

ISSN 2076-0612 (print)
ISSN 2523-4617 (online)

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

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

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

PHOTOBIOLOGY AND PHOTOMEDICINE

**Фотобіологія та Фотомедицина
Фотобиология и Фотомедицина**

INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

**Міжнародний науково-практичний журнал
Международный научно-практический журнал**

28 '2019

**Published quarterly
Founded in 1998
Subscription index 49078**

**Виходить щоквартально
Заснований у 1998 році
Передплатний індекс 49078**

Kharkiv 2019

Approved for publication by the Academic Council of the V. N. Karazin Kharkiv National University
(September 30, 2019, Protocol No. 9)

The journal is a specialized publication in the fields of biological (Order of Ministry of Education and Science of Ukraine № 515, 16.05.2016), medical (Order of Ministry of Education and Science of Ukraine № 326, 04.04.2018), and technical (Order of Ministry of Education and Science of Ukraine № 820, 11.07.2016) sciences

Editor-in-Chief

Korobov A.M. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Deputy Editor-in-Chief

Brill G.E. Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Gulyar S.A. A.A. Bogomolets Institute of Physiology of NASU, Kyiv, Ukraine

Responsible Secretaries

Mushenko E.V. SI "Zaycev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Chukhraev N.V. SMC "MedInTech", Kyiv, Ukraine

Utevsky A.Yu. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Editorial Board

Anufrik S.S. Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus

Avrunin O.G. Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine

Azarov O.D. Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, Ukraine

Baybekov I.M. SI "Republican Specialized Center of Surgery named after academician V. Vakhidov", Tashkent, Uzbekistan

Bogomolets O.V. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Chervanov I.G. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Dolia G.M. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Ivanova Yu.V. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Henshel D. Indiana University Bloomington, Bloomington, USA

Kipensky A.V. National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Klimova O.M. SI "Zaycev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Kokodii N.G. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Longo L. Institute of Laser Medicine, Italy

Mikhailusov R.M. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Minaev V.P. STA "IRE-Polyus" IPG Photonics, Fryazino, Russia

Nikolenko E.Ya. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Oshyro T. Keio University, Oshiro Clinic, Japanese Medical Laser Laboratory, Minato-ku, Japan

Pavlov S.V. Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, Ukraine

Persky E.E. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Popov M.M. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Prasol V.A. SI "Zaycev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Rochkind Sh. Neurosurgery Institute, Tel Aviv University, Israel

Rozumenko V.D. SI "Romodanov Neurosurgery Institute of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Samoylova K.A. Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, Russia

Shkorbatov Yu.G. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Stranadko E.F. State Scientific Center for Laser Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Sviridenko L.Yu. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Sybirna N.O. Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine

Tashyrev O.B. National Antarctic Scientific Center of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Vasylyeva-

Linetska L.Ya. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Wójcik W. Lublin University of Technology, Lublin, Poland

Yakimenko I.L. National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

Zinchenko O.K. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Zholobak N.M. D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Zholtkevich G.M. V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Zhuravleva L.V. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Zlepko S.M. Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, Ukraine

Editorial office

Science and Research Laboratory of Quantum Biology and Quantum Medicine,

V.N. Karazin Kharkiv National University

6 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

Tel.: +38 (067) 731-14-31, +38 (057) 761-63-09; tel/fax: +38 (057) 707-51-91

E-mail: amkorobov@i.ua; amkorobov@karazin.ua

Web-site: www.fnfjournal.univer.kharkov.ua

Articles were reviewed internally and externally

Certificate of State registration KB No.15473-4045 ПР, 29.07.2009

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №9 від 30.09.2019)

Журнал є фаховим виданням у галузях біологічних (наказ МОН України №515 від 16.05.2016 р.), медичних (наказ МОН України №326 від 04.04.2018 р.) та технічних (наказ МОН України №820 від 11.07.2016 р.) наук

Головний редактор

Коробов А.М. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Заступники головного редактора

Брілль Г.Є. Саратовський державний медичний університет імені В.І. Разумовського, м. Саратов, Росія

Гуляр С.О. Інститут фізіології імені Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

Відповідальні секретарі

Мушенко Є.В. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

Утевський А.Ю. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Чухраєв М.В. НМЦ «МедІnТех», м. Київ, Україна

Редакційна колегія

Аврунін О.Г. Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

Азаров О.Д. Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

Ануфрік С.С. Гродненський державний університет імені Янки Купали, м. Гродно, Білорусь

Байбеков І.М. ДУ «Республіканський спеціалізований центр хірургії ім. акад. В. Вахідова», м. Ташкент, Узбекистан

Богомолець О.В. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Васильєва-

Лінецька Л.Я. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Войцік В. Люблінська Політехніка, м. Люблін, Польща

Доля Г.М. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Жолобак Н.М. Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ, Україна

Жолткевич Г.М. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Журавльова Л.В. Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Зінченко О.К. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Злепка С.М. Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

Іванова Ю.В. Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Кіпєнський А.В. Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Клімова О.М. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

Кокодій М.Г. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Лонго Л. Інститут лазерної медицини, Італія

Михайлусов Р.М. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Мінаєв В.П. НТО «ІРЕ-Полюс», IPG Photonics, м. Фрязіно, Росія

Ніколенко Є.Я. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Ошіро Т. Університет Кейо, Клініка Ошіро, Японська медична лазерна лабораторія, м. Мінато-ку, Японія

Павлов С.В. Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

Перський Є.Є. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Попов М.М. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Прасол В.О. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

Розуменко В.Д. ДУ «Інститут нейрохірургії імені Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

Рочкінд Ш. Інститут нейрохірургії, Тель-Авівський університет, Ізраїль

Самойлова К.О. Інститут цитології РАН, м. Санкт-Петербург, Росія

Свириденко Л.Ю. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Сибірня Н.О. Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна

Странадко Є.Ф. Державний науковий центр лазерної медицини Міністерства охорони здоров'я Росії, м. Москва, Росія

Таширєв О.Б. Національний антарктичний науковий центр МОН України, м. Київ, Україна

Хеншель Д. Університет Індіани, м. Блумінгтон, США

Черваньов І.Г. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Шкорбатов Ю.Г. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Якименко І.Л. Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Редакція

Науково-дослідна лабораторія квантової біології та квантової медицини

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

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

Тел.: +38 (067) 731-14-31, +38 (057) 761-63-09; тел./факс: +38 (057) 707-51-91

E-mail: amkorobov@i.ua; amkorobov@karazin.ua

Web-site: www.fnjournal.univer.kharkov.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування

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

Утверждено в печать решением Ученого совета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина (протокол №9 от 30.09.2019)

Журнал является специализированным изданием в областях биологических (приказ МОН Украины № 515 от 16.05.2016 г.), медицинских (приказ МОН Украины № 326 от 04.04.2018 г.) и технических (приказ МОН Украины № 820 от 11.07.2016 г.) наук

Главный редактор

Коробов А.М. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Заместители главного редактора

Брилль Г.Е. Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского, г. Саратов, Россия

Гуляр С.А. Институт физиологии имени Богомольца НАН Украины, г. Киев, Украина

Ответственные секретари

Мушенко Е.В. ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т.Зайцева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Утевский А.Ю. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Чухраев Н.В. НМЦ «МедИнТех», г. Киев, Украина

Редакционная коллегия

Аврунин О.Г. Харьковский национальный университет радиоэлектроники, г. Харьков, Украина

Азаров А.Д. Винницкий национальный технический университет, г. Винница, Украина

Ануфрик С.С. Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, г. Гродно, Беларусь

Байбеков И.М. ГУ «Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В.Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан

Богомольец О.В. Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, Украина

Васильева-

Линецкая Л.Я. Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, Украина

Войцик В. Люблинская Политехника, г. Люблин, Польша

Доля Г.Н. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Жолобак Н.М. Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины, г. Киев, Украина

Жолткевич Г.Н. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Журавлева Л.В. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Зинченко Е.К. Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, Украина

Злепко С.М. Винницкий национальный технический университет, г. Винница, Украина

Иванова Ю.В. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Кипенский А.В. Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина

Климова Е.М. ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Кокодий Н.Г. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Лонго Л. Институт лазерной медицины, Италия

Минаев В.П. НТО «ИРЭ-Полус», IPG Photonics г. Фрязино, Россия

Михайлусов Р.М. Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, Украина

Николенко Е.Я. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Оширо Т. Университет Кейо, Клиника Оширо, Японская медицинская лазерная лаборатория, г. Минато-ку, Япония

Павлов С.В. Винницкий национальный технический университет, г. Винница, Украина

Перский Е.Э. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Попов Н.Н. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Прасол В.А. ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Розуменко В.Д. ГУ «Институт нейрохирургии имени Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина

Рочкинд Ш. Институт нейрохирургии, Тель-Авивский университет, Израиль

Самойлова К.А. Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

Свириденко Л.Ю. Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, Украина

Сибирная Н.А. Львовский национальный университет имени Ивана Франко, г. Львов, Украина

Странадко Е.Ф. Государственный научный центр лазерной медицины Министерства здравоохранения России, г. Москва, Россия

Таширев А.Б. Национальный антарктический научный центр МОН Украины, г. Киев, Украина

Хеншель Д. Университет Индианы, г. Блумингтон, США

Черванев И.Г. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Шкорбатов Ю.Г. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Якименко И.Л. Национальный университет пищевых технологий, г. Киев, Украина

Редакция

Научно-исследовательская лаборатория квантовой биологии и квантовой медицины

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Майдан Свободы, 6, г. Харьков, 61022, Украина

Тел.: +38 (067) 731-14-31, +38 (057) 761-63-09; тел./факс: +38 (057) 707-51-91

E-mail: amkorobov@i.ua; amkorobov@karazin.ua

Web-site: www.fnfjournal.univer.kharkov.ua

Статьи прошли внутреннее и внешнее рецензирование

Свидетельство о государственной регистрации КВ № 15473-4045 ПР от 29.07.2009

CONTENTS

CLINICAL PHOTOMEDICINE

ESTIMATION OF THE INFLUENCE OF PHOTOBIO-MODULATION ON THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION UNDER THE CONDITIONS OF HYPERURICEMIA	
<i>Y.L. Kovalenko, O.K. Melekhovets, Iu.V. Melekhovets</i>	9
MODIFIED PHOTODYNAMIC THERAPY OF PURULENT WOUNDS (EXPERIMENTAL STUDY)	
<i>Yu.V. Ivanova, S.N. Gramatiuk, I.A. Kryvoruchko, E.V. Mushenko, Abu Shaban Oda Salekh</i>	16
COMBINE THERAPY OF PATIENTS WITH ACNE VULGARIS COMORBIDITY WITH FUNCTIONAL DISORDER OF HEPATOBILIARY SYSTEM AND DEMODECOSIS	
<i>A.S. Radko, O.K. Melekhovets, T.O. Kharchenko, Yu.V. Melekhovets</i>	24
PHOTODYNAMIC THERAPY OF GUNSHOT WOUNDS SOFT TISSUE	
<i>R.N. Mikhaylusov, V.V. Nehoduiko, A.N. Veligotsky, S.N. Romaev, L.Yu. Sviridenko</i>	31
LOW-LEVEL LASER THERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: REVIEW OF EVIDENCE-BASED STUDIES	
<i>L.Ya. Vasilyeva-Linetska</i>	39
MICROCIRCULATION STATE ANALYSIS IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF INTRINOSULAR STRUCTURES WITH RESPIRATORY-REFERENCE DISORDERS	
<i>N.O. Shushliapina</i>	54

PHOTOBIOLOGY AND EXPERIMENTAL PHOTOMEDICINE

PHOTOINACTIVATION OF <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN VITRO</i> BY RED LIGHT (660 NM) IN THE PRESENCE OF METHYLENE BLUE	
<i>P.A. Virych, O.M. Nadtoka, P.A. Virych, N.V. Kutsevol, V.M. Krysa, B.V. Krysa, V.S. Martynyuk</i>	65

INFORMATION

INSTRUCTIONS TO AUTHORS	74
--------------------------------	----

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФОТОМЕДИЦИНА

ОЦІНКА ВПЛИВУ ФОТОБИОМОДУЛЯЦІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець

МОДИФІКОВАНА ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ГНІЙНИХ РАН (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Ю.В. Іванова, С.М. Граматюк, І.А. Криворучко, Є.В. Мушенко, Абу Шабан Ода Салех

АЛГОРИТМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ У КОМОРБІДНОСТІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ДЕМОДЕКОЗОМ

А.С. Радько, О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець, Т.О. Харченко

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН

Р.Н. Михайлусов, В.В. Негодуйко, О.М. Велигоцькій, С.М. Ромаєв, Л.Ю. Свириденко

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

Л.Я. Васильєва-Лінецька

АНАЛІЗ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ПАТОЛОГІЮ ВНУТРІШНЬОНОСОВИХ СТРУКТУР ПРИ РЕСПІРАТОРНО-НЮХОВИХ ПОРУШЕННЯХ

Н.О. Шушляпіна

ФОТОБІОЛОГІЯ

ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОІНАКТИВАЦІЯ *IN VITRO* STAPHYLOCOCCUS AUREUS ЧЕРВОНИМ СВІТЛОМ (660 НМ) У ПРИСУТНОСТІ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО

П.А. Вірич, О.М. Надтока, П.А. Вірич, Н.В. Куцевол, В.М. Крыса, Б.В. Крыса, В.С. Мартинюк

ІНФОРМАЦІЯ

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФОТОМЕДИЦИНА

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Е.Л. Коваленко, О.К. Мелеховец, Ю.В. Мелеховец

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ РАН (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ю.В. Иванова, С.Н. Граматюк, И.А. Криворучко, Е.В. Мушенко, Абу Шабан ода Салех

АЛГОРИТМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ В КОМОРБИДНОСТИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ДЕМОДЕКОЗОМ

А.С. Радько, О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець, Харченко Т.А.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Р.Н. Михайлусов, В.В. Негодуйко, А.Н. Велигоцкий, С.Н. Ромаев, Л.Ю. Свириденко

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

Л.Я. Васильева-Линеецкая

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРИНОСОВЫХ СТРУКТУР ПРИ РЕСПИРАТОРНО-ОБОНЯТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Н.О. Шушляпина

ФОТОБІОЛОГІЯ

И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФОТОМЕДИЦИНА

ФОТОІНАКТИВАЦІЯ *IN VITRO* STAPHYLOCOCCUS AUREUS КРАСНЫМ СВЕТЛОМ (660 НМ) В ПРИСУТСТВИИ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО

П.А. Вирич, О.Н. Надтока, П.А. Вирич, Н.В. Куцевол, В.М. Крыса, Б.В. Крыса, В.С. Мартинюк

ІНФОРМАЦІЯ

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

● CLINICAL PHOTOMEDICINE

PHOTOBIOLOGY AND EXPERIMENTAL PHOTOMEDICINE

**ОЦІНКА ВПЛИВУ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ
У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ ГІПЕРУРИКЕМІЇ**
Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець

● **МОДИФИЦИРОВАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ РАН
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
*Ю.В. Иванова, С.Н. Граматюк, И.А. Криворучко, Е.В. Мушенко,
Абу Шабан ода Салех*

● **АЛГОРИТМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВУГРОВОЮ
ХВОРОБОЮ У КОМОРБІДНОСТІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ДЕМОДЕКОЗОМ**
А.С. Радько, О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець, Т.О. Харченко

● **ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ**
*Р.Н. Михайлузов, В.В. Негодуйко, А.Н. Велигоцкий, С.Н. Ромаев,
Л.Ю. Свириденко*

● **НИЗКОИНТЕНСИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**
Л.Я. Васильева-Линецкая

● **АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ
ВНУТРИНОСОВЫХ СТРУКТУР ПРИ РЕСПИРАТОРНО-ОБОНЯТЕЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЯХ**
Н.О. Шушляпина

ОЦІНКА ВПЛИВУ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЇ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УМОВАХ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

Є.Л. Коваленко

аспірант

кафедра сімейної медицини

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (066) 607-41-43

e-mail: ls709@ukr.net

ORCID 0000-0003-0750-9945

О.К. Мелеховець

канд. мед. наук, доцент

кафедра сімейної медицини

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (0542) 799-79-99

e-mail: ls709@ukr.net

ORCID 0000-0001-9031-7009

Ю.В. Мелеховець

канд. мед. наук, асистент

кафедра хірургії та онкології

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (0542) 799-79-99

e-mail: ls709@ukr.net

ORCID 0000-0002-3219-9021

Вступ. У 2015 році глобальна поширеність артеріальної гіпертензії у світі оцінювалася у 1,13 млрд. Європейська асоціація по лікуванню артеріальної гіпертензії (ESH) оновила рекомендації у 2018 році та офіційно додала до вже існуючих факторів ризику артеріальної гіпертензії гіперурикемію. У пацієнтів з коморбідністю гіперурикемії та артеріальної гіпертензії спостерігаються прояви ендотеліальної дисфункції.

Мета роботи — встановити наявність кореляційних зв'язків між рівнем сечової кислоти та швидкістю пульсової хвилі, індексом Te_i , ендотеліязалежною вазодилатацією плечової артерії та оцінити вплив фотобіомодуляції на показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. У дослідження включені 102 пацієнти з артеріальною гіпертензією: 48 без гіперурикемії (1 група) та 54 з коморбідністю артеріальної гіпертензії та гіперурикемії (2 група). Групи 1А та 2А отримували антигіпертензивну терапію. Групи 1Б та 2Б — антигіпертензивну терапію з курсом внутрішньовенної лазерної терапії з довжиною хвилі випромінювання 635 нм, курс лікування 10 процедур. Ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії визначали пробою з реактивною гіперемією. Індекс Te_i вираховували під час ехокардіографії. Швидкість пульсової хвилі вимірювали апаратом SonoScape S6 Pro.

Результати. Антигіпертензивна терапія у 1А групі призвела до зниження швидкості пульсової хвилі на 7,8 %. Антигіпертензивна терапія та внутрішньовенна лазерна терапія у 1Б групі знизили рівень сечової кислоти на 5,7 %, швидкість пульсової хвилі на 12,2 %, індекс Te_i на 9,5 %, збільшили ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії на 19,1 % ($p < 0,05$). Антигіпертензивна терапія у 2А групі знизила рівень сечової кислоти на 4,7 %, швидкість пульсової хвилі на 8,5 % та підвищила ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії на 31,7 %. Комбіноване застосування антигіпертензивної терапії та внутрішньовенної лазерної терапії у 2Б групі знизило рівень сечової кислоти на 19,2 %, швидкість пульсової хвилі на 21,9 %, індекс Te_i на 29,0 %, збільшило ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії на 97,7 % ($p < 0,05$). Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та ендотеліязалежною вазодилатацією плечової артерії $r = -0,62$ ($p < 0,001$) та між рівнем сечової кислоти та швидкістю пульсової хвилі $r = +0,68$, рівнем сечової кислоти та денним систолічним артеріальним тиском $r = +0,48$ ($p < 0,001$), рівнем сечової кислоти та індексом Te_i $r = +0,47$ ($p < 0,05$).

Висновок. Враховуючи встановлений негативний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем сечової кислоти та ендотеліязалежною вазодилатацією плечової артерії, є доцільним застосування у клінічній практиці комбінації антигіпертензивної терапії з внутрішньовенною лазерною терапією, що суттєво знижує рівень сечової кислоти та впливає на фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та гіперурикемії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція, фотобіомодуляція, внутрішньовенна лазерна терапія.

