеваний / Иванов А.П., Ньунг Ч.Х., Тхань Н.К., Барун В.В.// МПК А61/Н06, публ.21.06.2010. – 4 с.
6. Allison R.R. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action / R.R. Allison, K. Moghissi // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 331-341.
7. Pass H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanism and clinical use. // J Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol.85, №6. – P. 443-456.
8. Yoon I. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy / I. Yoon, J.Z. Li, Y.K. Shim // Clin Endosc. – 2013. – №46. – P.7-23.

ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

*Павлов С.В., Тужанский С.Е., Холин В.В., Чепурна О.Н., Войцехович В.С.,
Каминский А.С., Сахно А.М., Попов В.Д., Магдебурга С.А., Штонь И.О., Гамалея Н.Ф.*

Винницкий национальный технический университет

ЧМПП «Фотоника Плюс»

Институт физики НАН Украины

Государственный научно-исследовательский институт физической культуры и спорта

Винницкий областной онкологический диспансер

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины

тел.: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

Реферат. В работе сравниваются классический метод проведения фотодинамической терапии с непрерывным облучением опухолей и разработанный нами метод лазерного сканирования. Новый метод заключается в облучении опухолей лучом малой мощности и малого поперечного сечения, который перемещается по выбранной зоне с определенной задержкой в каждой точке, причем повторное сканирование зоны начинается с исходного положения. На основании проведенных экспериментов разработанный вариант фотодинамической терапии с использованием сканирующего лазера для облучения опухолей является перспективным, так как даже при очень низкой дозе облучения сканирующий режим обеспечивает подавление роста опухолей.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, прибор для облучения опухолей, сканирование, лазерное излучение.

**RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW METHODS OF CARRYING OUT
PHOTODYNAMIC THERAPY WITH USING OF LASER RADIATION**

*Pavlov S.V., Tuzansky S.E., Holin V.V., Chepurna O.M., Voytsehovich V.S., Shton I.O.,
Kaminsky A.S., Sahnno A.M., Popov V.D., Magdebura S.A., Shton I.O., Gamaleya N.F.*

Vinnitsia National Technical University

PSME «Fotonika Plus», Cherkassy

Institute of Physics of NAS of Ukraine, Kyiv

State Scientific Research Institute of Physical Culture and Sports

Vinnytsia Regional Oncological Clinic

Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, Kyiv

tel.: +38(044)258-16-58, e-mail: gamaleia@onconet.kiev.ua

Abstract. *In work we compare the classical method of photodynamic therapy of tumors and our method of laser scanning tumors. The new method consists in laser scanning of a tumor by a beam of small cross section which moves on the chosen zone with a certain delay in each point is offered also, thus repeated scanning begins with the same output point. Experimental check of a method on the replaced tumor of mice showed that behind efficiency of braking of tumoral growth it concedes to a usual continuous method of radiation only for 20% whereas the applied dose of radiation was smaller by 400 times.*

Keywords: *photodynamic therapy, a device for irradiation of tumors, scanning, laser radiation.*

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ

Коробов В.А., Коробов А.М.

ФОТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ АПАРАТНИЙ КОМПЛЕКС

КОРОБОВА А. – КОРОБОВА В. “БАРВА-ТЕРАПЕВТ/ЗС”

ФОТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ АПАРАТНИЙ КОМПЛЕКС КОРОБОВА А. – КОРОБОВА В. “БАРВА-ТЕРАПЕВТ/ЗС”

Коробов В.А., Коробов А.М.

Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна,
НД лабораторія квантової біології та квантової медицини
майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна,
тел.: +38(067)731-14-31, e-mail: amkorobov@i.ua

Рівень обороноздатності та національної безпеки країни в неمالій мірі залежить від рівня здоров'я особистого складу армії, який, в свою чергу, залежить від рівня майстерності лікарів та рівня оснащення стаціонарних та мобільних шпиталів.

Лікування вогнепальних, опікових та інших ран, які довго не загоюються – є однією із складних проблем військової медицини. Пошук шляхів підвищення ефективності рішення цієї проблеми ведеться безперервно. На цей час розроблена велика кількість методик, які базуються, як правило, на застосуванні антибіотиків.

На жаль, системне призначення протимікробних препаратів має низку побічних реакцій та ускладнень, а неконтрольоване призначення даних лікарських засобів призводить до безперервного росту антибіотикорезистентності й культивуванню нових високорезистентних штамів мікроорганізмів.

Оскільки в патогенезі захворювань, що перелічені вище, важливою ланкою є порушення мікроциркуляції крові вже на перших етапах формування патології, то тактика лікування повинна включати засоби, які відновлюють нормальний кровотік в зоні патології.

Одним з найбільш ефективних методів посилення мікроциркуляції крові та лімфи – є світлотерапія. Крім того, застосування світла нормалізує роботу імунної, ендокринної та центральної нервової систем, що є важливою складовою у лікуванні захворювань, що перелічені вище.

В Науково-дослідній лабораторії квантової біології та квантової медицини спільно з Харківським опіковим центром є багаторічний (понад 25 років) досвід світлолікування опікових ран, а також досвід лікування трофічних виразок на прикладі синдрому діабетичної стопи (понад 5 років) сумісно з профільним санаторієм “Березовий гай” (м. Миргород).

Останнім часом в лабораторії розроблено унікальний метод фототерапії вогнепальних, опі-

кових та інших ран, які довго не загоюються, з використанням антимікробної фотодинамічної терапії та біокерування, який може бути доповнений озонотерапією.

В порівнянні з антибіотикотерапією розроблений нами метод має низку безумовних переваг. Ефект пригнічення спостерігається незалежно від спектра чутливості патогенної флори; не виробляється стійкість патологічних мікроорганізмів до діючого фактору, що є важливим при лікуванні ран, які довго не загоюються; суттєво скорочується період загоєння.