ESTIMATION OF THE INFLUENCE OF PHOTOBIO-MODULATION ON THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION UNDER THE CONDITIONS OF HYPERURICEMIA

Y.L. Kovalenko, O.K. Melekhovets, Iu.V. Melekhovets

Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine

2, Rymsky-Korsakov Str., Sumy, 40007, Ukraine

E-mail: ls709@ukr.net

Introduction. In 2015, the global prevalence of hypertension in the world was estimated at 1.13 billion. The European Association for the Treatment of Hypertension (ESH) updated its recommendations in 2018 and officially added to the already existing risk factors of hypertension hyperuricemia. In patients with comorbidity of hyperuricemia and hypertension, endothelial dysfunction is observed.

The aim of the study is to establish correlation between uric acid level and pulse wave velocity, Tei index, endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery and evaluate the effect of photobiomodulation on endothelial dysfunction in patients with hypertension.

Materials and methods. The study included 102 patients with hypertension: 48 without hyperuricemia (group 1) and 54 with comorbidity of hypertension and hyperuricemia (group 2). Groups 1A and 2A received antihypertensive therapy. Groups 1B and 2B — antihypertensive therapy with a course of intravenous laser therapy with a wavelength of 635 nm, course 10 procedures. Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery was determined by a breakdown with reactive hyperemia. Tei index was calculated during echocardiography. The pulse wave velocity was measured with a SonoScape S6 Pro.

Results. Antihypertensive therapy in group 1A reduced the rate of the pulse wave by 7.8%. Antihypertensive therapy and intravenous laser therapy in Group 1 reduced uric acid by 5.7%, pulse rate by 12.2%, Tei index by 9.5%, increased endothelium dependent vasodilation of the brachial artery by 19.1% ($p < 0.05$). Antihypertensive therapy in Group 2A reduced uric acid by 4.7%, pulse rate by 8.5% and increased endothelium-dependent brachial artery vasodilation by 31.7%. Combined use of antihypertensive therapy and intravenous laser therapy in group 2B reduced uric acid by 19.2%, pulse wave speed by 21.9%, Tei index by 29.0%, increased endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery by 97.7% ($p < 0.05$). A correlation was established between uric acid level and endothelium dependent vasodilation of the brachial artery $r = -0.62$ ($p < 0.001$) and between uric acid level and pulse wave velocity $r = +0.68$, uric acid level and systolic blood pressure (day) $r = +0.48$ ($p < 0.001$), uric acid level and Tei index $r = +0.47$ ($p < 0.05$).

Conclusion. Given the established negative correlation between the mean strength between uric acid level and endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, it is appropriate to use in clinical practice a combination of antihypertensive therapy with intravenous laser therapy, which significantly reduces the level of uterine fibrillation hypertension and in patients with comorbidity of hypertension and hyperuricemia.

Key words: hypertension, hyperuricemia, endothelial dysfunction, photobiomodulation, intravenous laser therapy.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Е.Л. Коваленко, О.К. Мелеховец, Ю.В. Мелеховец

Сумской государственной университет МОН Украины

ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, 40007, Украина

E-mail: ls709@ukr.net

Введение. В 2015 году глобальная распространенность артериальной гипертензии в мире оценивалась в 1,13 млрд. Европейская ассоциация по лечению артериальной гипертензии (ESH) обновила рекомендации в 2018 году и официально добавила к уже существующим факторам риска артериальной гипертензии гиперурикемию. У пациентов с коморбидностью гиперурикемии и артериальной гипертензии наблюдаются проявления эндотелиальной дисфункции.

Цель работы — установить наличие корреляционных связей между уровнем мочевой кислоты и скоростью пульсовой волны, индексом Tei, эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии и оценить влияние фотобиомодуляции на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациента с артериальной гипертензией: 48 без гиперурикемии (1 группа) и 54 с коморбидностью артериальной гипертензии и гиперурикемии (2 группа). Группы 1А и 2А получали антигипертензивную терапию. Группы 1Б и 2Б — антигипертензивную терапию с курсом внутривенной лазерной терапии с длиной волны излучения 635 нм, курс

лікування 10 процедур. Ендотелійзависиму вазодилатацію плечової артерії визначали пробой с реактивної гіперемії. Індекс Te_i визначали при ехокардіографії. Швидкість пульсової хвилі вимірювали апаратом SonoScape S6 Pro.

Результати. Антигіпертензивна терапія в 1А групі привела до зниження швидкості пульсової хвилі на 7,8%. Антигіпертензивна терапія і внутрішньовенна лазерна терапія в 1Б групі знизили рівень мочевої кислоти на 5,7%, швидкість пульсової хвилі на 12,2%, індекс Te_i на 9,5%, збільшили ендотелійзависиму вазодилатацію плечової артерії на 19,1% ($p < 0,05$). Антигіпертензивна терапія в 2А групі знизила рівень мочевої кислоти на 4,7%, швидкість пульсової хвилі на 8,5% і підвищила ендотелійзависиму вазодилатацію плечової артерії на 31,7%. Комбіноване застосування антигіпертензивної терапії і внутрішньовенної лазерної терапії в 2Б групі знизило рівень мочевої кислоти на 19,2%, швидкість пульсової хвилі на 21,9%, індекс Te_i на 29,0%, збільшило ендотелійзависиму вазодилатацію плечової артерії на 97,7% ($p < 0,05$). Встановлено кореляційну зв'язок між рівнем мочевої кислоти і ендотелійзависимою вазодилатацією плечової артерії $r = -0,62$ ($p < 0,001$) і між рівнем мочевої кислоти і швидкістю пульсової хвилі $r = +0,68$, рівнем мочевої кислоти і добовим систолічним артеріальним тиском $r = +0,48$ ($p < 0,001$), рівнем мочевої кислоти і індексом Te_i $r = +0,47$ ($p < 0,05$).

Висновок. Враховуючи встановлену негативну кореляційну зв'язок середньої сили між рівнем мочевої кислоти і ендотелійзависимою вазодилатацією плечової артерії, цілеспрямовано застосування в клінічній практиці комбінації антигіпертензивної терапії з внутрішньовенною лазерною терапією, що суттєво знижує рівень мочевої кислоти і впливає на фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії і гіперурикемією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція, фотобіомодуляція, внутрішньовенна лазерна терапія.

Вступ

У 2015 році глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі оцінювалася у 1,13 млрд [1]. Європейська асоціація по лікуванню артеріальної гіпертензії (ESH) оновила рекомендації у 2018 році та офіційно додала до вже існуючих факторів ризику АГ гіперурикемію (ГУ) [2]. Гіперурикемія здійснює негативний вплив на інші фактори ризику АГ. Зокрема, сечова кислота розглядається як один із чинників, що впливає на судинну жорсткість [3]. У пацієнтів з коморбідністю гіперурикемії та АГ спостерігаються прояви ендотеліальної дисфункції, а низький базовий рівень ендотелійзалежної вазодилатації у пацієнтів з гіперурикемією без АГ є предиктором розвитку АГ [4]. Таким чином, існує необхідність подальшого вивчення взаємозв'язків між гіперурикемією та іншими модифікованими факторами ризику АГ. Оскільки згоди фахівців у питаннях фармакологічного зниження рівня сечової кислоти у пацієнтів з АГ не досягнуто, виникає потреба у додаткових методах корекції гіперурикемії.

Мета роботи — встановити наявність кореляційних зв'язків між рівнем сечової кислоти та швидкістю пульсової хвилі, індексом Te_i , ендотелійзалежною вазодилатацією плечової артерії та оцінити вплив фотобіомодуляції на показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи дослідження

Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного і національного законодавств з питань етики відповідно до вимог закону України

від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн дослідження схвалений комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 15 від 15.01.2015 р.). У пацієнтів всіх груп було отримано інформаційну згоду на участь у дослідженні відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження».

У дослідження включені 102 пацієнти з АГ (І стадія, 1–2 ступінь): 48 пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти (1 група) та 54 пацієнти з коморбідністю АГ та гіперурикемією (2 група), співставні за віком та статтю. Середній вік у 1-й групі складав (48 ± 4) років, у 2-й групі — (49 ± 4) років. Критеріями гіперурикемії вважали підвищення рівня сечової кислоти більше 400 мкмоль/л без урахування гендерних особливостей. Діагноз АГ встановлювався на основі показників систолічного артеріального тиску (АТ) вище 139 мм. рт.ст та діастолічного АТ вище 89 мм. рт. ст. отриманих при виконанні 2 вимірів АТ на обох руках в стандартних умовах (табл. 1).

Для порівняння методів лікування досліджувані групи були розподілені на підгрупи. Групи 1А та 2А отримували стандартну антигіпертензивну терапію, яка включала фіксовану комбінацію периндоприлу 2 мг та індапаміду 0,625 мг. Групи 1Б та 2Б отримували комбіноване лікування,

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваних груп

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи		p-рівень
	1 група (АГ) n=48	2 група (ГУ+АГ) n=54	
Вік	48 ± 4	49 ± 4	P ₁₋₂ >0,05
Стать, чоловіки, n (%)	23 (48%)	27 (50%)	P ₁₋₂ >0,05
САТд, мм рт.ст.	150 ± 3	154 ± 3	P ₁₋₂ <0,05
ДАТд, мм рт.ст.	95 ± 4	96 ± 4	P ₁₋₂ >0,05
СК, мкмоль/л	346 ± 22	508 ± 24	P ₁₋₂ <0,05

Примітка. САТд — денний систолічний артеріальний тиск; ДАТд — денний діастолічний артеріальний тиск; СК — сечова кислота; АГ — артеріальна гіпертензія; ГУ — гіперурикемія.

яке включало вищевказану антигіпертензивну терапію в поєднанні з курсом внутрішньовенної лазерної терапії. Курс внутрішньовенної лазерної терапії проводили з використанням апарату «Мустанг-2000». Довжина хвилі випромінювання 635 нм. Стерильний світловод діаметром 500 мкм вводили у кубітальну вену пацієнта та з'єднували з випромінюючою голівкою. Потужність на виході зі світловоду складала 1,5 мВт, щільність потужності випромінювання в постійному режимі 0,2 Вт/см², щільність енергії — 0,2 Дж/см². Сумарна доза випромінювання за процедуру експозицією 900 секунд складала 180 Дж/см². Курс 10 процедур. Оцінку функції ендотелія проводили за допомогою неінвазивної проби з реактивною гіперемією. Для виміру діаметра плечової артерії використовували ультразвуковий апарат SonoScape S6Pro з лінійним датчиком L741 з робочою частотою 6,6–11,0 МГц. Компресію плеча та вимір артеріального тиску здійснювали на сфігмоманометрі Little Doctor LD-SO13. Критерії вазомоторної дисфункції ендотелію — відсутність приросту діаметра плечової артерії у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією більш ніж на 10 % або поява вазоконстрикції.

Добове моніторування артеріального тиску з визначенням середньодобових показників, проводилося апаратом добового моніторингу АТ АВМР-50 HEACO. Швидкість пульсової хвилі вимірювали за допомогою ультразвукового апарату SonoScape S6 Pro з секторним датчиком 2P1 синхронізованим з лінією електрокардіографа. Референтні величини швидкості пульсової хвилі 5,5–8 м/сек. Стандартне ехокардіографічне дослідження проводили в двомірному режимі сканування з визначенням динамічних показників в режимі кольорового доплерівського картування. Систоло-діастолічна функція лівого шлуночка визначалася з використанням неінвазивної ехокардіографічної проби з визначенням індексу Tei, який дозволяє оцінити як систолічну, так і діастолічну функцію міокарда лівого шлуночка з урахуванням періодів ізовольметричного скорочення та ізовольметричної релаксації міокарда лівого шлуночка [5].

Добове моніторування артеріального тиску, визначення рівня сечової кислоти, швидкості пульсової хвилі по аорті, індексу Tei та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії виконували до та після курсу лікування, але не пізніше ніж через 14 днів.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проведена за допомогою програмного пакета Windows 10 — Office Professional Plus згідно ліцензійної угоди з компанією Microsoft (AgreementID: V0731528) з використанням непараметричного методу визначення рангової кореляції Спірмена. Нормальність розподілу показника перевірялася за допомогою тесту Шапіро-Уїлкі і методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді $M \pm m$. Для порівняння даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента. Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз.

Результати

Застосування стандартної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ без гіперурикемії призвело до зниження швидкості пульсової хвилі на 7,8%. При оцінці динаміки показників денного та нічного АТ після застосування антигіпертензивної терапії виявлено зниження денного систолічного артеріального тиску (САТд) на 8,0%, денного діастолічного артеріального тиску (ДАТд) на 8,3%, нічного діастолічного артеріального тиску (ДАТн) на 12,2%. Комбіноване застосування антигіпертензивної терапії та внутрішньовенної лазерної терапії дозволило знизити швидкість пульсової хвилі на 12,2%, ендотелійзалежну вазодилатацію на 19,1%, індекс Tei на 9,5%. Рівень сечової кислоти достовірно знизився у групі, яка отримувала антигіпертензивну терапію та внутрішньовенну лазерну терапію, на 5,7%. Динаміка рівнів АТ після курсу антигіпертензивної терапії та внутрішньовенної лазерної терапії: зниження САТд на 11,8%, ДАТд

на 10,6%, нічного систолічного артеріального тиску (САТн) на 9,1%, ДАТн на 15,0% ($p < 0,05$) (табл. 2).

При дослідженні динаміки аналогічних показників пацієнтів групи 2А з гіперурикемією та АГ (табл. 3), які отримували антигіпертензивну терапію виявлене статистично достовірне зниження швидкості пульсової хвилі на 8,5% та підвищення ендотеліязалежної вазодилатації на 31,7%. Рівень сечової кислоти після курсу антигіпертензивної терапії знизився на 4,7%. У цій групі виявлене достовірне зниження САТд на 4,5%, ДАТд на 7,3%, САТн на 5,7%, ДАТн на 15,2% ($p < 0,05$). Використання комбінації антигіпертензивної терапії та внутрішньовенної лазерної терапії призвело до зниження рівня швидкості пульсової хвилі на 21,9%, індексу

Tei на 29,3% та зростання ендотеліязалежної вазодилатації на 97,7%, рівня сечової кислоти на 19,2%. У групі пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію та внутрішньовенну лазерну терапію виявлене статистично достовірне зниження САТд на 13,9%, ДАТд на 15,5%, САТн на 16,9%, ДАТн на 17,7% ($p < 0,05$).

Встановлено прямий негативний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем сечової кислоти та ендотеліязалежної вазодилатації $r = -0,62$ ($p < 0,001$) та прямий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем сечової кислоти та швидкістю пульсової хвилі $r = +0,68$. Виявлено прямі позитивні кореляційні зв'язки помірної сили між рівнем сечової кислоти та САТд $r = +0,48$

Таблиця 2

Динаміка показників у гіпертензивних пацієнтів після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	1А група			1Б група		
	До лікування	Після лікування	$\Delta, \%$	До лікування	Після лікування	$\Delta, \%$
ШПХ, м/с	11,5 ± 0,8	10,6 ± 0,7*	-7,8	11,8 ± 0,8	10,4 ± 0,9*	-12,2
ЕЗВД, %	9,4 ± 1,1	9,8 ± 0,9 [#]	4,2	9,2 ± 1,1	11,0 ± 1,2*	19,1
Індекс Tei	0,42 ± 0,4	0,40 ± 0,4 [#]	-4,8	0,43 ± 0,2	0,39 ± 0,2*	-9,5
САТд, мм рт.ст.	150 ± 6	138 ± 5*	-8,0	152 ± 7 [†]	134 ± 5*	-11,8
ДАТд, мм рт.ст.	96 ± 6	88 ± 4*	-8,3	94 ± 5 [†]	84 ± 4*	-10,6
САТн, мм рт.ст.	122 ± 6	120 ± 7 [#]	-1,6	121 ± 5 [†]	110 ± 5*	-9,1
ДАТн, мм рт.ст.	82 ± 6	72 ± 5*	-12,2	80 ± 5 [†]	68 ± 4*	-15,0
СК, мкмоль/л	348 ± 22	342 ± 28 [#]	-1,7	346 ± 21	326 ± 21*	-5,7

Примітка. * — достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); [#] — достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування ($p > 0,05$); $\Delta\%$ — різниця між показниками до та після лікування.

ШПХ — швидкість пульсової хвилі; ЕЗВД — ендотеліязалежна вазодилатація; САТд — денний систолічний артеріальний тиск; ДАТд — денний діастолічний артеріальний тиск; САТн — нічний систолічний артеріальний тиск; ДАТн — нічний діастолічний артеріальний тиск; СК — сечова кислота.

Таблиця 3

Динаміка показників у гіпертензивних пацієнтів з гіперурикемією після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	2А група			2Б група		
	До лікування	Після лікування	$\Delta, \%$	До лікування	Після лікування	$\Delta, \%$
ШПХ, м/с	13,0 ± 0,9	11,9 ± 0,7*	-8,5	13,2 ± 0,8	10,3 ± 0,6*	-21,9
ЕЗВД, %	8,5 ± 0,9	11,2 ± 1,4*	31,7	8,7 ± 0,9	17,2 ± 1,5*	97,7
Індекс Tei	0,57 ± 0,4	0,51 ± 0,5 [#]	-10,3	0,58 ± 0,4	0,41 ± 0,3*	-29,3
САТд, мм рт.ст.	153 ± 5	146 ± 6*	-4,5	151 ± 6 [†]	130 ± 4*	-13,9
ДАТд, мм рт.ст.	95 ± 5	88 ± 4*	-7,3	97 ± 6 [†]	82 ± 5*	-15,5
САТн, мм рт.ст.	140 ± 4	132 ± 5*	-5,7	142 ± 4 [†]	118 ± 3*	-16,9
ДАТн, мм рт.ст.	92 ± 2	78 ± 4*	-15,2	90 ± 3 [†]	74 ± 3*	-17,7
СК, мкмоль/л	510 ± 24	486 ± 19	-4,7	506 ± 26	409 ± 17	-19,2

Примітка. * — достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); [#] — достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування ($p > 0,05$); $\Delta\%$ — різниця між показниками до та після лікування.

ШПХ — швидкість пульсової хвилі; ЕЗВД — ендотеліязалежна вазодилатація; САТд — денний систолічний артеріальний тиск; ДАТд — денний діастолічний артеріальний тиск; САТн — нічний систолічний артеріальний тиск; ДАТн — нічний діастолічний артеріальний тиск; СК — сечова кислота.

($p < 0,001$), між рівнем сечової кислоти та індексом Te_1 $r = +0,47$ ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування антигіпертензивної терапії з внутрішньовенною лазерною терапією дозволяє знизити швидкість пульсової хвилі на 13,4%, індекс Te_1 на 19% та підвищити ендотеліальну вазодилатацію на 66%, що свідчить про ефективність внутрішньовенної лазерної терапії як методу корекції жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції та систоло-діастолічної функції міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперурикемією.

Обговорення

Отримані кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти та показниками ендотеліальної вазодилатації, швидкістю пульсової хвилі, індексу Te_1 у пацієнтів з АГ свідчать про вагомий вплив гіперурикемії на її перебіг. Ступінчата регресія, отримана в останніх дослідженнях, показує, що швидкість пульсової хвилі можна прогнозувати за рівнем сечової кислоти [6]. Gu J et al. окремо вивчали вплив рівнів сечової кислоти на перебіг та частоту виникнення серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів з АГ [7]. Було виявлено незалежну роль гіперурикемії як предиктора інцидентності серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду у пацієнтів з АГ поєднаною з гіпертрофією лівого шлуночка та діастолічною дисфункцією. Натомість, отримані нами дані щодо прямої кореляції між рівнем сечової кислоти та індексом Te_1 демонструють здатність гіперурикемії знижувати систоло-діастолічну функцію міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з АГ до початку розвитку діастолічної дисфункції та гіпертрофії лівого шлуночка, тобто на I стадії захворювання. Оскільки в результаті дослідження виявлений прямий негативний зв'язок середньої сили між рівнем сечової кислоти та ендотеліальною вазодилатацією, можна говорити про негативний вплив гіперурикемії на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з АГ. Останні дослідження також підтверджують, що пацієнти з гіперурикемією мають підвищений ризик розвитку АГ, а низький базовий рівень ендотеліальної вазодилатації у пацієнтів з гіперурикемією без АГ пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АГ [4].

Щодо механізмів, які пояснюють отримані ефекти застосування внутрішньовенної лазерної терапії, то сучасні дослідження описують реалізацію біологічних ефектів лазерного випромінювання через вивільнення оксиду азоту (NO). Функції гемоглобіну включають не тільки доставку кисню до тканини, а і механізм доставки NO в ділянку гіпоксії для вазодилатації. Для цього у молекулі гемоглобіну міститься депо нітриту, яке використовується в умовах гіпоксії [8]. Відновлення нітриту до NO за допомогою деоксигенованого гемоглобі-

ну з двовалентним залізом добре вивчене. Таким чином, гемоглобін виступає у ролі нітроредуктази, яка приймає участь у гіпоксичній вазодилатації. У 2019 році у спільному дослідженні провідних наукових центрів США був виявлений ефект біоактивації гемоглобіну еритроцитів світловим випромінюванням з довжиною хвилі 660 нм з наступним вивільненням NO [9].

У пацієнтів з гіпертензією без підвищення рівня сечової кислоти після проведення антигіпертензивної терапії відбулося зниження лише швидкості пульсової хвилі. При застосуванні антигіпертензивної терапії та внутрішньовенної лазерної терапії знизилися не лише швидкість пульсової хвилі, але й індекс Te_1 із синхронним збільшенням ендотеліальної вазодилатації. Слід зазначити, що у пацієнтів з гіперурикемією та АГ, які отримували антигіпертензивну терапію, також відбувалося статистично достовірне зниження швидкості пульсової хвилі та ендотеліальної вазодилатації, але не індексу Te_1 . Це вказує на вплив ренін-ангіотензинової системи на регуляцію жорсткості судин та ендотеліальну дисфункцію, але не на систоло-діастолічну здатність лівого шлуночка у короткостроковий період. Натомість включення внутрішньовенної лазерної терапії до базисної антигіпертензивної терапії призвело до зниження індексу Te_1 на 29,3%, що може свідчити про провідну роль вивільненого NO у регуляції систоло-діастолічної функції лівого шлуночка.

Комбінація фізіотерапевтичного та фармакологічного лікування збільшила ендотеліальної вазодилатацію плечової артерії та зменшила швидкість пульсової хвилі по аорті у пацієнтів з АГ та гіперурикемією. Вказаний факт також може свідчити про стимулювання лазерним випромінюванням у червоному спектрі вивільнення оксиду азоту з депо. Оцінюючи динаміку лікування в залежності від наявності гіперурикемії, слід зазначити, що остання на момент включення в дослідження асоціювалася зі збільшенням швидкості пульсової хвилі, індексу Te_1 та збільшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Наявність гіперурикемії також впливає на результативність лікування. Так, у пацієнтів з коморбідністю АГ та гіперурикемії застосування внутрішньовенної лазерної терапії показує більше процентне зниження швидкості пульсової хвилі, індексу Te_1 та збільшення ендотеліальної вазодилатації у порівнянні із пацієнтами з АГ та нормоурикемією. Це вказує на те, що клінічні ефекти внутрішньовенної лазерної терапії реалізуються не лише через виділення оксиду азоту, а і через зниження рівня сечової кислоти. Зниження рівня сечової кислоти після проведення внутрішньовенної лазерної терапії можна пояснити впливом виділеного оксиду азоту на ксантиноксидазу. В умовах гіпоксії ксантиноксидоредуктаза перетво-

рюється на ксантиноксидазу з нітроредуктазною властивістю [10].

Таким чином, підвищення рівня сечової кислоти може бути результатом активності ксантиноксидази, а її зниження після внутрішньовенної лазерної терапії пояснюється додатковим постачанням оксиду азоту внаслідок його фотолізу з еритроциту, зменшенням нітроредуктазної активності ксантиноксидази та наступним зменшенням рівня сечової кислоти.

Висновки

1. Встановлена наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнем сечової кислоти та швидкістю пульсової хвилі, Tei та обернений прямий зв'язок між рівнем сечової кислоти та ендотеліязалежної вазодилатації та, як результат, наявність підвищення жорсткості артеріальної стінки, посилення проявів ендотеліальної дисфункції та зниження систоло-діастолічної дисфункції у пацієнтів з коморбідністю АГ та гіперурикемії.

2. Застосування комбінації внутрішньовенної лазерної та стандартної антигіпертензивної терапії дозволяє суттєво знизити жорсткість артеріальної стінки, зменшити вираженість ендотеліальної дисфункції та систоло-діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка, як у пацієнтів з АГ, так і у пацієнтів з коморбідністю АГ та гіперурикемії.

Список літератури

- Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220163/>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380928>
- Tomiyama H, Shiina K, Vlachopoulos C, Iwasaki Y, Matsumoto C, Kimura K et al. Vlachopoulos, et al. Involvement of Arterial Stiffness and Inflammation in Hyperuricemia-Related Development of Hypertension. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):739-745. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11390
- Han, C., Xian, Z., Zou Y et al. Flow-mediated dilation can be used to predict incident hypertension in patients with hyperuricemia. *Archives of Medical Science* 2019 Mar;15(2):343-349. doi: 10.5114/aoms.2018.73856. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vlachopoulos%2C+et+al.+Involvement+of+Arterial+Stiffness+and+Inflammation+in+Hyperuricemia-Related+Development+of+Hypertension>
- Tham EB, Silverman NH. Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulse Doppler methods. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004 December Volume 17 Issue 12 Pages 1259-1265. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Measurement+of+the+Tei+index%3A+a+comparison+of+M-mode+and+pulse+Doppler+methods>
- Ramirez, AJ, Christen, AI, Sanchez RA. Serum uric acid elevation is associated to arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Curr. Hypertens Rev*. 2018;14(2):154-160. doi: 10.2174/1573402114666180413143312. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\).+Serum+Uric+Acid+Elevation+Is+Associated+To+Arterial+Stiffness+In+Hypertensive+Patients+With+Metabolic+Disturbances](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=).+Serum+Uric+Acid+Elevation+Is+Associated+To+Arterial+Stiffness+In+Hypertensive+Patients+With+Metabolic+Disturbances)
- Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens*. 2018; 20:560-567. <https://doi.org/10.1111/jch.13210>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serum+uric+acid+is+associated+with+incidence+of+heart+failure+with+preserved+ejection+fraction+and+cardiovascular+events+in+patients+with+arterial+hypertension>
- Helms CC, Liu X, Kim-Shapiro DB. Recent insights into nitrite signaling processes in blood. *Biol Chem*. 2017;398(3):319-329. doi:10.1515/hsz-2016-0263 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611767>
- Wajih N, Basu S, Ucer KB, et al. Erythrocytic bioactivation of nitrite and its potentiation by far-red light. *Redox Biol*.; 20:442-450. doi:10.1016/j.redox. 2018.11.001
- Wajih N, Basu S, Ucer K.B, Rigal F, Shakya A, Rahbar E. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Basis of Disease*, Volume 1842, Issue 9, 2014, Pages 1502-1517, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erythrocytic+bioactivation+of+nitrite+and+its+potentiation+by+far-red+light>

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ РАН (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ю.В. Иванова

*д-р мед. наук, проф.
кафедра хирургии № 1
Харьковский национальный
медицинский университет
пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина
тел.: +38 (067) 475-74-20
e-mail: yu.ivanova@ukr.net
ORCID 0000-0001-8773-6827*

И.А. Криворучко

*д-р. мед. наук, проф., заведующий кафедрой
кафедра хирургии № 2
Харьковский национальный медицинский
университет
пр. Независимости, 13, г. Харьков, 61022, Украина
тел.: +38 (057) 405-02-45
e-mail: dr.ivanova23@gmail.com
ORCID 0000-0002-5525-701X*

Абу Шабан ода Салех

*аспирант
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
ул. Амосова, 51, г. Харьков, 61176, Украина
тел.: +38 (067) 475-74-20
e-mail: yu.ivanova@ukr.net
ORCID 0000-0002-4875-4181*

С.Н. Граматюк

*канд. мед. наук, директор
Институт клеточной биореабилитации
ул. Обоянская, 38а, г. Харьков, 61035, Украина
тел.: +38 (099) 154-91-44
e-mail: Gramatyuk@ukr.net
ORCID 0000-0003-4238-7031*

Е.В. Мушенко

*канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отделение хирургии печени
и желчевыводящих путей
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии
им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»
въезд Балакирева, 1, г. Харьков, 61018, Украина
тел.: +38 (057) 341-49-50
e-mail: dr.mushenko@gmail.com
ORCID 0000-0003-0244-3289*

Введение. Широкое применение антибиотиков, оказывающих мутагенное действие на микрофлору, обуславливает изменение этиологической структуры гнойной инфекции, а также биологических свойств микробной клетки с появлением антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Следствием этого явилось снижение эффективности антибактериальной терапии, традиционно назначаемого местного лечения ран, а также растущая аллергия населения. Одним из перспективных методов борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов является антимикробная фотодинамическая терапия.

Цель. Экспериментальное исследование посвящено изучению результатов лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса с использованием модифицированной фотодинамической терапии в зависимости от видовой принадлежности возбудителя.

Материалы и методы. Исследование проведено на 18 белых крысах-самцах линии Вистар, разделенных на три группы в зависимости от вида санации гнойных ран (по 6 животных в каждой серии). В контрольной группе лечение раны выполняли путем санации хлоргексидином, во второй опытной группе проводили сеансы фотодинамической терапии, в третьей опытной группе — фотосенсибилизатор модифицировали хитозаном. В динамике изучали микробную обсемененность ран, летальность животных, выполняли также гистологические и морфометрические исследования.

Результаты. В отношении грамотрицательных палочек использование в качестве фотосенсибилизатора «Фотолон» привело к существенному снижению бактериальной контаминации: в посевах число проросших колоний было меньше 10 бактерий/мл, что позволяет говорить об избирательности этого вида фотохимического воздействия в отношении грамотрицательной флоры.

Выводы. Модифицированная ФДТ оказалась эффективной в отношении грамотрицательных палочек (высеваемость уменьшилась с $3,70 \pm 0,05 \times 10^4$ (lg КОЕ/мл = 4,5682), до $2,90 \pm 0,05 \times 10^4$ (lg КОЕ/мл = 4,4623) и в отношении грамположительных возбудителей: число КОЕ/мл после второго сеанса было $< 1,0 \pm 0,05$ (lg КОЕ/мл = 1). Гистологическое и морфометрическое исследования показали преимущества модифицированной ФДТ по сравнению с традиционной обработкой гнойных ран.

Ключевые слова: гнойные раны, фотодинамическая терапия, хитозан, эксперимент.

MODIFIED PHOTODYNAMIC THERAPY OF PURULENT WOUNDS (EXPERIMENTAL STUDY)

**Yu.V. Ivanova^{1,2,3}, S.N. Gramatiuk², I.A. Kryvoruchko¹,
E.V. Mushenko³, Abu Shaban Oda Salekh⁴**

¹*Kharkiv National Medical University
4, Nauky Av., Kharkiv, 61022, Ukraine*

²*Institute of Cell Biorehabilitation*

38a, Oboyanskaya Str., Kharkiv, 61035, Ukraine

³*SI "Zaycev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine"*

1, Balakirjeva entrance, Kharkiv, 61103, Ukraine

⁴*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

51, Amosova Str., Kharkiv, 61176, Ukraine

E-mail: yu.ivanova@ukr.net

Introduction. The widespread use of antibiotics that have a mutagenic effect on the microflora causes a change in the etiological structure of purulent infection, as well as the biological properties of the microbial cell with the appearance of antibiotic-resistant strains of microorganisms. The consequence of this was a decrease in the effectiveness of antibiotic therapy, traditionally prescribed local treatment of wounds and amid growing allergization of the population. One of the promising methods of combating the antibiotic resistance of microorganisms is antimicrobial photodynamic therapy.

Purpose. An experimental study is devoted to studying the results of the treatment of purulent wounds in the first phase of the wound process using modified photodynamic therapy depending on the species of the pathogen.

Materials and methods. The study was conducted on 18 white Wistar male rats, divided into three groups depending on the type of sanation of purulent wounds (6 animals in each series). In the control group, wound treatment was performed by reorganization with chlorhexidine, in the second experimental group, photodynamic therapy sessions were performed, in the third experimental group, the photosensitizer was modified with chitosan. In dynamics, we studied the microbial contamination of wounds, the lethality of animals, and also performed histological and morphometric studies.

Results. With regard to gram-negative rods, the use of «Photolon» as a photosensitizer led to a significant reduction in bacterial contamination: in the crops, the number of germinated colonies was less than 10 bacteria/ml, which suggests the selectivity of this type of photochemical effect with respect to gram-negative flora.

Conclusions. Modified PDT was effective against gram-negative bacilli (plating decreased from $3.70 \pm 0.05 \times 10^4$ (log CFU/ml = 4.5682) to $2.90 \pm 0.05 \times 10^4$ (log CFU/ml = 4.4623) and with respect to gram-positive pathogens: the number of CFU/ml after the second session was $< 1.0 \pm 0.05$ (log CFU/ml = 1). Histological and morphometric studies showed the advantages of modified PDT compared to traditional treatment of purulent wounds.

Key words: purulent wounds, photodynamic therapy, chitosan, experiment.

МОДИФІКОВАНА ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ГНІЙНИХ РАН (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Ю.В. Іванова^{1,2,3}, С.М. Граматюк², І.А. Криворучко¹,
Є.В. Мушенко³, Абу Шабан Ода Салех⁴**

¹*Харківський національний медичний університет
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна*

²*Інститут клітинної біореабілітації*

вул. Обоянська, 38а, м. Харків, 61035, Україна

³*ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України»*

в'їзд Балакірева, 1, м. Харків, 61018, Україна

⁴*Харківська медична академія післядипломної освіти*

вул. Амосова, 51, м. Харків, 61176, Україна

E-mail: yu.ivanova@ukr.net

Вступ. Широке застосування антибіотиків, що чинять мутагенну дію на мікрофлору, обумовлює зміну етіологічної структури гнійної інфекції, а також біологічних властивостей мікробної клітини з появою антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Наслідком цього стало зниження ефективності антибактеріальної терапії, традиційного місцевого лікування ран, а також зростаюча алергізація населення. Одним з перспективних методів боротьби з антибіотикорезистентністю мікроорганізмів є антимікробна фотодинамічна терапія.

Мета. Експеримент був присвячений вивченню результатів лікування гнійних ран у I фазі ранового процесу з використанням модифікованої фотодинамічної терапії в залежності від видової приналежності збудника.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 18 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких було розподілено на три групи в залежності від способу санації гнійних ран (по 6 тварин в кожній серії). В контрольній групі лікування ран виконували шляхом санації хлоргексидином, в другій дослідній проводили сеанси фотодинамічної терапії, в третій дослідній групі — фотосенсибілізатор модифікували хітозаном. Вивчали мікробну забрудненість ран, летальність тварин, виконували також гістологічні і морфометричні дослідження.

Результати. По відношенню до грамнегативних паличок використання в якості фотосенсибілізатора «Фотолон» привело до суттєвого зниження бактеріальної контамінації: кількість колоній була менше, ніж 10 бактерій/мл, що дозволяє припустити вибірковість цього виду фотохімічного впливу у відношенні грамнегативної флори.

Висновки. Модифікована ФДТ виявилась ефективною по відношенню до грамнегативних паличок (кількість зменшилась з $3,70 \pm 0,05 \times 10^4$ (lg КОЕ/мл = 4,5682), до $2,90 \pm 0,05 \times 10^4$ (lg КОЕ/мл = 4,4623) та у відношенні до грампозитивних збудників: число КОЕ/мл після другого сеансу було $< 1,0 \pm 0,05$ (lg КОЕ/мл = 1). Гістологічне та морфометричне дослідження показали переваги модифікованої ФДТ у порівнянні з традиційною із традиційною обробкою гнійних ран.

Ключові слова: гнійні рани, фотодинамічна терапія, хітозан, експеримент.

Введение

Введение. Лечение гнойных ран является наиболее древней, но не потерявшей до настоящего времени актуальности, проблемой хирургических клиник [1,2]. Широкое применение антибиотиков, оказывающих мутагенное действие на микрофлору, обуславливает изменение этиологической структуры гнойной инфекции, а также биологических свойств микробной клетки с появлением антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [2-4]. Следствием этого явилось снижение эффективности антибактериальной терапии и традиционно назначаемого местного лечения ран на фоне растущей аллергизации населения, а также иммунобиологической резистентности макроорганизма [5]. Указанные факторы определяют ухудшение результатов лечения больных хирургического профиля за счет возрастания сроков лечения и количества неблагоприятных исходов. Быстрая приспособляемость бактерий, отсутствие принципиально новых классов антибиотиков, трудности в разработке новых медикаментозных методов предотвращения антибиотикорезистентности требуют поиска и внедрения иных методов борьбы с антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, в т. ч. физических. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ), в основе которой лежит светоиндуцированная химиотерапия, которая подразумевает обязательное наличие трех факторов: двух экзогенных (фотосенсибилизатора (ФС)) и света), а также одного эндогенного — кислорода [6,7].

В последние десятилетия хитин и хитозан интенсивно применяют в медицине, ветеринарии, косметологии, сельском хозяйстве, пищевой промышленности, биотехнологии. Хитозан обладает хорошей биосовместимостью с тканями живых организмов, биодegradуемостью, неиммуногенными и выраженными сорбционными свойствами и практически нетоксичен [8]. Хитин и его производные применяют при лечении таких тяжелых

воспалительных заболеваний органов брюшной полости, как разлитой гнойный перитонит и деструктивная форма острого панкреатита [9]. На основе хитина и хитозана разработаны детоксицирующие сорбенты: в гранулярной и гелевой форме они обеспечивают высокую химическую и биологическую активность полимера, достаточную проницаемость и высокую гидрофильность. Хитозан обладает бактериостатическими свойствами, агглютинирует микроорганизмы [10], стимулирует функциональную активность макрофагов, индуцирует секрецию арахидоновой кислоты посредством активации фосфолипазы А2, а также увеличивает выделение медиаторов иммунного ответа, в частности, интерлейкина 1, стимулирующего пролиферацию Т-хелперов, а также активность гранулоцитов, преимущественно нейтрофилов. Фагоцитируемые частицы хитина и хитозана усиливают образование активных форм кислорода в альвеолярных макрофагах [11].