Для реалізації методу, що пропонується лабораторією, може бути застосований фототерапевтичний апаратний комплекс Коробова А. – Коробова В. “Барва-Терапевт/ЗС”, до складу якого входять наступні апарати.

1. Гнучкі фотонно-магнітні матриці Коробова А. – Коробова В. “Барва-Флекс/24ФМ”, які багато років використовуються при лікуванні травм, опіків, відморожень, а також найбільш розповсюджених захворювань людини як в клінічних умовах, так і в домашніх умовах самими пацієнтами.

2. Мобільні фотонні матриці Коробова “Барва-МОБ/ПХ”, які ефективні при лікуванні опіків та поранень на великій площі, оскільки дозволяють опромінювати велику площу та здійснювати вибір оптимального складу спектра випромінювання.

3. Комплект фотонно-магнітних матриць Коробова А. – Коробова В. “Барва-Флекс/НК” для лікування уражених нижніх кінцівок, який складається з апаратів, що адаптовані анатомічно до гомілко-стопи, гомілки, коліна та стегна.

4. Універсальна фотонна матриця Коробова А. – Коробова В. «Барва-Суглоб» для лікування уражених колінних та ліктьових суглобів.

5. Двохсекційна фотонна камера Коробова А. – Коробова В. “Барва-СДС”, яка призначена для лікування найбільш складних уражень нижніх кінцівок.

6. Гнучкі фотонно-магнітні матриці Коробова А. – Коробова В. “Барва-Флекс/Торакс”, які призначені для контактного і контактнo-пресурного впливу на зону грудної клітини, а також кінцівок.

7. Фотонні матриці Коробова-Посохова “Барва-ЦНС” для лікування захворювань та уражень центральної нервової системи.

8. Фотонно-магнітні матриці Коробова А. – Коробова В. “Барва-Флекс/ПХ 728”, які мають розмір світлового поля 500x1800 мм, що дозволяє одночасно впливати на весь організм людини.

Всі фотонні апарати, що перелічені вище, представлені на 3 та 4 сторінках обкладинки журналу.

Впровадження розроблених технологій та апаратів із застосуванням низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра з урахуванням біологічних ритмів пацієнта та використанням антибактеріальної фотодинамічної терапії, які не мають аналогів у світі, дозволить у 3-5 разів скоротити кількість ампутацій поранених кінцівок; не мен-

ше ніж втричі скоротити летальність від септичних ускладнень при опіках та перитонітах, суттєво підвищити ефективність та скоротити термін лікування трофічних виразок.

Частину цих технологій можливо застосувати у військових шпиталях вже сьогодні (лікування поранень кінцівок, хребта, опіків, трофічних виразок, а також захворювань органів дихання, травлення, серцево-судинної, центральної та периферичної нервової систем).

Лікування за допомогою фототерапевтичного апаратного комплексу Коробова А. – Коробова В. “Барва-Терапевт/ЗС”, в якому в якості лікувального фактора використовується низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання оптичного діапазону спектра, має високу ефективність, не має протипоказань, не має негативних побічних явищ, може використовуватись як окремо, так і в комплексі з будь-яким видом лікування, має низьку вартість, може бути використано самим пацієнтом в домашніх або польових умовах для профілактики і лікування найпоширеніших захворювань (грип, пневмонія, бронхіт, ангіна тощо).

РЕДАКЦІЙНА СТАТТЯ

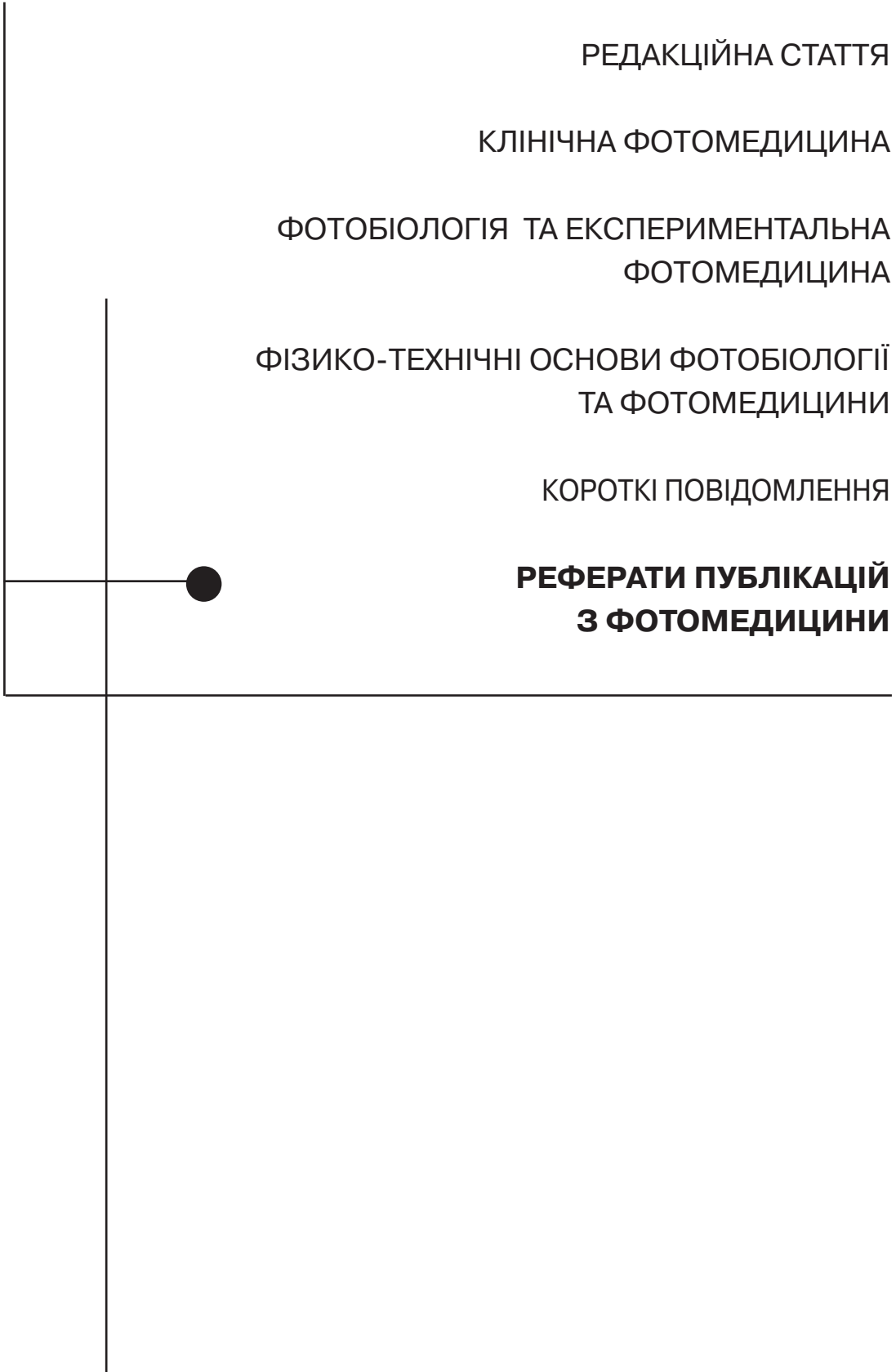
КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОБІОЛОГІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
ФОТОМЕДИЦИНА