Предварительные результаты апробации разработанных раневых покрытий на основе коллаген-хитозанового соединения показали, что данная композиция способна полностью восстанавливать плоскостные дефекты, стимулирует регенерацию тканей [12]. Выявлена антисептическая активность хитозана по отношению к наиболее часто встречающимся возбудителям гнойных осложнений [13]. И хотя по силе антимикробного действия он уступает антибиотикам, при контакте с микробной флорой в жидкой среде сохраняет бактериостатическую активность в течение 2–2,5 суток. Показано, что губки на хитозан-коллагеновой полимерной основе обладают бактериостатической активностью по отношению *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* [14]. Работами исследователей показано, что продукты глубокого гидролиза хитозана (олигомеры) и высокомолекулярные фракции (350 кДа) не биоцидны к патогенной флоре, либо слабо биоцидны [15], однако, фракции с низкой молекулярной массой (ММ) 16–20 кДа являются сильными биоцидами

широкого спектра действия, что было подтверждено при использовании крабового и пчелиного низкомолекулярного хитозана с ММ от 4 кДа до 27 кДа. Кроме того, *S. albicans* чувствительна ко всем крабовым хитозанам с ММ 5 кДа, 6 кДа, 12 кДа, 27 кДа и к пчелиному хитозану с ММ 15 кДа, 7 кДа, что позволяет рекомендовать их при кандидозной инфекции [16]. Таким образом, применение хитозана в лечении гнойных ран представляется перспективным и нуждается в дальнейшей разработке.

Цель исследования — уточнение показаний и модификация методики фотодинамической терапии гнойных ран в эксперименте с целью повышения бактерицидного эффекта фотосенсибилизатора и ускорения процессов регенерации.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 18 белых крысах-самцах линии Вистар массой 220–300 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с Европейской конвенцией (Страсбург, 1986 г.) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (2000 г.), Директивой Совета Европейского Содружества от 24.11.86 г. и распоряжением МОЗ Украины №32 от 22.02.88 г.

В качестве экспериментальной модели использована модель полнослойной плоскостной раны (Л.И.Слущкий, 1969, А.В.Shekhteret al., 2005), которую наносили в условиях общего обезболивания (кетамин из расчета 12,5 мг/100 г. массы тела животного внутримышечно). У всех исследуемых животных моделированы раны стандартного размера (площадью $\approx 300 \text{ мм}^2$).

В эксперименте изучали антибактериальную эффективность модифицированного комплекса «Фотолон» для ФДТ в отношении патогенной флоры различной групповой принадлежности. Для инфицирования ран использовали взвесь суточной ассоциированной микробной культуры, содержащую 10^6 микробных тел в 1 мл жидкой культуры. В ассоциации в равновесном соотношении содержались патогенные возбудители различной групповой принадлежности: грамположительные бактерии — *Staphylococcus aureus* S7 (клинический штамм); грамотрицательные палочки — *Escherichia coli* ATCC 8739 (музейный штамм); *Pseudomonas aeruginosa* (музейный штамм, в 1 мл взвеси — 10^8 КОЕ). В зависимости от вида обра-

ботки, используемой для лечения ран, выполнено три серии экспериментов по 6 животных в каждой (табл. 1).

Через сутки после моделирования инфицированной раны в группах II и III начинали сеансы фотодинамической терапии (ФДТ).

В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали Фотолон (Photolon, Fotolon) («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). В качестве модификатора фотосенсибилизатора использовался хитозан — природный полисахарид, продукт частичного дезацетилирования хитина. В экспериментальном исследовании хитозан использовали в виде пленок, содержащих хитозан и гидроксипатит (4:1) (г. Сумы).

Методика ФДТ. В условиях общего обезболивания с поверхности удаляли экссудат, после чего на раневую поверхность наносили раствор ФС в количестве 1,5 мл (у животных II группы), у крыс III группы после нанесения ФС рану укрывали пленкой с хитозаном. После аппликации ФС раневую поверхность накрывали салфеткой и животных помещали в темный бокс. Через 15 мин начинали фотообработку ран после снятия пленки.

Сеансы ФДТ ран проводили с использованием в качестве источника излучения фотонные матрицы А.М.Коробова с длиной волны излучения 661 нм и выходной мощностью 0,12 Вт, плотностью мощности 1 Вт/см² и плотностью энергии 30 Дж/см². На 4-е сутки после моделирования раневого дефекта и его инфицирования (следующие сутки после последнего сеанса ФДТ) животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопентал-натрия и выполняли забор материала для гистологического исследования.

В динамике оценивали общее состояние животных, макроскопические характеристики ран и летальность.

Микробиологическое исследование проводили в дни сеансов ФДТ (на 1-е и 3-и сутки после моделирования инфицированной раны). Перед проведением облучения из каждой раны были взяты мазки с целью определения исходной микробной обсемененности. Изучали количественный и качественный состав микрофлоры по методике E.D. Rotheram. Количественно бактериальную обсемененность (с учетом разведений и объема высеваемого смыва) оценивали числом колониеобразующих единиц в 1,0 мл смыва (КОЕ/мл). Статистическую обработку параметрических данных

Таблица 1

Группы экспериментальных животных

№ группы	Вид воздействия
I (контрольная) (n=6)	Обработка ран раствором хлоргексидина
II (n=6)	Водный раствор «Фотолон» + ФД-активация
III (n=6)	Комплекс «Фотолон» + хитозан + ФД-активация

проводили с помощью парного критерия Стьюдента к логарифмированным значениям КОЕ/мл. Колонии разных морфологических типов исследовали с помощью световой микроскопии мазков, окрашенных по Граму. Определение микробной обсемененности производилось дважды на каждом этапе исследования: до начала лечения, после проведения первого сеанса ФДТ, перед проведением второго и по окончании второго сеанса.

Полученные микропрепараты изучали с использованием светового микроскопа Olympus BX51 (Olympus, Япония).

Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ SPSS for Windows 13.0.

Результаты и обсуждение

Через сутки после моделирования инфицированных ран общее состояние всех животных можно было оценить как среднетяжелое: крысы вялые, малоподвижные, у части из них отмечались сукровичные выделения из носа.

Раны у всех животных имели признаки нагноения: на раневой поверхности отмечалось скопление жидкого фибринозно-геморрагического экссудата, у части животных экссудат отсутствовал. Дно раны по всей поверхности было выполнено тонким слоем фибрина, утолщающегося у ее краев. Подлежащие ткани были отечны и имели синюшный оттенок. Перифокальная реакция была выражена

умеренно: кожные края незначительно отечны, плотная инфильтрация не наблюдалась, гиперемия незначительна.

В первые сутки эксперимента в двух опытных группах (II–III) был проведен 1-й сеанс ФДТ, а в группе I раны обработаны раствором хлоргексидина. Во всех группах у каждого животного брали мазки раневого отделяемого для микробиологического исследования. Обращало на себя внимание, что в процессе фотоактивации у некоторых животных в мягких тканях на дне ран появлялись очаги петехиальных кровоизлияний, в большей степени выраженное у крыс II группы (в 3 наблюдениях). В эти сроки умерло одно животное этой группы. У животных III группы подобное явление наблюдалось у одной крысы (единичные мелкоочечные петехии).

На следующие сутки после первого сеанса ФДТ (2-е сутки после моделирования) у животных группы I (контрольной) отмечалось ухудшение общего состояния (крыса вяла, адинамична, отказывается от корма), пала одна крыса.

На 3-и сутки общее состояние животных II и III групп можно было оценивать как удовлетворительное: они стали более активными, принимали пищу. Лишь у 1 крысы II группы сохранялись выделения из носа. В I (контрольной) группе общее состояние животных оставалось среднетяжелым. Пала еще одна крыса, у которой отмечались проявления диареи.

Таблица 2

Бактериальная обсемененность ран в процессе местного лечения

Срок исследования	Группы животных	Сроки	Стафилококки		Грамотрицательные палочки	
			КОЕ/мл ($M \pm m$)	Ig КОЕ/мл	КОЕ/мл $\times 10^6$ ($M \pm m$)	Ig КОЕ/мл
Через 24 часа после моделирования	I	До обработки	$3,10 \pm 0,05 \times 10^6$	6,4913	$5,00 \pm 0,05 \times 10^6$	6,6989
		После обработки	$3,00 \pm 0,05 \times 10^6$	6,4771	$4,20 \pm 0,05 \times 10^4$	4,6232
	II	До обработки	$3,10 \pm 0,05 \times 10^6$	6,4913	$5,00 \pm 0,05 \times 10^6$	6,6989
		После обработки	$2,40 \pm 0,05 \times 10^3$	3,3802	$<1,0 \pm 0,05 \times 10$	1
	III	До обработки	$3,00 \pm 0,05 \times 10^6$	6,5185	$2,80 \pm 0,05 \times 10^6$	6,4471
		После обработки	$4,3 \pm 0,05 \times 10^4$	4,6384	$3,20 \pm 0,05 \times 10^4$	4,5051
Через 72 часа после моделирования	I	До обработки	$5,00 \pm 0,05 \times 10^3$	3,6989	$3,9 \pm 0,05 \times 10^3$	3,544
		После обработки	$3,00 \pm 0,05 \times 10^3$	3,4771	$3,7 \pm 0,05 \times 10^3$	3,5682
	II	До обработки	$3,60 \pm 0,05 \times 10^3$	4,5563	$3,50 \pm 0,05 \times 10^3$	3,544
		После обработки	$4,2 \pm 0,05 \times 10^3$	3,6232	$<1,0 \pm 0,05 \times 10$	1
	III	До обработки	$3,30 \pm 0,05 \times 10^4$	4,5185	$3,70 \pm 0,05 \times 10^4$	4,5682
		После обработки	$<1,0 \pm 0,05 \times 10$	1	$2,90 \pm 0,05 \times 10^4$	4,4623

В эти сроки стали заметными и местные различия в состоянии ран. У животных II и III групп уменьшилась экссудация. Среди животных III группы лишь у 3 крыс на поверхности раны жидкий мутноватый серозный экссудат присутствовал в небольшом количестве (около 0,5 мл), а дно ран было выполнено слоем фибрина, более толстого и рыхлого по краям раны. У большинства крыс отечность кожных краев ран заметно уменьшалась, гиперемия исчезла. В I (контрольной) группе во всех ранах еще присутствовал экссудат в достаточном количестве (более 0,5 мл), при этом у 2 животных он имел явно гнойный характер: был мутный слизеобразный, с неприятным запахом; у 3 остальных экссудат был более жидкий, фибринозно-геморрагический. Отечность кожи вокруг ран несколько увеличилась.

В эти сроки во II и III группах был проведен 2-й сеанс ФДТ, в контрольной группе раны также обрабатывались раствором хлоргексидина.

На 4-е сутки после индукции патологического процесса и 2 сеансов ФДТ общее состояние животных II и III групп заметно улучшилось. В этот срок животные были выведены из эксперимента.

Следует отметить факт достаточно высокого уровня летальности (16,7%) во II группе крыс, что по-видимому, обусловлено сочетанием токсического влияния инфекции с фотоцитотоксической активностью «Фотолона». В III группе выжили все животные, что может свидетельствовать о снижении фототоксичности ФС за счет его комбинации с хитозаном.

При изучении микробной обсемененности ран до начала лечения в каждой экспериментальной группе было установлено, что концентрация *St. aureus* в среднем составила $(3,25 \pm 0,05) \times 10^6$ КОЕ, а *E. coli* и *Ps. aeruginosa* — $(4,20 \pm 0,05) \times 10^6$ КОЕ.

Количественные показатели микробной обсемененности ран представлены в табл. 2.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют, что через 24 часа после моделирования перед 1-м сеансом ФДТ начальная контаминация ран во всех группах животных была одинаковой и составила для кокковой флоры: $(3,00 \pm 0,05) \times 10^6$ – $(3,80 \pm 0,05) \times 10^6$ и для грамотрицательных палочек $(2,80 \pm 0,05) \times 10^6$ – $(5,00 \pm 0,05) \times 10^6$ КОЕ/мл.

В контрольной группе первичная обработка ран раствором хлоргексидина привела к снижению числа грамотрицательных палочек до $(4,20 \pm 0,05) \times 10^4$ КОЕ/мл, но существенно не повлияла на присутствие стафилококков. Повторная обработка ран хлоргексидином также не привела к снижению уровня контаминации как кокковой, так и грамотрицательной флоры по сравнению с исходным (до начала 2-й обработки) уровнем. Следует отметить уровень летальности в этой группе — 33,3% (умерли 2 крысы).

Во II группе после 1-го сеанса ФДТ обсемененность стафилококками снизилась в 1,5 раза. В отно-

шении грамотрицательных палочек использование в качестве фотосенсибилизатора «Фотолона» привело к существенному снижению бактериальной контаминации: в посевах число проросших колоний было меньше 10 бактерий/мл. Те же данные получены и после 2-го сеанса ФДТ с «Фотолоном», что позволяет говорить об избирательности этого вида фотохимического воздействия в отношении грамотрицательной флоры.

В ходе проведенного эксперимента нами была обнаружена избирательная антимикробная активность комбинации «Фотолон»–хитозан (III группа) в отношении грамположительных бактерий. При сравнении уровня общей обсемененности ран с помощью парного критерия Стьюдента к логарифмированным значениям КОЕ/мл (\lg КОЕ/мл) было получено достоверное снижение бактериальной обсемененности ран в группе III: после 2-го сеанса ФДТ кокковая флора с поверхности ран практически не высевалась: число КОЕ/мл было $< 1,0 \pm 0,05$ (\lg КОЕ/мл = 1). Высеваемость грамотрицательных палочек уменьшилась в 1,7 раза: до обработки число КОЕ/мл до обработки составляло $3,70 \pm 0,05 \times 10^4$ (\lg КОЕ/мл = 4,5682), после обработки — $2,90 \pm 0,05 \times 10^4$ (\lg КОЕ/мл = 4,4623) соответственно. Возможно, обнаруженная эффективность комбинации «Фотолон»–хитозан обусловлена повышенной фотогенерацией синглетного кислорода при иммобилизации комплексов фотосенсибилизатора на хитозане.

При гистологическом исследовании препаратов, полученных у крыс контрольной группы, установлено, что дно раны было выстлано фибринозно-лейкоцитарным слоем, содержащим нейтрофилы и лимфоциты, а также включения некротического детрита. У части животных слой экссудата был сравнительно толстым с многочисленными крупными колониями микроорганизмов, под которыми обнаруживалась грануляционная ткань незрелого характера.

У животных II группы раневая поверхность была покрыта фибринозно-лейкоцитарным слоем, под которым визуализировался слой геморрагического экссудата с большим количеством эритроцитов. Еще глубже располагалась незрелая грануляционная ткань, состоящая из новообразованных капилляров и беспорядочно расположенных фибробластов. В ней в большом количестве содержались нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги, а также скопления эритроцитов (рис. 1).

Отмечалась также выраженная воспалительная инфильтрация с большим количеством распадающихся нейтрофилов и частичным некрозом мышечных волокон.

В препаратах, полученных у крыс III группы во всех наблюдениях на раневой поверхности был виден относительно широкий фибринозно-лейкоцитарный слой, состоящий из рыхлого фибрина,

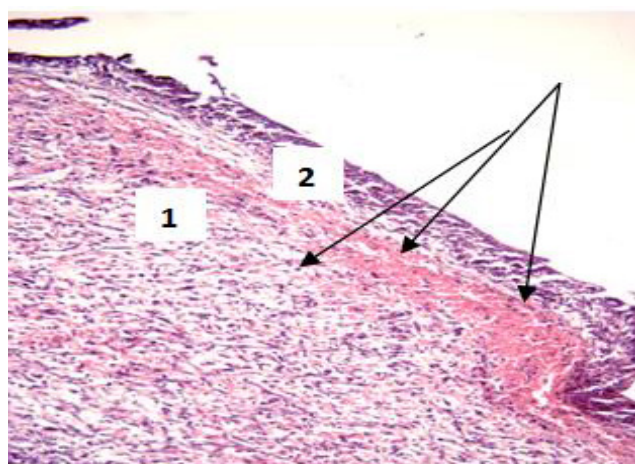


Рис. 1. Группа II. Незрелая грануляционная ткань (1), покрытая фибринозно-лейкоцитарным слоем (2). Между ними – скопления эритроцитов; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

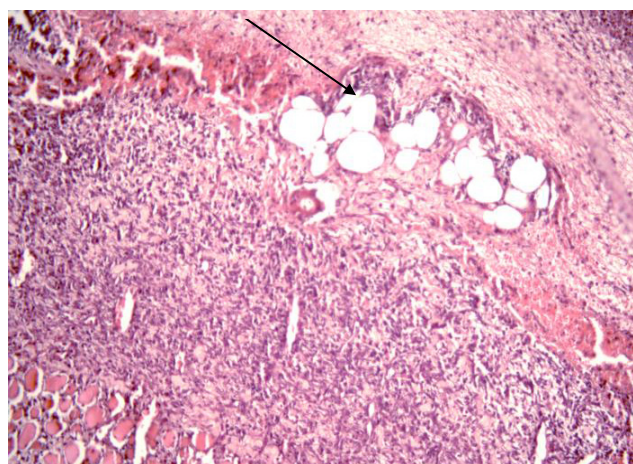


Рис. 2. Группа III. Часть фибринозно-лейкоцитарного слоя, под ним – островок жировой ткани и широкий слой относительно зрелой грануляционной ткани; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

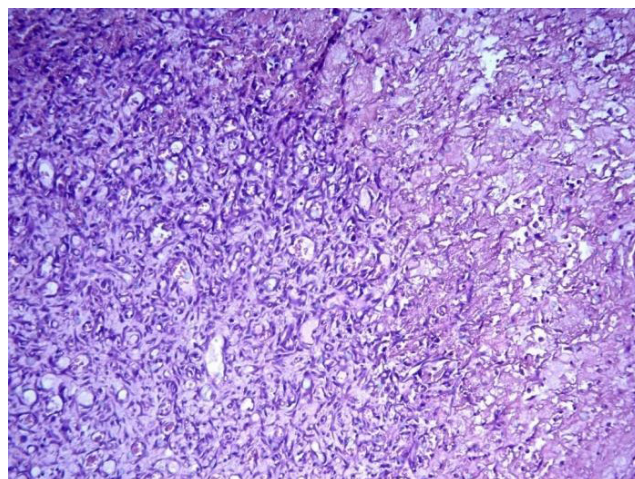


Рис. 3. Группа III. Выраженный рост грануляционной ткани с пролиферацией фибробластов и усиленным неоангиогенезом; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

нейтрофилов (частично разрушенных) и лимфоцитов, но в отличие от вышеописанных групп, слой фибринозно-лейкоцитарного экссудата не имел геморрагического характера.

Располагающийся ниже слой грануляционной ткани занимал всю раневую поверхность и был шире, чем во всех остальных группах. Сама грануляционная ткань отличалась зрелостью, в ней преобладали фибробласты, хотя оставалась еще лимфо-макрофагальная инфильтрация с очень небольшой примесью нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2). Часть капилляров приобретала вертикальную ориентацию (рис. 3).

Морфометрическое исследование показало, что на фоне лечения ран раствором хлоргексидина, толщина слоя грануляционной ткани была наименьшей ($79,5 \pm 44,4$ мкм). При этом во всех остальных группах толщина грануляционной ткани была статистически значимо больше, чем в группе I. В группе III слой грануляционной ткани был статистически значимо толще, чем во всех остальных группах.

Таким образом, отличительной особенностью III группы наблюдений является отсутствие геморрагических проявлений, наименьшая выраженность воспалительных изменений, в том числе – микроциркуляторных нарушений. Степень регенерации (созревание грануляционной ткани) также выражена сильнее, чем в I и II группах.