ФІЗИКО-ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ ФОТОБІОЛОГІЇ
ТА ФОТОМЕДИЦИНИ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

**РЕФЕРАТИ ПУБЛІКАЦІЙ
З ФОТОМЕДИЦИНИ**



**ДІЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ СИНЬОГО СПЕКТРА
НА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* І *ESCHERICHIA COLI* ПРИ ПАРОДОНТИТІ**

М.А.Панас, О.П.Корнійчук, А.Я.Бариліак
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Експериментальна і клінічна медицина.- 2013.- №4.- С.34-38

Мета роботи: встановити ступінь впливу синього лазерного випромінювання (СЛВ) при його різній потужності та експозиції на *S. aureus* та *E. coli*, що виділені з пародонтальних кишень.

Матеріали та методи. У 25 осіб з пародонтитом в стадії загострення з мікрофлори пародонтальних кишень виділено 12 штамів *S. aureus* та *E. coli*, чисті культури яких використані для досліджень впливу СЛВ. У якості контролю досліджувались референтні штами *S. aureus* та *E. coli*.

Джерелом безперервного СЛВ з довжиною хвилі 445 нм та потужністю 170-730 мВт був діодний лазер. Зависі культур *S. aureus* та *E. coli* в логарифмічній фазі росту опромінювали в стерильних планшетах об'ємом 0,1 мл при експозиціях 5, 10, 15, 20 та 30 хв. Після цього культури пересіювали на поживне середовище, витримували у термостаті при температурі 37°C, і через 24 год. підраховували кількість колоній та порівнювали з результатами підрахунків у неопроміненій контрольній групі.

Результати та обговорення. При потужності СЛВ 730 мВт виживання мікробних клітин залежало від часу опромінювання. Значне зменшення кількості мікроорганізмів роду *S. aureus* спостерігалось лише після експозиції 20 хв., але повного пригнічення росту не виявлено. Після опромінювання *E. coli* спостерігалася стимуляція росту на 10-у хвилину опромінювання з наступним поступовим зменшенням кількості колоній мікроорганізмів порівняно з неопроміненою культурою.

При опроміненні культури *S. aureus* СЛВ з потужністю 700 мВт відмічено відсутність росту мікроорганізмів у порівнянні з контролем після експозицій 20 й 30 хв., та значне зменшення кількості колоній після 5, 10 й 15 хв. Для *E. coli* була наявна стимуляція росту при 5-хвилинному опроміненні, але при подальшому збільшенні експозиції кількість колоній поступово зменшувалась.

При потужності СЛВ 170 мВт не встановлено пригнічення росту культур *S. aureus* та *E. coli* з пародонтальних кишень, а спостерігалась така значна його стимуляція при експозиціях від 5 до 30 хв., що кількість колоній не підлягала підрахунку.

Висновки: низькоінтенсивне СЛВ може спричиняти як пригнічувальний, так і стимулюючий вплив на ріст бактеріальної флори. З метою антимікробного ефекту слід застосовувати СЛВ потужністю 700 мВт при експозиції 20 хв.

**ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ ФОРМАХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И ВОЗДЕЙСТВИИ НА НИХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО
ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

А.Н.Коровкина
Филиал ООО «Институт управления медицинскими рисками и оптимизации страхования»,
г. Калининград, Россия
Лазерная медицина.- 2014.- Т.18, №1.- С.12-16

Цель работы: определение методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) эффективности лечения начальных форм воспалительных заболеваний пародонта низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ).

Материалы и методы. Проведено обследование 345 больных с хроническими формами гингивита и пародонтита легкой и средней степени. Для лазерной терапии воспалительных заболеваний пародонта использовали инфракрасное НИЛИ (длина волны 0,81-0,89 мкм) с мощностью 18 мВт от аппарата «Узор-А-2К». При лечении гингивита применяли частоту импульсов НИЛИ 150 Гц, при лечении пародонтита – 80 Гц; время экспозиции – 1-3 мин. на одно поле. Сеансы лазерной терапии проводили ежедневно в течение 5 дней. Оценку эффективности лечения осуществляли методом ЛДФ при помощи аппарата ЛАКК-02, датчик которого устанавливали на неподвижную слизистую; регистрировали параметры базального кровотока, амплитудно-частотные характеристики и изменение гемодинамических механизмов – активного и пассивного.