Используемая для моделирования гнойных ран комбинация патогенов оказалась высоковирулентной. При этом в развитии патологического инфекционного процесса доминировало общетоксическое действие, а местные проявления были выражены слабее. Лишь в 2 случаях у животных контрольной группы к 3-м суткам наблюдений раны имели признаки типичного гнойного воспаления: наличие фибринозно-гнойного экссудата с неприятным запахом, раневого детрита, перифокального отека. Сеансы ФДТ способствовали улучшению как общего состояния, так и местного процесса у животных групп II и III. Следует отметить, что у животных групп II экссудат имел выраженный геморрагический характер. В группе III геморрагический компонент был выражен весьма незначительно либо отсутствовал.

Летальность в группе II составила 16,6%, в III группе – 0.

В ходе проведенного эксперимента нами была обнаружена избирательная антимикробная активность комбинации «Фотолон»-хитозан в отношении грамположительных бактерий, а водного раствора ФС «Фотолон» – в отношении грамотрицательных бактерий.

Гистологическое изучение биоптатов тканей ран проводилось на 4-е сутки после моделирования гнойных ран, поскольку в этот срок I (воспалительная) фаза раневого процесса переходит во

II (пролиферативную) фазу. Именно в эти сроки определяется дальнейший темп заживления, заканчивающегося полной эпителизацией ран [6].

В проведенном исследовании гистологическое изучение показало, что при обработке инфицированных ран раствором хлоргексидина в тканях дна раны, представленных жировой, мышечной тканями и островками начинающейся развиваться грануляционной ткани, преобладали воспалительная инфильтрация, отек и микроциркуляторные нарушения. В слое фибринозно-лейкоцитарного экссудата обнаруживались колонии кокковой микрофлоры. Наряду с данными макроскопической клинической картины и результатами микробиологических исследований это свидетельствует о недостаточности антибактериального воздействия данной обработки, пролонгации I фазы раневого процесса и торможении дальнейшего течения репаративно-регенераторных процессов.

В группе II грануляционная ткань занимала уже большее пространство, в ней более выражены неоангиогенез и пролиферация фибробластов, однако ткань имела незрелый характер. Воспалительные изменения в ней, а также в подлежащей жировой и мышечной тканях выражены еще достаточно сильно. Следует подчеркнуть также геморрагический характер экссудата и наличие диапедезных кровоизлияний в тканях. Подобные явления, связанные с увеличением проницаемости сосудов под влиянием «Фотолон», соответствуют литературным данным [7, 8].

В группе III, где в качестве фотосенсибилизатора использована комбинация «Фотолон»–хитозан, гистологическое изучение в совокупности с данными микробиологических исследований подтвердило и объективизировало результаты клинических наблюдений о наиболее благоприятном течении раневого процесса. Наряду с отсутствием геморрагических проявлений наблюдалась наибольшая степень снижения воспалительной реакции с одновременным усилением регенераторно-репаративных признаков (рост и созревание грануляционной ткани, неоангиогенез и коллагеногенез). Это нашло подтверждение и при анализе такого важного морфологического показателя, как толщина слоя грануляционной ткани при ее морфометрии.

Выводы

По нашему мнению, хитозан в комплексе с «Фотолоном» в условиях фотоактивации усиливает антибактериальный, противовоспалительный и регенераторный эффекты. Тем самым открывается возможность перспективного использования этого комплекса для антибактериальной ФДТ как нового метода лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей.

Литература

1. Блатун ЛА. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011;4:51–9.
2. Колсанов АВ и др. Оценка эффективности применения раневых покрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей. Морфологические ведомости. 2011;2(33):146.
3. Кузина МИ, Костюченка БМ. Раны и раневая инфекции. Москва: Книга по требованию; 2012. 592 с.
4. Лигоненко АВ и др. Прогнозирование течения заживления гнойных ран. Хирургия. 2011;2(38):60-4.
5. Davies CE, Wilson MJ, Harding KG, et al. Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: Chronic wounds reevaluated. Wound Repairation and Regeneration 2011;9:332-40.
6. Странадко ЕФ. Опыт фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами хлороинового ряда. Лазерная медицина. 2016;19(1):75-81.
7. Шилягина НЮ, Плеханов ВИ, Шкунов ИВ, Шилягин ПА и др. Светодиодный излучатель для исследования in vitro световой активности препаратов для фотодинамической терапии. Современные технологии в медицине. 2014;2:15-24.
8. Dai T, Gupta A, Huang YY, Sherwood ME, Murray CK, et al. Blue light eliminates community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in infected mouse skin abrasion. Photomedicine and Laser Surgery. 2013;2:531–8.

References

1. Blatun LA. [Local drug treatment of wounds]. Surgery. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery.Journal named after Pirogov]. 2011;4:51–9. (in Russian)
2. Kolsanov AV, et al. [Evaluation of the effectiveness of wound dressings in the treatment of wounds and wound infections of the skin and soft tissues]. Morfologicheskie vedomosti [Morphological statements]. 2011;2(33):146. (in Russian)
3. Kuzina MI, Kostyuchenka BM. Rany i ranevaya infekcii [Wounds and wound infections]. Moscow: Kniga po trebovaniyu Publ.; 2012. 592 p. (in Russian)
4. Ligonenko AV, et al. [Prediction of the course of healing of purulent wounds]. Hirurgiya [Surgery]. 2011;2(38):60-4. (in Russian)
5. Davies CE, Wilson MJ, Harding KG, et al. Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: Chronic wounds reevaluated. Wound Repairation and Regeneration 2011;9:332-40.
6. Stranadko EF. [Experience in photodynamic therapy with chlorin photosensitizers]. Lazernaya medicina [Laser medicine]. 2016;19(1):75-81. (in Russian)
7. Shilyagina NYu, Plekhanov VI, Shkunov IV, Shilyagin PA, et al. [LED emitter for in vitro studies of the light activity of drugs for photodynamic therapy]. Sovremennye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]. 2014;2:15-24. (in Russian)
8. Dai T, Gupta A, Huang YY, Sherwood ME, Murray CK, et al. Blue light eliminates community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in infected mouse skin abrasion. Photomedicine and Laser Surgery. 2013;2:531–8.

АЛГОРИТМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ У КОМОРБІДНОСТІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ДЕМОДЕКОЗОМ

А.С. Радько

аспірант

кафедра сімейної медицини

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (050) 307-70-69

e-mail: radkoalevtina@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7673-9595

Ю.В. Мелеховець

канд. мед. наук, асистент

кафедра хірургії та онкології

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (0542) 799-79-99

e-mail: ls709@ukr.net

ORCID 0000-0002-3219-9021

О.К. Мелеховець

канд. мед. наук, доцент

кафедра сімейної медицини

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (0542) 799-79-99

e-mail: ls709@ukr.net

ORCID 0000-0001-9031-7009

Т.О. Харченко

аспірант

кафедра сімейної медицини

Сумський державний університет МОН України

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

тел.: +38 (050) 307-70-69

e-mail: radkoalevtina@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7690-2954

Вступ. Одним з поширених хронічних дерматозів, що мають безпосередній вплив на якість життя пацієнтів, є вугрова хвороба (акне). Виникнення психоемоційних порушень обумовлене розташуванням елементів на відкритих ділянках тіла. Враховуючи високу розповсюдженість вугрової хвороби у період пубертату (до 85 % підлітків мають епізоди вугрового висипу різного ступеню тяжкості), виникає необхідність пошуку нових алгоритмів лікування вугрової хвороби для запобігання прогресування соціальної дезадаптації та депресивних станів.

Матеріали та методи. У дослідження включено 140 пацієнтів, які були розподілені на 3 групи в залежності від наявності коморбідної патології та методів лікування: 1 група — пацієнти з вугровою хворобою, яким було проведено стандартне лікування протягом 60 днів, 2 група — пацієнти з ВХ у коморбідності з демодекозом, 3 група — пацієнти з ВХ у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, яким додатково було проведено курс лазеротерапії. Ефективність лікування оцінювали з використанням шкали GAGS та опитувальника DLQI на 14, 28 та 60 день терапії.

Результати. Оцінка результатів на 60 добу демонструє зниження проявів запалення на 50% у 2 та 3 групах, а у групі стандартної терапії — на 29 %. Покращення якості життя пацієнтів 2 та 3 групи відбулось на 70 %, в той час як у 1 групі цей показник складав 35 %. Були встановлені наступні кореляційні зв'язки: між тяжкістю проявів ВХ та наявністю коморбідної патології ($r = +0,91$), між тяжкістю ВХ та оцінкою якості життя ($r = +0,71$), між наявністю коморбідності ВХ з демодекозом та ФПГБС та впливом на якість життя ($r = +0,69$).

Висновки. Оптимізація алгоритму лікування пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи досягається застосуванням комбінованого лікування з використанням лазерної терапії, що значно окращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: вугрова хвороба, акне, демодекоз, функціональні порушення гепатобіліарної системи, лазерне випромінювання, фотодинамічна терапія, фізіотерапія.

COMBINE THERAPY OF PATIENTS WITH ACNE VULGARIS COMORBIDITY WITH FUNCTIONAL DISORDER OF HEPATOBILIARY SYSTEM AND DEMODECOSIS

A.S. Radko, O.K. Melekhovets, T.O. Kharchenko, Yu.V. Melekhovets

Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine

2, Rymsky-Korsakov Str., Sumy, 40007, Ukraine

E-mail: radkoalevtina@gmail.com

Introduction. One of the common chronic dermatoses that have a direct impact on the quality of life of patients is acne. The occurrence of psycho-emotional disorders due to the location of elements in the open areas of the body. Given the high prevalence of acne in puberty (up to 85 % of adolescents have episodes of acne of

varying severity), there is a need to find new algorithms for acne treatment to prevent the progression of social maladaptation and depressive states.

Materials and methods. The study included 140 patients who were divided into 3 groups depending on the presence of comorbid pathology and treatment methods: group 1 – patients with acne who were underwent standard treatment for 60 days, group 2 – patients with acne in comorbidity with demodecosis, group 3 – patients with acne in comorbidity with demodecosis and functional disorders of the digestive system, who were additionally treated with a laser therapy. Treatment efficacy was evaluated using the GAGS scale and the DLQI questionnaire on days 14, 28 and 60 of therapy.

Results. Evaluation of the results on day 60 shows a decrease in the manifestations of inflammation by 50 % in groups 2 and 3, and by 29 % in the standard therapy group. Improving of the quality of life in groups 2 and 3 was by 70 %, while in the group 1 – by 35 %. The following correlations were established: $r = +0.9$ – between the severity of VC manifestations and the presence of comorbid pathology, $r = +0.71$ – between the severity of VC and the assessment of quality of life, $r = +0.69$ – between the presence of acne comorbidity with demodecosis and FDGBS and the effect on quality of life ($p < 0.005$).

Conclusions. Optimization of the treatment algorithm for acne patients in comorbidity with demodecosis and functional disorders of the hepatobiliary system is achieved by the use of combined treatment using laser therapy, which significantly improves the quality of life of patients.

Key words: acne vulgaris, demodecosis, functional disorders of hepatobiliary system, laser irradiation, photodynamic therapy, physiotherapy.

АЛГОРИТМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ В КОМОРБИДНОСТИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ДЕМОДЕКОЗОМ

А.С. Радько, О.К. Мелеховец, Ю.В. Мелеховец, Харченко Т.А.

*Сумской государственной университет МОН Украины
ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, 40007, Украина*

E-mail: radkoalevtina@gmail.com

Введение. Одним из распространенных хронических дерматозов, имеющих непосредственное влияние на качество жизни пациентов, является угревая болезнь (акне). Возникновение психоэмоциональных нарушений обусловлено расположением элементов на открытых участках тела. Учитывая высокую распространенность угревой болезни в период пубертата (до 85 % подростков имеют эпизоды угревой сыпи различной степени тяжести), возникает необходимость поиска новых алгоритмов лечения угревой болезни для предотвращения прогрессирования социальной дезадаптации и депрессивных состояний.

Материалы и методы. В исследование включены 140 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия коморбидной патологии и методов лечения: 1 группа – пациенты с угревой болезнью (УБ), которым было проведено стандартное лечение в течение 60 дней, 2 группа – пациенты с УБ в коморбидности с демодекозом, 3 группа – пациенты с УБ в коморбидности с демодекозом и функциональными нарушениями гепатобилиарной системы (ФНГБС), которым дополнительно был проведен курс лазеротерапии. Эффективность лечения оценивали с использованием шкалы GAGS и опросника DLQI на 14, 28 и 60 день терапии.

Результаты. Оценивание результатов на 60 сутки демонстрирует снижение проявлений воспаления на 50% во 2 и 3 группах, а в группе стандартной терапии – на 29%. Улучшение качества жизни пациентов 2 и 3 группы составило 70%, в то время как в 1 группе этот показатель составлял 35%. Были установлены следующие корреляционные связи: между тяжестью проявлений УБ и наличием коморбидной патологии ($r = +0,91$), между тяжестью УБ и оценке качества жизни ($r = +0,71$), между наличием коморбидности УБ с демодекозом и ФНГБС и влиянием на качество жизни ($r = +0,69$).

Выводы. Оптимизация алгоритма лечения пациентов с угревой болезнью в коморбидности с демодекозом и функциональными нарушениями гепатобилиарной системы достигается применением комбинированного лечения с использованием лазерной терапии, что значительно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: угревая болезнь, акне, демодекоз, функциональные нарушения гепатобилиарной системы, лазерное излучение, фотодинамическая терапия, физиотерапия.

Актуальність

Останніми роками на тлі погіршення працездатності та соціальної адаптації хворих у суспільстві, дослідниками та лікарями все більше уваги приділяється якості життя пацієнтів. Одним

з поширених хронічних дерматозів, що мають безпосередній вплив на якість життя пацієнтів, є вугрова хвороба (акне). Виникнення психо-емоційних порушень обумовлене розташуванням елементів на відкритих ділянках тіла. Враховуючи

високу розповсюдженість вугрової хвороби у період пубертату (до 85 % підлітків мають епізоди вугрового висипу різного ступеню тяжкості) [1], виникає необхідність пошуку нових алгоритмів лікування вугрової хвороби для запобігання прогресування соціальної дезадаптації та депресивних станів. Вугрова хвороба (ВХ) являє собою захворювання пілосебацейного апарату, що має рецидивуючий перебіг та мультифакторіальну природу. Поширена теорія патогенетичного обґрунтування виникнення та розвитку вугрової хвороби включає в себе 4 основних ланки: підвищена продукція шкірного сала, виникнення гіперкератозу, порушення чутливості рецепторів до андрогенів, приєднання бактеріальної інфекції (*Propionibacteria acnes*). Супутні соматичні стани, включаючи розлади травлення, такі як функціональні порушення гепатобіліарної системи (ФПГБС), дерматологічні захворювання спричинені наявністю кліщів роду *Demodex*, посідають важливе місце в структурі обстеження та лікування пацієнтів.

Кліщі роду *Demodex* є постійними ектопаразитами людини, що живуть переважно в сально-волосяних фолікулах шкіри обличчя та голови [2,3]. Життєвий цикл кліща складає від 14 до 18 днів. Наявність на шкірі паразита потенціє запалення та резистентність до стандартного лікування. Доведено, що щільність ураження кліщами роду *Demodex* запаленої та подразненої шкіри вище, ніж здорової [4]. Для діагностики кліщового ураження існує декілька основних методів: зішкріб (є найбільш травматичним, за рахунок пошкодження цілісності шкіри), скотч-тести в різних модифікаціях та сканування електронним мікроскопом [5]. У 2014 році ураження кліщами роду *Demodex* було розподілено на 2 типи: первинний (коли кліщ є пусковим фактором виникнення запалення) та вторинний (поява кліща на фоні вже існуючого дерматозу) демодекоз (Д) [3].

Лікування ВХ проводиться згідно міжнародних протоколів та включає в себе використання топічних та системних антибактеріальних препаратів, ізотретиноїну у варіативних комбінаціях. Але в той же час закордонні дослідники демонструють позитивний досвід використання різноманітних лазерних технологій, як альтернативу для лікування вугрової хвороби і зменшення проявів запалення [6,7].

Мета дослідження: оптимізація алгоритму лікування пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, шляхом використання лазерної терапії.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 140 пацієнтів з встановленим діагнозом вугрова хвороба середнього ступеня тяжкості. Хворі були розподілені на 3 групи, співставні за віком та статтю: у 1 гру-

пу включено 40 пацієнтів з вугровою хворобою; у 2 групу (ВХ + Д) включено 50 пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом; у 3 групу (ВХ + Д + ФПГБС) — 50 пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи.

Ступінь тяжкості вугрової хвороби визначали за шкалою Global Acne Grading System (GAGS) згідно сумі отриманих балів: від 1 до 18 балів — легка форма вугрової хвороби; 19–30 — помірна, 31–38 — тяжка, більше 39 — дуже тяжка.

У відповідності до критеріїв Римського консенсусу III (2006 рік) в окрему групу виділяються функціональні порушення гепатобіліарної системи, що включають в себе порушення моторної функції жовчного міхура і сфінктера Одді без патологічних структурних змін. Фракція викиду (ФВ) жовчного міхура менше 40 % розглядається як предиктор виникнення запалення та утворення жовчних мікролітів на тлі застою жовчі [8].

Пацієнтам 3 групи на початку дослідження було проведено УЗД органів черевної порожнини на апараті SonoScape S6 Pro з використанням конвексного датчика C354 робочою частотою 3–5 МГц із застосуванням жовчогінного стимулятора. Після дотримання рекомендованого часового інтервалу на повтроній ультрасонограмі обчислювали залишковий об'єм жовчного міхура та за стандартними формулами вираховували фракцію викиду [9]. Критерієм включення до 3 групи вважали показник фракції викиду жовчного міхура менший за 40.

Для діагностики ураження шкіри кліщами роду *Demodex* проводили епітеліальний скотч-тест. Для виконання тесту використовували клейку стрічку розміром 2 × 2 см, яку накладали на попередньо оброблену 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату ділянку шкіри на 2–3 хвилини. Підрахунок особин кліщів проводили одразу після отримання матеріалу за допомогою світлового мікроскопу на 80 кратному збільшенні у 4 полях зору. Критеріями кліщової активності, для постановки діагнозу демодекоз, вважали більше 5 дорослих особин, імагіальних форм або німф на 1 см² [10].

Якість життя пацієнтів оцінювали згідно європейським протоколам з використанням опитувальника Дерматологічного індексу якості життя (DLQI) [11]. Показник DLQI розраховувався шляхом підсумовування балів кожного питання. Інтерпретація результатів опитувальника DLQI проводилась за шкалою: 0–1 — практично не впливає на життя пацієнта; 2–5 — невеликий вплив на життя пацієнта; 6–10 — помірний вплив на життя пацієнта; 11–20 — дуже великий вплив на життя пацієнта; 21–30 — надзвичайно великий вплив на життя пацієнта; максимум балів — 30, мінімум — 0 балів.

Алгоритм лікування вугрової хвороби складався з 2 етапів. На першому етапі дослідження пацієнтам усіх груп було проведено 14 денний курс

антибіотикотерапії препаратами тетрациклінового ряду (Доксициклін у дозі 200 мг/добу) у поєднанні з топічним застосуванням препаратом бензоїлпероксиду 2,5% згідно клінічним настановам Американської академії дерматології (Acne guidelines, AAD 2016) [12]. На другому етапі пацієнти 1 групи продовжили отримувати терапію за стандартними схемами, пацієнтам 2 та 3 групи стандартне лікування було доповнено курсом комбінованої фізіотерапії з використанням джерел лазерного випромінювання.

Для елімінації кліща роду *Demodex* проведено курс, що складався з 2 процедур з використанням Nd:YAG Fotona (Словенія) з дистантною обробкою всієї поверхні шкіри обличчя та шиї (за винятком параорбітальної зони). Параметри проведення процедури: λ — 1064 нм, діаметр — 6 мм, флюенс 35 Дж/см², довжина імпульсу 0,6 мс (рис. 1). Інтервал між процедурами — 4 діб. Оцінювання якості лазерного лікування демодекозу пацієнтам 2 та 3 групи було проведено через 21 день після першого сеансу з повторним проведенням епітеліального скотч-тесту.



Рис. 1. Методика проведення процедури на лазерній установці Nd:YAG Fotona 1064 нм

Для зменшення проявів запалення пацієнтам 2 та 3 групи проводили дистантну обробку запальних елементів (папули, пустули) на лазерній системі Nd:YAG Fotona за наступними параметрами: λ — 1064 нм, діаметр — 4–9 мм, флюенс 35 Дж/см², довжина імпульсу 0,6 мс. Інтервал між процедурами — 3 доби, кількість сеансів — 7.

Для корекції постзапальних (застійних) плям у пацієнтів 2 та 3 групи застосовували фотодинамічну терапію з використанням фотосенсибілізатору хлорінового ряду, який дистантно активував-

ся лазерним випромінюванням з параметрами: λ — 660 нм (лазерний апарат «Ліка-хірург М», Україна), кількість отриманої енергії на одну зону коливалась в межах 200–300 Дж, середня сумарна доза енергії за одну процедуру 500–700 Дж. Інтервал між процедурами 1 тиждень [13].

Пацієнтам 3 групи на початку дослідження було проведено УЗД органів черевної порожнини з застосуванням жовчогінного стимулятора. Після дотримання рекомендованого часового інтервалу на повтроній ультрасонограмі обчислювали залишковий об'єм жовчного міхура та за стандартними формулами вираховували фракцію викиду. Критерієм включення до 3 групи вважали показник фракції викиду жовчного міхура менший за 40.

Пацієнтам 3 групи для корекції функціональних порушень гепатобіліарної системи було проведено курс процедур внутрішньовенної лазерної терапії на апараті «Мустанг-2000» з використанням випромінюючої голівки (λ — 635 нм) у безперервному режимі, потужністю випромінювання 1,5 мВт на кінці стерильного світловоду, введеного в просвіт кубітальної вени. Режим проведення процедур — щоденно, курс — 10 процедур. Контрольне УЗ дослідження з визначенням ФВ на 28 день терапії.

Оцінювання результатів лікування проводилось на 14 та 28 день терапії. Контрольне оцінювання для визначення пролонгованого ефекту лікування через 60 діб від початку терапії включало в себе об'єктивне оцінювання клінічного статусу та якості життя.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Windows 10 — Office Professional Plus (ID договору: V0731528) із застосуванням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Кореляція Пірсона була використана для обчислення коефіцієнта кореляції. Т-критерій Стьюдента з двостороннім розподілом використовувався при статистичному тестуванні відмінностей у відносній залежності між наявністю коморбідної патології і тяжкістю проявів захворювання, та наявністю коморбідної патології із якістю життя пацієнтів.

Результати

На момент включення в дослідження клінічний статус за шкалою GAGS в 1 групі склав 24,3 бали, в 2 групі — 26,1 бал, в 3 групі — 28,2 бали (рис. 2, а).

Обчислення коефіцієнту кореляції між наявністю коморбідної патології та тяжкістю проявів ВХ встановило наявність сильного прямого зв'язку $r = +0,91$ ($p < 0,001$).

Через 14 днів проведення стандартної терапії оцінювання клінічного статусу демонструє покращення на 9,5% у пацієнтів 1 групи, тоді як у пацієнтів з коморбідною патологією покращення відбулося на 7,66% та 6,73% відповідно (табл. 1).



а)



б)



в)

Рис. 2. Пацієнт 3 групи, 23 роки (вугрова хвороба у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи): а) на момент включення в дослідження (GAGS – 27,9 балів); б) через 28 днів (GAGS – 16,3 бали); в) через 60 днів (GAGS – 12,1 бали)

Включення на 2 етапі топічної лазеротерапії Nd:YAG Fotona 1064 нм до алгоритму лікування у пацієнтів 2 та 3 групи для зменшення проявів запалення на 28 день демонструє значне покращення клінічного стану на 33% (рис. 2, б) у досліджуваних групах, у порівнянні з 25 % серед пацієнтів 1 групи.

Якість лікування демодекозу з використанням Nd:YAG Fotona 1064 нм визначали шляхом проведення повторного епітеліального скотч-тесту через 21 добу після першої процедури. Відсутність кліща роду *Demodex* визначили у 44 (88%) пацієнтів 2 групи, та у 41 (82%) пацієнта 3 групи.

При проведенні контрольного оцінювання клінічного статусу, через 60 днів після початку терапії, отримано наступні дані: після курсу комбінованої лазеротерапії (Nd:YAG Fotona 1064 нм, ФДТ та ВЛОК) покращення стану серед пацієнтів 2 і 3 груп склало 50 % (рис. 2, в) порівняно з вихідним рівнем, а серед пацієнтів 1 групи – 29,6 %.

Оцінка якості життя пацієнтів при первинному проведенні опитування (опитувальника DQLI) демонструє наступні результати: 1 група – 5,97; 2 група – 7,04; 3 група – 8,88, що свідчить про помірний вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів усіх досліджуваних груп. Серед пацієнтів 3 групи, яку складали пацієнти з ВХ у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, вплив на якість життя був на 2,91 (32,8%) бали вище ніж у пацієнтів 1 групи з ВХ без коморбідної патології.

Обчислення кореляційних зв'язків між тяжкістю вугрової хвороби та рівнем якості життя пацієнтів показало прямий зв'язок середньої сили $r = +0,71$ ($p < 0,005$).

Через 14 днів терапії за стандартними схемами оцінювання динаміки зниження впливу ВХ на якість життя розбіжності між результатами у всіх 3 групах не виявило.

Курс топічного лазерного лікування з використанням Nd:YAG Fotona 1064 нм сприяв покращенню якості життя пацієнтів 2 та 3 групи через 28 днів після початку терапії на 46,7% та 43,9% відповідно, серед пацієнтів 1 групи даний показник дорівнював – 27,9%.

Найбільш переконливі результати покращення якості життя пацієнтів 2 та 3 групи (Nd:YAG Fotona 1064 нм, ФДТ та ВЛОК) отримано через 60 днів (табл. 2): в 2 групі показник DLQI склав – 2,25(68%) бали, у 3 групі – 2,41(72,8%), в той час як в 1 групі – 7,46 (10,56%).

Обчислення кореляційних зв'язків між наявністю коморбідності вугрової хвороби з демодекозом та ФПГБС та впливом на якість життя пацієнтів демонструє наявність прямої залежності середнього ступеню сили $r = +0,69$ ($p < 0,005$).

Середній показник фракції викид жовчного міхура у пацієнтів 3 групи на момент включення складав 34 % ($\pm 4,6$), що підтверджує наявність гіпокінетичної дисфункції жовчного міхура.

Таблиця 1

Динаміка клінічного статусу пацієнтів досліджуваних груп при шкала

Досліджувані групи	Схема терапії	Клінічний статус, бали			
		на момент включення	14 день	28 день	60 день
Група 1 (ВХ) n=40	СТ	24,3	22,0	18,2	17,1
			Δ% 9,5	Δ%25,1	Δ%29,6
Група 2 (ВХ+Д) n=50	СТ+ЛТ+ФДТ	26,1	24,1	16,5	13,0
			Δ% 7,66	Δ% 36,8	Δ% 50,1
Група 3 (ВХ+Д+ФПГБС) n=50	СТ+ЛТ+ФДТ+ВЛТ	28,2	26,3	18,7	14,2
			Δ% 6,73	Δ% 33,7	Δ% 49,65

Примітка. СТ — стандартна терапія, лазерна терапія Nd YAG Fotona 1064 нм, фотодинамічна терапія, ВЛОК — внутрішньовенна лазерна терапія.

Таблиця 2

Динаміка якості життя пацієнтів досліджуваних груп

Досліджувані групи	Результати опитувальника DLQI, бали			
	На момент включення	14 день	28 день	60 день
Група 1 (ВХ) n=40	5,97	5,2	4,3	3,9
		Δ% 12,9	Δ% 27,9	Δ% 34,7
Група 2 (ВХ+Д) n=50	7,04	6,15	3,75	2,25
		Δ% 12,64	Δ% 46,7	Δ% 68
Група 3 (ВХ+Д+ФПГБС) n=50	8,88	7,46	4,98	2,41
		Δ% 10,56	Δ% 43,9	Δ% 72,8

Проведення курсу лікування ВЛТ призвело до нормалізації функціональних порушень гепатобіліарного тракту (гіпокінетичної дисфункції жовчного міхура) у пацієнтів 3 групи з підвищенням середнього показника фракції викиду жовчного міхура до 48 % (± 7,9) на 28 день терапії.

Обговорення

Стандарти лікування вугрової хвороби, що є фактично незмінними продовж 20 років, включають в себе комбіноване застосування системних та топічних препаратів: антибактеріальних, кислотомістких та похідних ретинолу. В ході дослідження встановлено, що при комбінованому алгоритмі лікування ВХ з використанням лазерної фізіотерапії показник динаміки регресу запальних елементів складав 30 % (28 день) та 50 % (60 день), в порівнянні з застосуванням лише стандартного лікування — 25 % (28 день) та 30 % (60 день). Такі результати пояснюються особливостями впливу лазерного випромінювання на поверхневі та середні шари дерми: розрідження шкірного сала, полегшення евакуації вмісту елементів, запуск процесів неокілагенезу, покращення регенерації тканин, швидке зникнення запальної еритеми [14-15]. Проведення курсу внутрішньовенної лазерної терапії для корекції функціональних порушень гепатобіліарної системи дозволило нормалізу-

вати фракцію викиду жовчного міхура і сприяло зменшенню вірогідності утворення застою жовчі та мікролітів з подальшим запаленням жовчного міхура, що спираючись на наявність прямого сильного (+ 0,69) кореляційного зв'язку між якістю життя пацієнтів та наявністю соматичної патології, дозволило у поєднанні з топічною лазерною фізіотерапією досягти покращення якості життя на 70 % порівняно з вихідним рівнем за 60 днів.

Висновок

Оптимізація алгоритму лікування пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи досягається застосуванням комбінованого лікування з використанням лазерної терапії, що значно окрашує якість життя пацієнтів.

Посилання

1. Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Feb 1;78(2):1-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
2. Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycinska J. Human Permanent Ectoparasites; Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article. *Iran J Parasitol*. 27 Feb 2017;12(1):12-21.

3. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: Revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1219–25. doi:10.1111/bjd.12850.
4. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):516–20.
5. Kubanov A, Gallyamova Y, Grevtseva A. Important aspects of Demodex diagnostics. *J Surg Dermatol.* 2016;1(1):43–51. <http://dx.doi.org/10.18282/jsd.v1.i1.42>.
6. Ruta Ganceviciene, Raimundas Meskauskas, Ausra Berzanskyte. Treatment of Acne Vulgaris with 1064 nm Nd:YAG Laser. *J. LA&HA.* 2015 June; Vol. 2015:1–5.
7. Pinto CD, Schafer F, Orellana JJ, González SR, Hasson A. Efficacy of red light alone and methyl-aminolaevulinate-photodynamic therapy for the treatment of mild and moderate facial acne. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2013;79(1):77–82.
8. Luo X, Li W, Bird N, Chin SB, Hill NA, Johnson AG. On the mechanical behavior of the human biliary system. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 7;13(9):1384–92. doi:10.3748/wjg.v13.i9.1384.
9. Radko A, Melekhovets O, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Epidemiology of acne vulgaris and its comorbidity with demodicosis and functional disorders of hepatobiliary. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS).* 2019;10(4):50–4. <https://doi.org/10.33887/rjpbcs/2019.10.4>.
10. Мелеховець ОК, Радько АС, Сміянов ВА, Харченко ТО, винахідники. Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки. Патент України № 111590. 2016 Лист 10.
11. Hazarika N, Rajaprabha RK. Assessment of Life Quality Index Among Patients with Acne Vulgaris in a Suburban Population. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):163–8. doi:10.4103/0019-5154.177758.
12. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–73.
13. Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Радько АС, Харченко ТО, винахідники. Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії. Патент України №126242. 2018 Січ 25.
14. Robin Sult. Treatment of Acne Vulgaris with Long-Pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser. *J Laser Health Acad.* 2014;2014(1):57–60
15. Ganceviciene R, Meskauskas R, Berzanskyte A. Treatment of Active Inflammatory Acne Vulgaris with 1064 nm Nd:YAG Laser *J LA&HA - J Laser Health Acad* 2015;2015(1):S09.
- ican Academy of Dermatology. 2018 Feb 1;78(2):1–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
2. Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycinska J. Human Permanent Ectoparasites; Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article. *Iran J Parasitol.* 27 Feb 2017;12(1):12–21.
3. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: Revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1219–25. doi:10.1111/bjd.12850.
4. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):516–20.
5. Kubanov A, Gallyamova Y, Grevtseva A. Important aspects of Demodex diagnostics. *J Surg Dermatol.* 2016;1(1):43–51. <http://dx.doi.org/10.18282/jsd.v1.i1.42>.
6. Ruta Ganceviciene, Raimundas Meskauskas, Ausra Berzanskyte. Treatment of Acne Vulgaris with 1064 nm Nd:YAG Laser. *J. LA&HA.* 2015 June; Vol. 2015:1–5.
7. Pinto CD, Schafer F, Orellana JJ, González SR, Hasson A. Efficacy of red light alone and methyl-aminolaevulinate-photodynamic therapy for the treatment of mild and moderate facial acne. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2013;79(1):77–82.
8. Luo X, Li W, Bird N, Chin SB, Hill NA, Johnson AG. On the mechanical behavior of the human biliary system. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 7;13(9):1384–92. doi:10.3748/wjg.v13.i9.1384.
9. Radko A, Melekhovets O, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Epidemiology of acne vulgaris and its comorbidity with demodicosis and functional disorders of hepatobiliary. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS).* 2019;10(4):50–4. <https://doi.org/10.33887/rjpbcs/2019.10.4>.
10. Melekhovec' OK, Rad'ko AS, Smiyanov VA, Harchenko TO, inventors. Sposib diagnostiki demodekozu z vikoristannyam klejkoj strichki [Method for the diagnosis of demodicosis using adhesive tape]. Patent of Ukraine № 111590. 2016 Nov 10. (in Ukrainian)
11. Hazarika N, Rajaprabha RK. Assessment of Life Quality Index Among Patients with Acne Vulgaris in a Suburban Population. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):163–8. doi:10.4103/0019-5154.177758.
12. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–73.
13. Melekhovec' OK, Melekhovec' YuV, Rad'ko AS, Harchenko TO, , inventors. Sposib likuvannya vugrovoi hvorobi z vikoristannyam fotodinamichnoi terapii [Method for the treatment of acne using photodynamic therapy]. Patent of Ukraine №126242. 2018 Jan 25. (in Ukrainian)
14. Robin Sult. Treatment of Acne Vulgaris with Long-Pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser. *J Laser Health Acad.* 2014;2014(1):57–60
15. Ganceviciene R, Meskauskas R, Berzanskyte A. Treatment of Active Inflammatory Acne Vulgaris with 1064 nm Nd:YAG Laser *J LA&HA - J Laser Health Acad* 2015;2015(1):S09.

References

1. Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the Amer-*

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Р.Н. Михайлусов

д-р мед. наук, доцент
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина
тел.: +38 (057) 711-80-19
e-mail: mihailusov1@ukr.net
ORCID 0000-0001-5869-7013

А.Н. Велигоцкий

д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой
кафедра эндоскопии и хирургии
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина
тел.: +38 (057) 725-09-22
e-mail: a.n.veligotsky@gmail.com
ORCID 0000-0002-6837-5429

Л.Ю. Свириденко

директор клиники «Лоридан плюс — центр
лазерных технологий»
канд. мед. наук, доцент
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина
тел.: +38 (057) 711-80-19
e-mail: loridan04@ukr.net
ORCID 0000-0002-6720-2737

В.В. Негодуйко

канд. мед. наук, полковник мед. службы
Военно-медицинский клинический Центр
Северного региона МО Украины
ул. Культуры, 5, г. Харьков, 61058, Украина
тел.: +38 (050) 452-32-73
e-mail: vol-ramzes13@ukr.net
ORCID 0000-0003-4540-5207

С.Н. Ромаев

д-р мед. наук, проф.
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина
тел.: +38 (057) 711-80-19
e-mail: loridan04@ukr.net
ORCID 0000-0003-1461-7661

Введение. Важным компонентом лечения огнестрельных ранений является антибактериальная терапия. К сожалению, из-за антибиотикорезистентности многих штаммов микроорганизмов сохраняется риск гнойно-инфекционных осложнений даже при длительной антибиотикотерапии. Для ускорения бактериальной деконтаминации ран в последние годы используют методы физического воздействия, в частности, фотодинамическую терапию (ФДТ). Огнестрельные раны имеют свои особенности, создающие определенные трудности для применения метода фотодинамической терапии.

Цель исследования — проанализировать результаты применения разработанного способа ФДТ в комплексном лечении огнестрельных ран мягких тканей.

Материалы и методы. Выполнялось сравнение основных показателей раневого процесса между ранеными основной группы, которым применялись ФДТ ($n = 52$) и группы сравнения ($n = 32$), которым применялось лечение с комплексными водорастворимыми мазями. Для повышения эффективности метода фотосенсибилизатор «Фотолон» вводили двумя путями: инъекционной инфильтрацией тканей вокруг раны и аппликацией непосредственно на раневую поверхность. Длина волны лазерного излучения 660 нм. Доза лазерной энергии составляла 20 Дж/см².

Результаты исследования. Результаты показали улучшение течения раневого процесса по всем параметрам, при применении ФДТ: срок регресса локального отека в основной группе ($3,7 \pm 0,4$) суток в группе сравнения ($6,2 \pm 0,5$) суток, срок очищения раны ($4,7 \pm 0,6$) суток и ($7,3 \pm 0,8$) суток, соответственно; сроки начала грануляций ($4,6 \pm 0,5$) суток и ($7,8 \pm 0,6$) суток. В начале лечения было выделено 45 патогенных штаммов у 38 (73,1%) раненых основной группы и 26 штаммов у 22 (68,7%) раненых группы сравнения. Через сутки после применения ФДТ патогенная раневая микрофлора была выделена у 5 (9,6%) раненых основной группы — 5 штаммов и 23 штамма у 19 (59,4%) раненых группы сравнения.

Выводы. Наблюдались эффекты ФДТ: быстрая инактивация патогенной раневой микрофлоры, уменьшение отека, болевого синдрома и стимуляция роста грануляций, что способствует раннему закрытию ран.