Результаты и обсуждение. Показатели микроциркуляции при начальных формах воспалительных заболеваний пародонта до лазерной терапии демонстрировали признаки нарушения кровоснабжения тканей пародонта в зависимости от степени выраженности воспаления.

Показатели микроциркуляции, регистрируемые после сеансов лазерной терапии, свидетельствовали о восстановлении за короткое время показателей кровоснабжения тканей до уровня нормы с сохранением стойкого лечебного эффекта.

Выводы. Лечение заболеваний пародонта у больных с гингивитом и пародонтитом легкой и средней степени инфракрасным НИЛИ дает, согласно данным ЛДФ, стойкий позитивный эффект после 5 сеансов лазерной терапии

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ**

Мани Ханс

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра оториноларингологии
Журнал вушних, носових і горлових хвороб.- 2014.- №3.- С.35-39

Цель работы: изучение эффективности органосохраняющего лазерного воздействия в эксперименте на животных с моделированным хроническим тонзиллитом (ХТ).

Материалы и методы. Объектом исследования были 15 кроликов-самцов породы «Шиншилла», разделенные на 3 группы. В 1-й группе через 30 дней после моделирования ХТ золотистым стафилококком (ЗС) назначался курс точечного воздействия на небные миндалины лазерным излучением (ЛИ) с длиной волны 1,06 мкм при средней плотности мощности 8 мВт/см² и экспозиции 1-2 сек. Применялся хирургический аппарат «Лазермед-10-01» с максимальной мощностью импульсного ЛИ 10 Вт; сеансы повторялись через день, на курс 3 сеанса. Во 2-й группе (сравнения), также составленной из кроликов с моделированным ХТ, лечебные мероприятия не проводились. 3-я группа животных, где ХТ не моделировался, являлась интактным контролем.

На 14-е, 21-е и 30-е сутки от начала моделирования ХТ и после лечебных мероприятий определяли степень заселения миндалин ЗС; изучалась морфология миндалин, тимуса и селезенки.

Результаты и обсуждение. У нелеченных животных 2-й группы наблюдались микроскопические признаки ХТ на миндалинах, симптомы длительного, вялотекущего воспаления; множилось колонии ЗС. Другие органы иммуногенеза имели признаки активации лимфопоэза.

У кроликов 1-й группы после курса лечения в ткани миндалин обнаруживались участки коагуляционного некроза. На поверхности миндалин отсутствовали сегментоядерные лейкоциты, что свидетельствовало об элиминации пиогенной микрофлоры. Персистенции ЗС на слизистой оболочке миндалин не выявлено. Тимус и селезенка отвечали на ЛИ гиперплазией лейкоцитов в фолликулах селезенки и усиленной миграцией тимоцитов из коры в мозговое вещество тимуса.

Позитивные результаты лечения могут быть обусловлены как усилением иммунитета, так и прямым термическим воздействием ЛИ.

Выводы: экспериментально подтверждена эффективность органосохраняющего воздействия инфракрасного ЛИ при ХТ. Методика может быть рекомендована для применения в ЛОР-практике.

**УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ ПУТЕМ
ВКЛЮЧЕНИЯ В КОМПЛЕКС ТЕРАПИИ ДИПРОСПАНА В СОЧЕТАНИИ С
НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ИНФРАКРАСНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ**

С.Б.Исрафилова, Э.М.Гасымов

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан
Клінічна хірургія.- 2013.- №9.- С.47-49

Цель работы. Рубцовый стеноз трахеи (РСТ) – патологический процесс, обусловленный ее травматизацией при длительной искусственной вентиляции легких, применении интубационных и трахеостомических трубок. Основной метод лечения РСТ – циркулярная резекция с наложением первичного анастомоза и этапные реконструктивно-пластические операции, занимающие иногда годы, в течение которых больные вынуждены носить Т-образные трубки. Длительное ухудшение качества жизни пациента, обусловленное повторным разрастанием грануляционной ткани, побудило применить для улучшения результатов лечения лазерную терапию (ЛТ) в сочетании с препаратом «Дипроспан».

Материалы и методы. У 26 пациентов с РСТ были установлены Т-образные трубки; им планировали кожную пластику. В 1-й группе 14 больных лечили с применением стандартных методов. Во 2-й группе у 12 пациентов местно применяли дипроспан в сочетании с ЛТ. Препарат вводили однократно внутрислизисто в дозе 0,1 мл на 1 см³ грануляционной ткани. ЛТ проводили аппаратом «Мустанг-2000» (длина волны излучения 0,89 мкм, частота 50 Гц, мощность в импульсе 9 Вт): раневую поверхность облучали по 15 минут ежедневно в течение 7 суток. Курс повторяли через 3 месяца.

Результаты и обсуждение. Из 14 пациентов 1-й группы, которые получили стандартное лечение, двое вынуждены были пожизненно носить Т-образную трубку вследствие повреждения возвратных гортанных нервов до поступления под наблюдение. У 3 больных этой группы кожная пластика проведена в сроки от 21 до 23 мес., у 7 – от 32 до 36 мес., у 1 – через 48 мес., у 1 – через 72 мес.

Из 12 пациентов 2-й группы, которым было проведено комплексное лечение с включением ЛТ, у 7 кожная пластика осуществлена в сроки 9-10 мес., у 5 – через 12-14 мес. Повторные курсы ЛТ способствовали ускорению восстановления утраченной каркасной функции трахеи, закрытия дефекта путем кожной пластики. Преимущества предложенного способа лечения РСТ - уменьшение выраженности хронического воспаления и разрастания грануляционной ткани вследствие пролонгированного действия дипроспана и противовоспалительного действия лазерного излучения.

Выводы: включение в комплекс лечения дипроспана в сочетании с ЛТ значительно ускоряет выполнение повторных реконструктивных операций и реабилитацию больных с РСТ.

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ**

О.П.Петрова, И.Г.Лашкова

г. Симферополь

Вестник физиотерапии и курортологии.- 2013.- Т.19, №3.- С.25-27

Цель работы: оценить сроки репаративных процессов и частоту осложнений после лечения электро- или радиохирургическим методом предопухоловой патологии шейки матки (ШМ). Разработать алгоритм воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) на ШМ на этапе реабилитации.

Материалы и методы. В исследование включены 39 пациенток в возрасте 22-41 года с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия: CIN II у 27 и CIN III – у 12 больных. Контрольную группу составили 19 больных, послеоперационный период которых велся с применением суппозитория гексикон и марлевых тампонов левомиколь. В основной группе из 20 больных с 12-х суток послеоперационного периода после отторжения струпа на раневую поверхность ШМ воздействовали красным НИЛИ 1 раз в сутки. Воздействие производилось трансвагинально аппаратом «Лица-терапевт»: выходная мощность 10 мВт, длина волны 658 нм, время экспозиции 4-6 мин. Для подведения НИЛИ к раневой поверхности экзоцервикса использовались световоды с гинекологическими насадками. Количество процедур - от 7 до 10 в зависимости от выраженности патологического процесса.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе ранние осложнения в виде кровотечения из-под струпа наблюдались у 6 пациенток; в основной – только у 1 больной. Полная эпителизация в контрольной группе произошла на 28-30-е сутки у 15 пациенток, на 35-40-е сутки – у 4. В основной группе метапластический эпителий визуализировался на 18-20-е сутки у 13 больных, на 24-26-е сутки – у 6, на 30-е сутки – у 1 больной. Поздние осложнения выявлены в контрольной группе через 6-12 мес. в виде синдрома коагулированной ШМ (2 пациентки), эндометриодных гетеротопий (5 больных), стеноза и стриктуры цервикального канала (1 больная). В основной группе поздние осложнения не выявлены.

Выводы: применение НИЛИ на этапе реабилитации после электрохирургического и радиоволнового лечения CIN II-III способствует сокращению сроков полной эпителизации на 10-14 дней, снижению частоты ранних и поздних осложнений.

**ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ В ПРОФИЛАКТИКЕ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РОДИЛЬНИЦ
ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ**

К.Г.Быкова, Т.А.Федорова, Т.К.Пучко, Э.М.Бакуридзе

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова», г. Москва, Россия

Акушерство и гинекология.- 2014.- №5.- С.43-50

Цель работы: оценка эффективности внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения.

Материалы и методы. Группу исследования составили 126 родильниц с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности, которым за 15 минут до разреза на коже была проведена антибиотикопрофилактика амоксициклом (1,2 г внутривенно). После операции пациенток разделили на две группы: I группу (основную) составили 65 родильниц, которым с первого дня послеоперационного периода ежедневно проводилось ВЛОК на аппарате «Соларис» излучением с длиной волны 0,63 мкм; время экспозиции - 15 мин.; число процедур - 5. Во II группу (сравнения) вошла 61 родильница, которой была проведена только антибиотикопрофилактика.

Результаты и обсуждение. Применение ВЛОК в послеоперационном периоде способствовало быстрой нормализации показателей лейкоцитов, снижению СОЭ, увеличению уровня лимфоцитов, гемоглобина, достоверному снижению С-реактивного белка. Быстрее, чем в контроле, купировались послеоперационные боли, нормализовалась температура тела. Приход молока отмечался в I группе на 3,8±0,8 сут., а во II группе – на 4,2±0,4 сут. В группе сравнения отмечался лактостаз у 5 родильниц, в основной группе его не было ни в одном случае. Дети у пациенток I группы в 83,1% случаев находились на грудном вскармливании и в 16,9% - на смешанном. В II группе на грудном вскармливании находилось 62,3% детей, на смешанном – 22,9%, на искусственном – 14,7%. В послеродовом периоде у пациенток I группы физиологическое течение пуэрперия было у 95,4% родильниц, в II группе – у 86,9%.

В I группе осложнения наблюдались у 4,6% женщин, во II группе – у 13,1%, при этом в основной группе не было таких осложнений, как раневая инфекция и эндометрит. Послеоперационный койко-день у пациенток I группы был достоверно ниже и составлял 5,8±0,74 дней, во II группе – 6,5±1,3 дней. Осложнений при проведении ВЛОК не было ни у одной из родильниц.

Выводы: высокая эффективность ВЛОК у родильниц из группы риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, отсутствие побочных эффектов лечения позволяют рекомендовать проведение этого вида лазерной терапии в комплексе профилактики после операции кесарева сечения.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕПРОХОДИМОСТИ МАТОЧНЫХ ТРУБ

Рустамли У.Г.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан
Український журнал клінічної та лабораторної медицини // 2013.- Т.8, №4.- С.166-170.

Цель работы: разработка неинвазивного способа восстановления проходимости маточных труб (МТ).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 48 женщин в возрасте 20-39 лет с диагнозом «непроходимость МТ» (обычно двусторонняя). В основной группе (1-й) проводили лазерную терапию (ЛТ) и антигомотоксическую терапию (АГТТ) препаратами фирмы Neel. ЛТ выполняли перед АГТТ: в течение 15 мин. воздействовали излучением гелий-неонового лазера через трансвагинальный световод на задний свод матки и транскутанно на проекции маточных придатков на кожу. На курс 10 процедур; при необходимости проводили повторные курсы ЛТ. Пациентки группы сравнения (2-й) получали традиционное медикаментозное лечение. Женщины 3-й группы были подвергнуты операциям сальпинголизиса и сальпингостомии для устранения спаек и восстановления проходимости МТ.