Ключевые слова: огнестрельные раны мягких тканей, патогенная раневая микрофлора, фотодинамическая терапия, антибактериальный эффект.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF GUNSHOT WOUNDS SOFT TISSUE**R.N. Mikhaylusov¹, V.V. Nehoduiko², A.N. Veligotsky¹,
S.N. Romaev¹, L.Yu. Svirydenko¹**¹*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
51, Amosova Str., Kharkiv, 61176, Ukraine*²*Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of Ukraine
5, Culture Str., Kharkiv, 61058, Ukraine
E-mail: mihailusov1@ukr.net*

Introduction. An important component of the treatment of gunshot wounds is antibiotic therapy. Unfortunately, due to the antibiotic resistance of many strains of microorganisms, there remains a risk of purulent-infectious complications even with prolonged antibiotic therapy. In recent years, methods of physical action, in particular, photodynamic therapy (PDT), have been used to accelerate bacterial decontamination of wounds. Gunshot wounds have their own characteristics that create certain difficulties for the application of the method of photodynamic therapy.

Purpose. Analyzes the results of the application of the developed PDT method in the complex treatment of gunshot wounds of soft tissues.

Materials and methods. A comparison was made of the main indicators of the wound healing process between the wounded of the main group who used PDT (n = 52) and the comparison group (n = 32) who used treatment with complex water-soluble ointments. To increase the effectiveness of the method, the «Photolon» photosensitizer was administered in two ways: by injection infiltration of tissues around the wound and by application directly to the wound surface. The wavelength of laser radiation is 660 nm. The dose of laser energy was 20 J/cm².

Results. The results of the study showed an improvement in the course of the wound process in all respects when using PDT: the period of regression of local edema in the main group on (3.7 ± 0.4) days in the comparison group (6.2 ± 0.5), the period of wound cleansing (4.7 ± 0.6) days (7.3 ± 0.8) days, respectively; the timing of the start of granulation (4.6 ± 0.5) days and (7.8 ± 0.6). At the beginning of treatment, 45 pathogenic strains were isolated in 38 (73.1 %) wounded main groups and 26 strains in 22 (68.7 %) wounded comparison groups. A day after the use of PDT, pathogenic wound microflora was isolated in 5 (9.6 %) wounded main groups — 5 strains and 23 strains in 19 (59.4 %) wounded comparison groups.

Conclusions. The effects of PDT were observed: rapid inactivation of pathogenic wound microflora, reduction of edema, pain syndrome and stimulation of granulation growth, which contributes to early closure of wounds.

Key words: gunshot wounds of soft tissues, pathogenic wound microflora, photodynamic therapy, anti-bacterial effect.

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН**Р.Н. Михайлусов¹, В.В. Негодуйко², О.М. Велігоцькій¹,
С.М. Ромаєв¹, Л.Ю. Свіріденко¹**¹*Харківська медична академія післядипломної освіти
вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна*²*Військово-медичний клінічний центр Північного регіону МО України
вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна
E-mail: mihailusov1@ukr.net*

Вступ. Важливим компонентом лікування вогнепальних поранень є антибактеріальна терапія. На жаль, через антибіотикорезистентність багатьох штамів мікроорганізмів зберігається ризик гнійно-інфекційних ускладнень навіть при тривалій антибіотикотерапії. Для прискорення бактеріальної деконтамінації ран в останні роки використовують методи фізичного впливу, зокрема, фотодинамічну терапію (ФДТ). Вогнепальні рани мають свої особливості, що створюють певні труднощі для застосування методу фотодинамічної терапії.

Мета дослідження — проаналізувати результати застосування розробленого способу ФДТ в комплексному лікуванні вогнепальних ран м'яких тканин.

Матеріали та методи. Виконувалося порівняння основних показників ранового процесу між пораненими основної групи, яким застосовувалася ФДТ (n = 52) і групи порівняння (n = 32), яким застосовувалося лікування з комплексними водорозчинними мазями. Для підвищення ефективності методу фотосенсибілізатор «Фотолон» вводили двома шляхами: ін'єкційної інфільтрацією тканин навколо рани і аплікацією безпосередньо на поверхню рани. Довжина хвилі лазерного випромінювання 660 нм. Доза лазерної енергії становила 20 Дж/см².

Результати дослідження. Результати показали поліпшення перебігу ранового процесу за всіма параметрами, при застосуванні ФДТ: термін регресу локального набряку в основній групі на $(3,7 \pm 0,4)$ добу в групі порівняння $(6,2 \pm 0,5)$, термін очищення рани $(4,7 \pm 0,6)$ доби $(7,3 \pm 0,8)$ доби відповідно; терміни початку грануляцій $(4,6 \pm 0,5)$ доби та $(7,8 \pm 0,6)$. На початку лікування було виділено 45 патогенних штамів у 38 (73,1%) поранених основної групи і 26 штамів у 22 (68,7%) поранених групи порівняння. Через добу після застосування ФДТ патогенна ранова мікрофлора була виділена у 5 (9,6%) поранених основної групи — 5 штамів і 23 штаму у 19 (59,4%) поранених групи порівняння.

Висновки. Спостерігалися ефекти ФДТ: швидка інактивація патогенної рановий мікрофлори, зменшення набряку, больового синдрому і стимуляція зростання грануляцій, що сприяє ранньому закриттю ран.

Ключові слова: вогнепальні рани м'яких тканин, патогенна ранева мікрофлора, фотодинамічна терапія, антибактеріальний ефект.

Введение

Лечение огнестрельных ран на протяжении пяти столетий остаётся важной медико-социальной проблемой. Основным методом лечения ран является хирургический, это проведение первичной, повторной и вторичной хирургических обработок, наряду с этим дополнительное применение физических, химических, биологических методов воздействия позволяет ускорить отдельные фазы раневого процесса.

Важным компонентом лечения огнестрельных ранений является антибактериальная терапия. Высокий риск микробного загрязнения при этих ранениях даёт основание для раннего, уже на поле боя, применения антибиотиков и противогрибковых препаратов, что позволяет минимизировать риск гнойно-инфекционных осложнений [1,2]. К сожалению такой риск сохраняется даже при длительной антибиотикотерапии с учётом антибиотикорезистентности многих штаммов микроорганизмов. Следует учитывать, что нерациональная антибактериальная терапия приводит к контаминации госпитальной флорой с высокой резистентностью к антибиотикам [3].

В последние годы, в связи с повышением резистентности микроорганизмов к антибиотикам, на замену системной антибактериальной терапии, развиваются альтернативные стратегии с акцентом на тщательную очистку раны (дебридмент) и использование местных антисептических и антибактериальных агентов [4]. Сообщается об эффективности применения для лаважа огнестрельных ран смеси «Декасан» и перекиси водорода (в пропорции 3 : 1), что позволило сократить сроки лечения в среднем на 3–4 суток, а продолжительность антибиотикотерапии с 10 до 7 дней [5].

Для ускорения бактериальной деконтаминации ран в последние годы используют методы физического воздействия, в частности, фотодинамическую терапию (ФДТ). Этот метод достаточно широко используют в онкологии, но в настоящее время растёт число публикаций о применении ФДТ для лечения ран различной этиологии. Основой технологии ФДТ является введение в организм специальных веществ-фотосенсибилизаторов, об-

ладающих свойством избирательного накопления в целевых клетках [6]. Последующее облучение этих клеток приводит к образованию радикалов и синглетного кислорода, которые обладают высокой окислительной активностью и вызывают гибель клеток-мишеней. Кроме этого, активные метаболиты кислорода вызывают микробиоцидность, повышение проницаемости сосудов, высвобождение и инактивацию ферментов, расщепление антипротеиназ, стимуляцию фагоцитоза, усиливают образование цитокинов, адгезивных молекул эндотелия и лейкоцитов [7,8].

Фотосенсибилизаторы обладают тропностью к отдельным структурам микробной клетки и поэтому они задерживаются в этих клетках и в поражённых клетках человека. Их облучение в последующем приводит к гибели микроорганизмов, что и обуславливает бактерицидный эффект ФДТ. Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам [7]. Она оказалась губительной даже для антибиотикорезистентных штаммов золотистого стафилококка, кишечной палочки [9,10] и даже мультирезистентной *Acinetobacter baumannii* [11]. Бактерицидный эффект ФДТ имеет локальный характер, он не оказывает системных негативных эффектов на нормальную микрофлору организма и лимитируется зоной лазерного облучения, в отличие от системного применения антибиотиков [12,13].

Однако, огнестрельные раны имеют свои особенности: наличие раневого канала неравномерного диаметра с возможными девиациями и дополнительными раневыми ходами, различные формы и неровные края входного и выходного отверстий при сквозных огнестрельных ранениях, наличие скрытых полостей и неровная раневая поверхность, что создаёт определённые трудности при обработке раны раствором фотосенсибилизатора и облучении ран. В связи с чем нами были предприняты меры адаптации методики ФДТ огнестрельных ран мягких тканей.

Цель исследования — проанализировать результаты применения разработанного способа фотодинамической терапии в комплексном лечении огнестрельных ран мягких тканей.

Материалы и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры эндоскопии и хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования — в хирургических клиниках Военно-медицинского клинического центра Северного региона Министерства обороны Украины (ВМКЦ СР). Основная группа — 52 раненых с огнестрельными ранениями мягких тканей, которым, дополнительно к хирургическим методам лечения применялась ФДТ и местное лечение комплексными водорастворимыми мазями. Группа сравнения — 32 раненых, которые получали такое же лечение, за исключением ФДТ. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, характеру и срокам огнестрельных ранений, объему поврежденных мягких тканей.

Учитывая особенности огнестрельных ран, способ нанесения ФС был усовершенствован. Для повышения эффективности фотосенсибилизатора его вводили двумя путями: инъекционной инфильтрацией тканей вокруг раны раствором фотосенсибилизатора и аппликацией непосредственно на раневую поверхность путем рыхлой тампонады раневого канала марлевым тампоном, пропитанным раствором фотосенсибилизатора [14]. В качестве ФС использовали раствор «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Республика Беларусь). В качестве источника лазерного излучения применяли аппарат лазерный терапевтический «Лика-терапевт М» (ЧМПП «Фотоника Плюс», г. Черкассы, Украина) (рис. 1) и устройство лазерное мобильное (рис. 2), которое разработано для применения при отсутствии электрической сети, в условиях мобильных госпиталей [15].

ФДТ выполняли следующим образом. С помощью инсулинового шприца 1,0 мл со сменной иглой 0,9 G, проводили инъекционное интратканевое обкалывание раствором фотосенсибилизатора «Фотолон» тех участков раны, где были недостаточно удалены некротические ткани, не определена граница здоровых и некротических тканей (рис. 3, А). Затем рану рыхло тампонируют марлевым тампоном с раствором фотосенсибилизатора. После экспозиции в течение 60 минут тампон удаляли и проводили облучение раны лазерным источником с длиной волны 660 нм. Доза лазерной энергии составляла 20 Дж/см² (рис. 3, Б). Затем накладывали повязку с антисептическим раствором — 0,02 % раствора хлоргексидина. При необходимости сеанс ФДТ повторяли через 24 часа и больше. Всего выполняли 1–2 сеанса ФДТ в первой и второй фазе раневого процесса.



Рис. 1. Лазерный терапевтический аппарат «Лика-терапевт М»

Локальный статус раневой поверхности оценивали визуально, выраженность болевого синдрома — по шкале ВАШ, и идентификацию выделенных штаммов проводили по результатам бактериального посева с учётом морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных колоний микроорганизмов. Проведение исследований одобрено локальной этической комиссией ВМКЦ СР. Количественные показатели, соответствовали нормальному распределению, для их сравнения был использован t-критерий (Стьюдента). Для сравнения качественных показателей использованы таблицы сопряженности с определением критерия χ^2 . Различия считали значимыми при вероятности нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$).



Рис. 2. Устройство лазерное мобильное для облучения глубоких раневых каналов и полостей

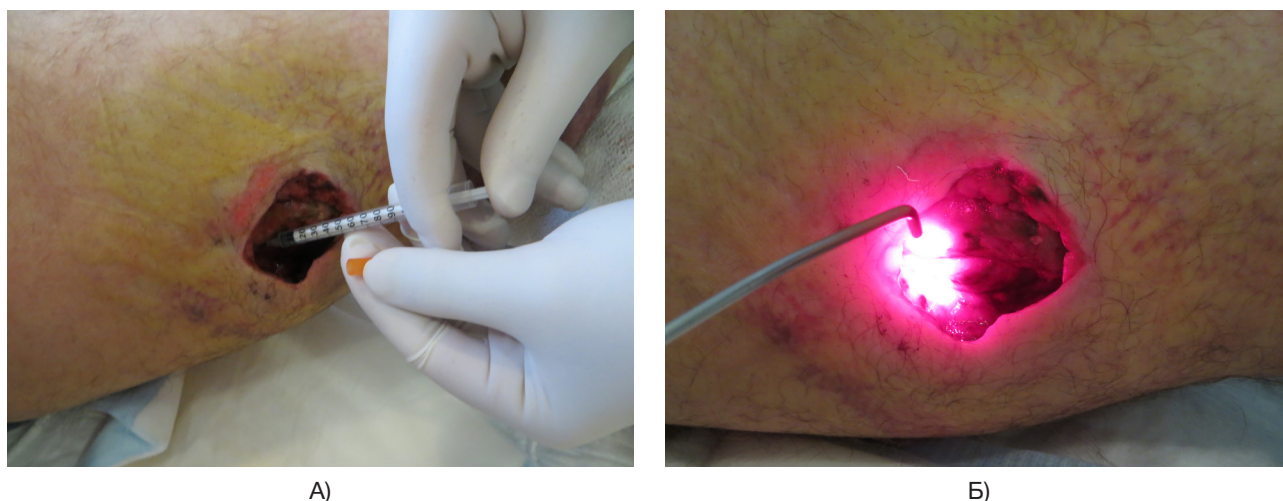


Рис. 3. Раненый С. Огнестрельное осколочное слепое ранение мягких тканей средней трети левого бедра, 3 сутки после ранения и выполнения первичной хирургической обработки раны: А) обработка раны фотосенсибилизатором; Б) облучение лазерным излучением с длиной волны 660 нм

Результаты и обсуждение

ФДТ была выполнена 52 раненым, которые составили основную группу. Уже после первой процедуры ФДТ у 46 (88,5%) раненых наблюдался отчетливый положительный эффект от применения ФД — выраженная очистка ран и редукция локального воспалительного процесса, в связи с чем было достаточно выполнения одной процедуры. У 6 (11,5%) раненых, в связи с недостаточной очисткой ран был выполнен повторный сеанс ФДТ на следующие сутки.

Для анализа эффективности применения ФДТ выполнялось сравнение основных показателей раневого процесса между похожими по объему, количеству и локализации ранами основной группы, которым применялись ФДТ ($n = 52$) и группы сравнения ($n = 32$), которым применялось лечение с комплексными водорастворимыми мазями, результаты анализа представлены в табл. 1

По всем показателям наблюдалось улучшение течения раневого процесса при применении ФДТ. Срок регресса локального отека у больных основной группы составил ($3,7 \pm 0,4$) суток, в группе

сравнения ($6,2 \pm 0,5$) суток. Срок очищения раны у больных основной группы ($4,7 \pm 0,6$) суток, в группе сравнения ($7,3 \pm 0,8$) суток. Сроки начала грануляций у больных основной группы ($4,6 \pm 0,5$) суток и в группе сравнения ($7,8 \pm 0,6$) суток. Количество перевязок у больных основной группы ($5,6 \pm 1,2$) и в группе сравнения ($17,2 \pm 3,1$). Срок регресса болевого синдрома у больных основной группы ($5,4 \pm 1,4$) суток и в группе сравнения ($3,8 \pm 0,9$) суток. Нормализация температуры тела ($< 37^\circ\text{C}$) у больных основной группы ($3,3 \pm 1,2$) суток и в группе сравнения ($6,1 \pm 1,5$) суток. Во всех сравнениях по t -критерию $p < 0,001$. Достоверно реже выполнялись повторные хирургические обработки: после ФДТ — 8 (15,4%) и при традиционной терапии — 21 (65,6%) (табл. 1).

До начала лечения у 38 раненых основной группы и 22 контрольной группы выделена патогенная раневая микрофлора по результатам бактериологических исследований ($p > 0,05$ по критерию χ^2). Из них у 49 раненых были выделены монокультуры бактерий, у 11 были выделены 2 культуры микроорганизмов, таких раненых

Таблица 1

Анализ эффективности применения ФДТ

Показатель	I группа (сравнения) ($n = 32$)	II группа (основная) ($n = 52$)	Величина p
Сроки регрессии локального отёка, сутки	$6,2 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$	$< 0,001^1$
Сроки очищения раны, сутки	$7,3 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,6$	$< 0,001^1$
Сроки начала грануляций, сутки	$7,8 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,5$	$< 0,001^1$
Количество перевязок до закрытия раны	$17,2 \pm 3,1$	$5,6 \pm 1,2$	$< 0,001^1$
Сроки регрессии болевого синдрома (до ВАШ менее 3 баллов.), сутки	$5,4 \pm 1,4$	$3,8 \pm 0,9$	$< 0,001^1$
Сроки нормализации температуры тела, сутки	$6,1 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1,2$	$< 0,001^1$
Количество ПоХО (абс., %)	21 (65,6%)	8 (15,4%)	$< 0,002^2$

Примечание. ¹ Величина p по t -критерию. ² Величина p по критерию χ^2 .

было 7 в основной группе и 4 в группе сравнения. Были выделены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* — 22 наблюдений, *Staphylococcus epidermidis* — 13 раненых, *Streptococcus pyogenes* — 3 раненых, *Acinetobacter* — 8 раненых, *Pseudomonas aureginosa* — 4 раненых. Вообще выделен 71 штамм микроорганизмов (табл. 2).

На следующие сутки после выполнения ФДТ наблюдалось значительное визуальное очищение ран у раненых основной группы и регресс воспалительных проявлений. При заборе микрофлоры, у раненых основной группы, было обнаружено у 5 (9,6%) раненых наличие 5 штаммов микроорганизмов, в группе сравнения, через сутки было идентифицировано 19 (59,4%) раненых с 23 штаммами микроорганизмов ($\chi^2 = 22,65$; $p < 0,001$).

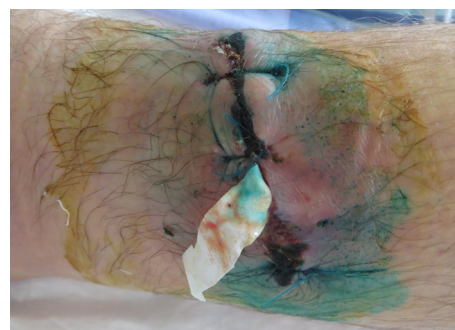
Выраженными эффектами при применении ФДТ были эффективная и быстрая инаktivация патогенной раневой микрофлоры, стимуляция роста грануляций, что впоследствии позволяло раньше выполнить закрытие ран (наложение первично-отсроченных и ранних вторичных швов) после хирургических обработок по сравнению с ранеными группы сравнения.

Эффективной точкой приложения выявилось применение ФДТ при устранении одной из грубых и довольно распространённых в начале проведения антитеррористической операции ошибок первичной хирургической обработки (ПХО) — первичном ушивании огнестрельных ран не по показаниям. После снятия швов ушитой при ПХО огнестрельной раны, тщательной обработки антисептиками, применения одного сеанса ФДТ позволяло быстро, уже на следующие сутки ликвидировать воспалительные явления в ране (рис. 4).

Уменьшение количества перевязок до закрытия раны при использовании ФДТ с $(17,2 \pm 3,1)$ до $(5,6 \pm 1,2)$, и уменьшение количества повторных хирургических обработок с 21 (65,6%) до 8 (15,4%) имеет несомненно экономический эффект, который в данной работе не подсчитывался.