Результаты и обсуждение. В этиологии непроходимости МТ главное место занимали сальпингит, сальпингофорит и послеоперационное сращение. Во всех трех группах до начала лечения было обнаружено увеличенное количество лейкоцитов, стафилококка, стрептококка и грибного спора. Уровень титра в крови IgA и IgG был низкий, а IgM - высокий.

В 1-й группе применением ЛТ+АГТТ удалось восстановить проходимость МТ у 17 пациенток из 18; лишь в 1 случае пришлось провести лапароскопию. Во 2-й группе успех традиционного медикаментозного лечения был достигнут в 11 случаях из 15. В 3-й группе, где применялся хирургический метод восстановления проводимости, результат был негативным в 1 случае.

Во время курса лечения у больных 1-й группы наблюдалось уменьшение боли, патологических выделений из половых путей, устранение диспареунии. У пациенток 2-й группы вышеуказанные симптомы проявили себя только после завершения курса традиционного лечения. Бактериологическое исследование показало, что 16 из 18 пациенток 1-й группы после лечения имели место I-II степени чистоты, тогда как в других группах частота нормализации микрофлоры была ниже. После лечения уровень IgM уменьшился, а уровень IgA и IgG, наоборот, увеличился; наблюдалось уменьшение уровня гамма-интерферона, увеличение интерлейкина-4.

Восстанавливалась не только проходимость труб, но и их способность к сокращению, нормализовалась функция ворсинок; клинически это проявлялось в наступлении беременности.

Выводы: показано, что проходимость МТ можно восстановить неинвазивными методами. Учитывая это, целесообразно совместное проведение ЛТ и АГТТ.

МАГНИТОТЕРАПИЯ ПЕРЕМЕННЫМ БЕГУЩИМ ПОЛЕМ И ВОЗДЕЙСТВИЕ ЦВЕТОВЫМИ СТИМУЛАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.И.Захарова, В.Ф.Карагезова

Санаторий «Эллада», г. Анапа, Россия

Санаторно-курортное лечение и отдых в Анапе.- 2014.- №16.- С.53-54

Цель работы: объективная оценка воздействия на оптическую систему глаза динамическими цветовыми стимулами в сочетании с магнитотерапией (МТ) при миопии, гиперметропии, синдроме зрительного утомления и спазме аккомодации глаз при длительной напряженной работе за монитором.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 100 больных в возрасте 25-45 лет, разделенных на две одинаковые группы. Пациенты 1-й группы получали только традиционную бальнеофизиотерапию и медикаментозное лечение (капли «Тауфон», препарат «Витрум вижн форте»). Больные 2-й группы, помимо этого, получили курс МТ из 10 сеансов лечения на аппарате АМО-АТОС переменным бегущим полем с индукцией до 30-40 мТл на орбиту глаза. МТ была синхронизирована с воздействием на оптическую систему глаза фотостимулирующей приставкой «Каскад», генерирующей световые стимулы красного, зеленого и синего цветов, ритмически изменяющие свою угловую ориентацию одновременно с удалением или приближением к глазу.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе после курса традиционного лечения улучшение наступило у 75% больных с миопией и у 70% - с гиперметропией. Во 2-й группе 95% пациентов с близорукостью увеличили собственную остроту зрения на 2-5 строк в тест-таблице. Эффективность лечения больных с дальнозоркостью составила 90%; большинство пациентов со слабой степенью дальнозоркости перестали постоянно пользоваться очками для близи.

Хорошие результаты были достигнуты и в отношении динамики остроты зрения и уровня ее коррекции в очках, лечение которых обычным методом считается малоперспективным.

Выводы: положительные результаты комплексного лечения заболеваний глаз методом цветостимуляции с МТ позволяют рекомендовать его для более широкого применения.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

В редакцию подаются на CD-дисках или по электронной почте отдельными файлами:

- 1) статья, оформленная согласно требованиям;
- 2) иллюстрации (отдельными графическими файлами)
- 3) сведения об авторах (фамилия, имя, отчество; должность; научная степень, ученое звание; место работы; научные достижения; количество печатных статей, патентов и др.; адрес электронной почты; адрес для переписки; контактные телефоны);
- 4) качественные портретные фотографии авторов форматом 5 см (высота)х4 см (ширина) (см. требования к фотографиям). **Фотографии, вставленные в Word не допускаются!**

Макет страницы

Поля на страницах: верхнее и нижнее – 2 см; левое – 3 см; правое – 2 см.

Интервал межстрочный – одинарный.

Гарнитура шрифта Times New Roman. **Размер шрифта:** 11 pt для текста, 10 pt для таблиц

Текст статьи строится по структурной схеме:

1. УДК
2. Заголовок статьи
3. Фамилии и инициалы авторов
4. Название организации авторов, адрес, телефон, факс, электронный адрес
5. Аннотация на языке оригинала
6. Ключевые слова
7. Основной текст статьи
8. Список литературы
9. Аннотации на английском и украинском языках (если статья на русском языке) вместе с транскрипциями фамилий авторов, переводом названия работы и соответствующими списками ключевых слов. **Машинный перевод аннотаций не принимается.**

Структурные элементы

Формулы и входящие в них символы, упоминаемые в тексте, должны быть набраны в редакторе формул Math Type Equation. Каждая формула должна быть отдельным объектом, шрифт всех формул однообразен. Обязательна нумерация формул – в круглых скобках с правой выключкой.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы и схемы, чертежи) должны быть подготовлены с помощью графических редакторов и переданы в виде графического файла изображения, размерами не менее 60х60 мм. Графики и чертежи должны быть выполнены в векторном редакторе (*cdr). **Фотографии** должны иметь разрешение 300 dpi и формат JPG или TIFF. Не допускается вставка рисунков в файл статьи непосредственно из прикладных программ (Excel и т.п.), минуя графический формат.

Все иллюстрации и таблицы должны содержать названия (для рисунков – снизу, для таблиц – сверху), они должны располагаться в соответствующих местах текста статьи и быть последовательно пронумерованы.

Термины и обозначения технических параметров следует употреблять в соответствии с нормами Госстандарта, а единицы измерения – в международной системе единиц (СИ).

Требования к изложению текста статьи

Название статьи должно быть кратким, информативным и отображать содержание статьи.

Аннотация должна иметь объем – до 10 строк. Она строится по типу рефератов в реферативных журналах и отображает суть экспериментов, основные результаты и их интерпретацию. Аннотация не должна содержать балластные слова, вводные фразы и неинформативные выражения.

Раздел **«Введение»** должен содержать постановку проблемы в общем виде и ее связь с важными научными или практическими задачами; краткий анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы, выделение конкретных нерешенных вопросов, которым посвящается статья, формулировку цели работы. Иными словами, введение должно отвечать на вопросы: что известно в данной области; что остается неизвестным; какова задача данной работы.

Раздел «**Методика**» должен содержать сведения об объектах исследования, условия экспериментов, аналитические методы, приборы и реактивы. В этом же разделе даются сведения о повторностях экспериментов, методах статистического анализа результатов.

В разделе «**Результаты**» необходимо описать выявленные эффекты. Изложение результатов должно отображать закономерности, которые вытекают из полученных данных.

Задачей раздела «**Обсуждение**» является обобщение и интерпретация результатов, анализ причинно-следственных связей между выявленными эффектами. Полученную информацию необходимо сравнить с имеющимися литературными данными и показать ее новизну. Обсуждение должно завершаться ответом на вопрос, который поставлен во введении.

Ссылки на литературу в тексте подаются в квадратных скобках арабскими цифрами. Литературные источники должны располагаться в алфавитном порядке (сначала – кириллицей, потом – латиницей). Библиографическое описание приводится в соответствии с действующим международным стандартом ГОСТ 7.1-84, на языке оригинала.

Ниже приводятся примеры описания библиографических источников:

1) *Один автор*: Ніколенко В.Ю. Хвороби нервової системи в гірників і імунопатологія. – Донецьк: Донеччина, 1999. – 288 с.

2) *Два и более авторов*: Корж А.А. Посттравматический остеомиелит – инфекционное осложнение открытых повреждений / А.А. Корж, Г.В. Бэц // Искусство лечения. – 2004. – № 8. – С. 56-59.

Каплан А.В. Гнойная травматология костей и суставов / А.В.Каплан, Н.Е. Махсон, В.М. Мельникова. – М.; К.: Медицина, 1985. – 384 с.

Ono W. Osteomyelitis / W.Ono, K.Saotome // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. – 1999. – Vol. 23, №1. – P. 599-602.

3) *Пять и больше авторов*: Бідненко С.І. Мікробіологічний спектр збудників хронічного остеомиєліту довгих кісток верхньої кінцівки та антибіотикотерапія захворювання / С.І. Бідненко, М.П. Грицай, Д.В. Івченко та ін. // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 1. – С. 17-20.

Редакционная подготовка

Статья, которая поступает в редакцию, регистрируется и направляется научному рецензенту, подписывающему статью в печать. При наличии замечаний статью возвращают авторам на доработку. Исправленный вариант автор должен вернуть в редакцию вместе с ответом на замечания.

Редакция оставляет за собой право исправлять и сокращать рукопись, а также возвращать авторам работы, которые не соответствуют профилю журнала и требованиям редакции.

Наукове видання

ФОТОБІОЛОГІЯ
ТА
ФОТОМЕДИЦИНА

Міжнародний науково-практичний журнал
т. XI, № 1, 2 '2014

Українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання М. В. Швачка

Підписано до друку 02.10.2014. Формат 60x84/8.

Папір офсетний. Друк ризографічний

Умов. друк арк. 11,21. Обл.-вид. арк. 16,21.

Тираж 200 прим. Ціна договірна

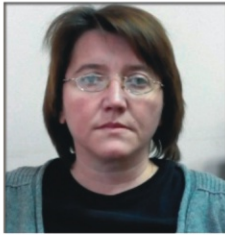
61022, м. Харків, пл. Свободи, 4,
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

Надруковано з комп'ютерного набору ФОП «Петрова І.В.»

61144, м. Харків, вул. Гвардійців Широнінців, 79 в, к. 137,

тел. 38 (057) 362-01-52

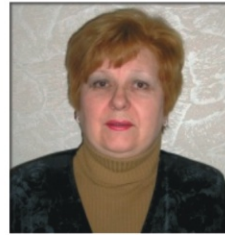
Свідоцтво про державну реєстрацію ВОО №948011 від 03.01.03



Березина Лариса Вячеславовна
Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
ГУ «Институт эпидемиологии
и инфекционных болезней
имени Л.В.Громашевского НАМН Украины»



Бирюкова Светлана Васильевна
Доктор медицинских наук,
профессор кафедры
клинической иммунологии
и микробиологии ХМАПО



Бондаренко Людмила Александровна
Доктор биологических наук,
заведующая лабораторией
хроноэндокринологии
ГУ «Институт проблем эндокринной
патологии им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины»



Войцехович Валерий Степанович
Кандидат физико-математических
наук, научный сотрудник
Института физики НАН Украины



Гамалея Николай Федорович
Доктор биологических наук,
профессор, заведующий лабораторией
квантовой нанобиологии Института
экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины



Иванченко Дмитрий Дмитриевич
Кандидат физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник НИИ биологии,
ведущий научный сотрудник кафедры теоре-
тической радиофизики Харьковского
национального университета
имени В.Н. Каразина



Каминский Александр Станиславович
Ведущий инженер кафедры общей
физики и фотоники Винницкого
национального технического
университета



Ключивська Ольга Юрьевна
Младший научный сотрудник
Института биологии клетчатки
НАН Украины



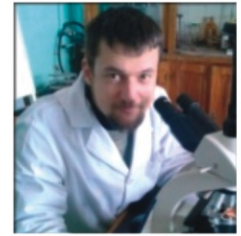
Колоколова Ольга Борисовна
Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической
иммунологии и микробиологии ХМАПО



Коробов Анатолий Михайлович
Кандидат физ.-мат. наук,
заведующий НИИ лабораторией
квантовой биологии и квантовой
медицины Харьковского
национального университета
имени В.Н.Каразина



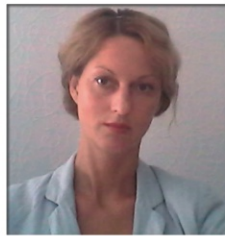
Коробов Всеволод Анатольевич
Научный сотрудник
НИИ лаборатории квантовой
биологии и квантовой медицины
Харьковского национального
университета имени В.Н.Каразина



Кузнецов Константин Андреевич
Аспирант, младший научный
сотрудник НИИ биологии
Харьковского национального
университета имени В.Н. Каразина



Магдебур Савва Александрович
Врач-ординатор отделения
опухлей головы и шеи
Винницкого областного
клинического
онкологического диспансера



Маланчук Светлана Геннадиевна
Ассистент кафедры общей
и клинической иммунологии
и аллергологии Харьковского
национального университета
имени В.Н.Каразина



Мироненко Алла Петровна
Доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией
ГУ «Институт эпидемиологии
и инфекционных болезней
имени Л.В.Громашевского
НАМН Украины»



Мирошник Дмитрий Борисович
Аспирант НИИ биологии
Харьковского национального
университета имени В.Н. Каразина



Мишина Марина Митрофановна
Доктор медицинских наук,
профессор кафедры
микробиологии, вирусологии
и иммунологии Харьковского
национального медицинского
университета



Мищенко Татьяна Владимировна
Аспирант лаборатории
хроноэндокринологии
ГУ «Институт проблем
эндокринной патологии
имени В.Я. Данилевского
НАМН Украины»



Павлов Сергей Владимирович
Доктор технических наук, профессор,
проректор по научной работе
Винницкого национального
технического университета



Пасюга Владимир Николаевич
Кандидат биологических наук,
младший научный сотрудник
НИИ биологии Харьковского
национального университета
имени В.Н. Каразина



Подаленко Алла Павловна
Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры общей гигиены
и эпидемиологии ХМАПО



Попов Вячеслав Дмитриевич
Ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института физической культуры и спорта НАН Украины, заместитель председателя спортивно-медицинского комитета Федерации футбола Украины



Попов Николай Николаевич
Доктор медицинских наук,
профессор, директор ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И.Мечникова НАН Украины»



Радченко Лариса Васильевна
Младший научный сотрудник ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В.Громашевского НАН Украины»



Розуменко Владимир Давидович
Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач Украины,
заведующий клиникой
внутриорганных опухолей
Института нейрохирургии
НАН Украины



Русанов Константин Викторович
Инженер научно-производственной
медико-биологической корпорации
«Лазер и Здоровье»



Русанова Евгения Георгиевна
Инженер НИ лаборатории
квантовой биологии и квантовой
медицины Харьковского
национального университета
имени В.Н.Каразина



Саkho Андрей Николаевич
Инженер НИ лаборатории
лазерной и оптоэлектронной техники
Винницкого национального
технического университета



Стойка Ростислав Степанович
Доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент
Национальной Академии Наук
Украины, зав. отделом регуляции
клеточной пролиферации и апоптоза
Института биологии клетки НАН Украины



Тужанский Станислав Евгеньевич
Инженер кафедры лазерной
и оптоэлектронной техники
Винницкого национального
технического университета



Фильчанов Игорь Викторович
Кандидат медицинских наук,
Старший научный сотрудник
ГУ «Институт эпидемиологии
инфекционных болезней
имени Л.В.Громашевского
НАН Украины»



Холин Владимир Викторович
Директор ЧМПП «Фотоника-плюс»



Чепурная Оксана Николаевна
Аспирант кафедры компьютеризированных
и информационных технологий
в приборостроении,
инженер ЧМПП «Фотоника-плюс»



Чернокур Александр Анатольевич
Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры оториноларингологии
ГУ «Днепропетровская
медицинская академия»
МЗ Украины



Чуев Юрий Федорович
Кандидат медицинских наук,
психиатр-нарколог высшей категории,
доцент кафедры
наркологии ХМАПО



Шишко Евгения Денисовна
Кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории квантовой нанобиологии
Института экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии имени
Р.Е.Кавецкого НАН Украины



Шкорбатов Юрий Георгиевич
Доктор биологических наук,
заведующий отделом генетики
НИИ биологии Харьковского
национального университета
имени В.Н.Каразина



Штонь Ирина Александровна
Ведущий инженер лаборатории
квантовой нанобиологии Института
экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
имени Р.Е.Кавецкого
НАН Украины

Фотонно-магнітні апарати Коробова А. – Коробова В.
для лікування вогнепальних, опікових
та інших ран, які довго не загоюються.



Фотонно-магнітні апарати Коробова А. – Коробова В.
для лікування вогнепальних, опікових
та інших ран, які довго не загоюються.