Таким образом, анализ результатов применения ФДТ огнестрельных ран мягких тканей по предложенному способу обнаружил достоверное уменьшение времени очистки огнестрельных ран и общей продолжительности раневого процесса. Осложнений, аллергических реакций и других негативных явлений, связанных с применением метода ФДТ, не зарегистрированы.

При наличии в ране обильного загрязнения с признаками микробного воспаления ран эффективным оказался метод ФДТ, который был усовершенствован благодаря применению двух путей введения фотосенсибилизатора: инфильтрацией тканей вокруг раны и аппликацией непосредственно на раневую поверхность путем рыхлой тампонады тампоном, пропитанным раствором фотосенсибилизатора. По сравнению с традиционным



А)



Б)



В)



Г)

Рис. 4. Раненый К. Огнестрельное осколочное слепое ранение мягких тканей нижней трети левой голени: А) 2-е сутки после ранения и первичной хирургической обработки, рана ушита и задренирована (ошибка ПХО); Б) 2-е и сутки после ранения, швы сняты; В) 2-сутки после ранения, перед выполнением ФДТ Г) 3-и сутки после огнестрельного ранения, 1-е сутки после сеанса ФДТ

Таблица 2

Микробиологическая характеристика ран в основной и в контрольной группах

Группы раненых	I группа (контрольная) (n=32)		II группа (основная) (n=52)		Всего (n=84)	
	До лечения	Через сутки после нача- ла лечения	До лечения	Через сутки после нача- ла лечения	До лечения	Через сутки после нача- ла лечения
Количество раненых с идентифицирован- ной микрофлорой	22	19	38	5	60 (p=0,859)	24 (p<0,001)
Выделенные штаммы микроорганизмов из них:	26	23	45	5	71	28
<i>Staphylococcus</i> :						
– <i>S. aureus</i>	7	6	15	2	22	8
– <i>S. pyogenes</i>	2	2	4	-	6	2
– <i>S. epidermidis</i>	5	4	8	-	13)	4
<i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i>	1	1	2	-	3	1
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	3	5	1	8	4
<i>Enterobacter spp.</i>	4	3	6	-	10	3
<i>P. aureginosa</i>	2	2	2	1	4	3
<i>E. coli</i>	2	2	3	1	5	3

Примечание. Разница с аналогичным показателем в контрольной группе достоверна ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

лечением ФДТ способствовала достоверному улучшению всех выше указанных показателей течения раневого процесса (срока регресса локального отека, очищение раны, количества перевязок, регресса болевого синдрома, нормализации температуры тела, количества ПоХО). Кроме этого, выявлено достоверное снижение уровня обсемененности ран патогенной микрофлорой уже на следующие сутки после ФДТ.

Выводы

1. Применение метода ФДТ достоверно способствует уменьшению отека, болевого синдрома и способствует выраженной инактивации патогенной микрофлоры.

2. Целесообразно применение метода ФДТ при лечении огнестрельных ран мягких тканей на квалифицированном этапе оказания медицинской помощи в условиях военных мобильных госпиталей, центральных районных больниц, военно-медицинских клинических центров, гражданских учреждениях министерства здравоохранения.

3. Возможно применение метода ФДТ как для профилактики, так и для лечения уже развившихся гнойно-воспалительных осложнений раневого процесса в комплексе мер устранения допущенных ошибок хирургической обработки огнестрельных ран.

Литература

- Murray CK. Field Wound Care: Prophylactic Antibiotics. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2S):90-102. doi: 10.1016/j.wem.2016.12.009.
- Sheean AJ, Tintle SM, Rhee PC. Soft tissue and wound management of blast injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015;8(3):265-271. doi: 10.1007/s12178-015-9275-x.
- Кондратюк ВМ. Характеристика антибіотикорезистентності мікрофлори бойових (вогнепальних та міно-вибухових) ран кінцівок. *Клінічна хірургія.* 2016;4:36-39.
- Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *Br. J. Nurs.* 2017;22(26(12):S24-S31. doi: 10.12968/bjon.2017.26.12.S24.
- Фомін ОО, Фоміна НС, Марцинковський ІП, Ордатій АВ. Мікрофлора сучасної вогнепальної рани. *Вісник морської медицини.* 2016;2:146-147. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismormed_2016_2_43.
- Толстых ПИ, Луцевич ОЭ, ред. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. *Пролегомены.* Москва: Альтаир, 2012. 274 с.
- Шин ФЕ, Толстых ПИ, Кулешов ИЮ, Шин ЕФ, Морозова ТВ. Фотодинамическая терапия в лечении огнестрельных ран мягких тканей. *Российский биотерапевтический журнал.* 2008;7(4):16-19.
- Maisch T. A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment. *Photochem Photobiol.* 2009;8(6):1364-1374.
- Grinholc M, Rapacka-Zdonczyk A, Rybak B, Szabados F, Bielawski KP. Multiresistant strains are as susceptible to photodynamic inactivation as their naïve counterparts: protoporphyrin IX-mediated photoinactivation reveals differences between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(3):121-129. doi: 10.1089/pho.2013.3663.
- Liu Y, Qin R, Zaat SAJ. et al. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight

- antibiotic-resistant bacterial infections. *J Clin Trans Res*. 2015;1(3):140-167; Fu X-J, Yong F, Min Y. Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *BioMed Research International*. 2013. doi: 10.1155/2013/159157 Available on line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600246>.
11. Zhang Y, Zhu Y, Gupta A, Huang Y, Murray CK, Vrahas MS, et al. Antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a mouse burn model: implications for prophylaxis and treatment of combat-related wound Infections. *J Infect Dis*. 2014;209:1963-1971.
 12. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcerstheory and practice. *Ost Wound Manag*. 2002;48(11):28-40.
 13. Странадко ЕФ, Кулешов ІЮ, Караханов ГІ. Фотодинамічне вплив на патогенетичні мікроорганізми (Сучасний стан проблеми антимікробної фотодинамічної терапії). *Лазерна медицина*. 2010;14(2):52-56.
 14. Михайлузов РМ, Ромаєв СМ, Неодуйко ВВ, Свириденко ЛЮ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, патентовласник. Спосіб лікування ран м'яких тканин методом фотодинамічної терапії. Патент України на корисну модель №103233. 10.12.2015.
 15. Михайлузов РМ, Неодуйко ВВ., винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, патентовласник. Пристрій лазерний мобільний для опроміювання глибоких ранових каналів та порожнин. Патент України на корисну модель №100131. 25.08.2015.
- razlychnoho heneza. Prolehomeni. [Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of wounds of various origins. Prolegomens]. Moscow: Altair, 2012. 274 s. (in Russian)
7. Shyn FE, Tolstikh PY, Kuleshov YU, Shyn EF, Morozova TV. [Photodynamic therapy in the treatment of gunshot wounds of soft tissues] *Rosyiskyi byoterapetycheskyi zhurnal*. [Russian biotherapeutic journal] 2008;7(4):16-19. (in Russian)
 8. Maisch T. A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment. *Photochem Photobiol*. 2009;8(6):1364-1374.
 9. Grinholc M, Rapacka-Zdonczyk A, Rybak B, Szabados F, Bielawski KP. Multiresistant strains are as susceptible to photodynamic inactivation as their naïve counterparts: protoporphyrin IX-mediated photoinactivation reveals differences between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(3):121-129. doi: 10.1089/pho.2013.3663.
 10. Liu Y, Qin R, Zaat SAJ, et al. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *J Clin Trans Res*. 2015;1(3):140-167; Fu X-J, Yong F, Min Y. Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *BioMed Research International*. 2013. doi: 10.1155/2013/159157 Available on line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600246>.
 11. Zhang Y, Zhu Y, Gupta A, Huang Y, Murray CK, Vrahas MS, et al. Antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a mouse burn model: implications for prophylaxis and treatment of combat-related wound Infections. *J Infect Dis*. 2014;209:1963-1971.
 12. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcerstheory and practice. *Ost Wound Manag*. 2002;48(11):28-40.
 13. Stranadko EF, Kuleshov YU, Karakhanov HY. [Photodynamic effects on pathogenic microorganisms (Current state of the problem of antimicrobial photodynamic therapy)]. *Lazernaia medytsyna*. [Laser medicine.] 2010;14(2):52-56. (in Russian)
 14. Mykhailusov RM, Romaev SM, Nehoduiko VV, Svyrydenko LI, inventors; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Sposib likuvannya ran miakyykh tkanyn metodom fotodynamichnoi terapii. [Method of treating soft tissue wounds by photodynamic therapy]. Ukraine Patent №103233. 10.12.2015. (in Ukrainian)
 15. Mykhailusov RM, Nehoduiko VV., inventors; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Prystrii lazernyi mobilnyi dlia oprominiuvannya hlybokyykh ranovykh kanaliv ta porozhnyn. [Mobile laser device for irradiation of deep wound canals and cavities]. Ukraine Patent №100131. 25.08.2015. (in Ukrainian)

References

1. Murray CK. Field Wound Care: Prophylactic Antibiotics. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(2S):90-102. doi: 10.1016/j.wem.2016.12.009.
2. Sheean AJ, Tintle SM, Rhee PC. Soft tissue and wound management of blast injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(3):265-271. doi: 10.1007/s12178-015-9275-x.
3. Kondratiuk VM. [Characterization of antibiotic resistance of microflora of combat (gunshot and mine-explosive) wounds of extremities]. *Klinichna khirurgiia*. [Clinical surgery]. 2016;4:36-39. (in Ukrainian)
4. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *Br. J. Nurs*. 2017;22(26(12)):S24-S31. doi: 10.12968/bjon.2017.26.12.S24.
5. Fomin OO, Fomina NS, Martynkovskiy IP, Ordatii AV. [The microflora of the modern gunshot wound] *Visnyk morskoi medytsyny*. [Journal of Marine Medicine] 2016;2:146-147. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismormed_2016_2_43. (in Ukrainian)
6. Tolstikh PY, Lutsevych OE, editors. *Teoretycheskye y praktycheskye aspekty fotodynamicheskoi terapii ran*

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

Л.Я. Васильева-Линецкая

д-р мед. наук, проф.

кафедра физической реабилитационной медицины,

физиотерапии и курортологии

Харьковская медицинская академия последипломного образования

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

тел.: +38 (093) 476-45-94

e-mail: larisa.linetska@gmail.com

ORCID 0000-0001-7227-7656

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

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

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

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

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

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

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

L.Ya. Vasilyeva-Linetska

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

56, Amosova Str., Kharkiv, 61176, Ukraine

E-mail: larisa.linetska@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

Л.Я. Васильєва-Лінецька

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

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

Результаты и их обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Китайские специалисты [35] вызывали ИМ в трех однородных группах крыс путем коронарного лигирования. Выжившие крысы были случайным образом разделены на группу, в которой использовалась НИЛТ, группу контроля и фиктивную группу. 33 крысы подвергались воздействию диодного лазера (635 нм, 0,8 Дж, 5 мВт, размер пятна луча 0,8 см², 150 с) на область проекции сердца, 33 крысы получали только коронарное лигирование и служили контрольной группой, 28 крыс получили торакотомию без коронарного лигирования (фиктивная группа). Через день после лазерного облучения 5 крыс из каждой группы умерщвляли и ткани сердца анализировали с помощью набора антител к цитокинам. Через две недели после ИМ сердечная функция и структура были оценены с помощью эхокардиографии и гистологического исследования. Массив цитокиновых антител показал, что в группе крыс, получавших НИЛТ, уровень противовоспалительных цитокинов был значительно снижен при первом исследовании, что способствовало уменьшению зоны ИМ и позволило авторам расценивать уровень цитокинов как потенциальный механизм для воздействия НИЛТ.

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

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

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

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

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

VEGF после ФБМ. Tuby H. [37] продемонстрировал значительное увеличение экспрессии VEGF уже через 2,5 часа после лечения, которое продолжалось до 24 и 48 часов, возвращаясь к начальному уровню через 72 часа. Была отмечена также зависимость от дозы, при которой удельная мощность 5 мВт/см², 12 мВт/см² и 17 мВт/см² увеличивала скорость экспрессии в 2, 2,3 и 1,3 раза соответственно. Zhang H. et al. [56] также обнаружили значительное увеличение VEGF как через 1 час, так и через 1 день после вмешательства, что согласуется с результатами других исследований [57] и свидетельствует о том, что ФБМ вызывает увеличение VEGF и способствует пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенезу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пациенты были рандомизированы по группам посредством «подбрасывания монет». Рандомизация была выполнена независимым экспертом после информированного согласия пациентов и регистрации в исследовании. Пациенты не знали типа выбранного метода лечения. Воздействие НИЛИ проводили один раз, сразу после успешной коронарной ангиопластики. Использовали НИЛИ $\lambda = 808$ нм, 100 мВт/см² 9 Дж/см², площадь воздействия $1,6$ – $2,5$ см² интракоронарно в области дилатации артерии. У всех больных в обеих группах оценивали концентрацию нитритов/нитратов, отражающих метаболизм оксида азота, а также эндотелина-1. Кроме того, определяли уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в сыворотке, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), а также уровни интерлейкинов 1β , 6 и 10 (IL- 1β , IL- 6 и IL- 10). Исследования проводили до ЧКВ и через 6 часов, 12 часов и 1 месяц после ЧКВ.

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

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

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

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

Первое двойное слепое РКИ [65] включало 90 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которым была проведена плановая операция МКШ со стернотомией и экстракорпоральным кровообращением. Пациенты были гемодинамически стабильны и имели индекс массы тела менее $29,9$ кг/м². Случайным образом они были распределены на три группы по 30 человек. В одной группе пациентам проводили НИЛТ сразу после операции, а также на второй, четвертый, шестой и восьмой дни после операции. Воздействовали точно вдоль разреза на грудины на расстоянии 2 см друг от друга, перпендикулярно и в контакте с кожей по 60 сек на точку диаметром пятна $0,5$ см, в общей сложности охватывали восемь точек. Параметры НИЛТ — красный лазер $\lambda = 606$ нм, энергия $2,4$ Дж, плотность энергии 6 Дж /см², мощность $0,04$ Вт, плотность мощности $0,1$ Вт/см². Группе плацебо также проводили воздействие, но с выключенным аппаратом. Больным контрольной группе проводились только исследования уровня боли.

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

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

($P \leq 0,05$). По мнению исследователей эффективность протокола терапии с использованием НИЛТ с плотностью энергии 6 Дж/см² достаточна для уменьшения боли, начиная с 6-го дня после операции. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения влияния различных протоколов применения НИЛТ для уточнения их влияния на медиаторы боли в моделях воспаления и клинических испытаниях.

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

Противоболевой и противовоспалительный эффект НИЛТ изучался и в двух пилотных исследованиях [70,71] у больных с АКШ, посвященных профилактике и лечению воспалительных процессов после сафенэктомии, когда большая подкожная вена ноги используется в качестве коронарного трансплантата. У небольшой группы пациентов установлено, что применение НИЛТ (диодный лазер, длина волны — 80 нм, плотность энергии — 19 Дж/см², энергия — 0,75 Дж, мощность — 25 мВт, удельная мощность — 625 мВт/см², время воздействия — 30 с, размер пятна луча — 0,04 см²), по краям надреза после сафенэктомии способствовало двукратному уменьшению послеоперационных осложнений по сравнению с традиционным лечением.

Рандомизированное двойное слепое исследование [72] было проведено у 40 больных с АКШ, у 20-и из которых для лучшего восстановления тканей после сафенэктомии использовалась LED-терапия ($\lambda 640 \pm 20$ нм, 6 Дж/см²), 20 пациентов являлись контрольной группой. Восстановление тканей анализировали с помощью цифровой фототраметрии в первый и пятый день после операции. Закрытие краев раны было оценено тремя независимыми экспертами. Область гематомы и гиперемии была количественно проанализирована с использованием программного обеспечения ImageJ. Результаты показали, что у больных, полу-

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

Литература

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРИНОСОВЫХ СТРУКТУР ПРИ РЕСПИРАТОРНО-ОБОНЯТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Н.О. Шушляпина

доцент

кафедра оториноларингологии

*Харьковский национальный
медицинский университет*

пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина

тел.: +38 (067) 588-68-49

e-mail: lor.hnmu@gmail.com

ORCID 0000-0002-6347-3150

Введение. Изменения в капиллярном звене тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве диагностических и прогностических критериев для оценки организма в целом. Работа направлена на повышение эффективности выявления микроциркуляторных нарушений методом компьютерной капилляроскопии у больных с патологией внутриносовых структур и сопровождающимся затруднением носового дыхания и обоняния.

Цель: анализ характера и выраженности прижизненных морфологических изменений микрососудов ногтевого ложа у больных с патологией внутриносовых структур, сопровождающимися нарушением носового дыхания и обоняния.

Материалы и методы. Обследовано 145 больных в возрасте 18–38 лет, у которых диагностированы изменения внутриносовых структур с различной степенью назальной обструкции и нарушением обоняния. Больные были разделены на 3 группы. Первая группа — больные с длительностью заболевания 3–5 лет; вторая группа — больные с длительностью заболевания до 0,5 года; третья группа — больные с длительностью заболевания до 1 мес.

Результаты. У больных с патологией внутриносовых структур в I и III клинических группах с продолжительностью носовой обструкции до 5 лет и 1 мес. достоверно чаще отмечаются изменения системной микроциркуляции, чем у больных с длительностью заболевания до 0,5 года. Наблюдаемая тенденция к нарушению микроциркуляции в III и I группах обусловлена, в первую очередь, изменением в состоянии микрососудов на резко возникшую гипоксию (эти изменения согласуются с показателями риноманометрии) и «срыв» адаптационных механизмов в группе длительной носовой обструкции в сроки 5 лет, в то время как во II группе происходит увеличение резерва адаптации со стороны сердечно-сосудистой системы к условиям носовой обструкции.

Выводы. Изучение микроциркуляции с помощью капилляроскопии позволила исследовать наименьшие сосуды, капилляры, которые первыми реагируют на нарушение носового дыхания путем изменения функционального состояния и морфологической перестройки микрососудов кровеносного русла.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, внутриносовые структуры, нарушение носового дыхания и обоняния.

MICROCIRCULATION STATE ANALYSIS IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF INTRINOSULAR STRUCTURES WITH RESPIRATORY-REFERENCE DISORDERS

N.O. Shushliapina

Kharkiv National Medical University

4, Nauky Av., Kharkiv, 61022, Ukraine

E-mail: lor.hnmu@gmail.com

Introduction. Capillary changes link are closely correlated with shifts in central hemodynamics, which allows the use of microcirculation parameters as diagnostic and prognostic criteria for assessing the body as a whole. The work is aimed at increasing the efficiency of detecting microcirculatory disorders by computer capillaroscopy in patients with pathology of intranasal structures and accompanied by difficulty in nasal breathing and smell.

Purpose: nature and severity analysis of intravital morphological changes in the microvessels of the nail bed in patients with pathology of the intranasal structures, accompanied by impaired nasal breathing and smell.

Materials and methods: We examined 145 patients aged 18–38 years who were diagnosed with changes in intranasal structures with varying degrees of nasal obstruction and impaired sense of smell. Patients were divided into 3 groups. The first group — patients with a disease duration of 3–5 years; the second group — patients with a disease duration of up to 0.5 years; the third group — patients with a disease duration of up to 1 month.

Results: Patients with intranasal structures pathology in the I and III clinical groups with a duration of nasal obstruction up to 5 years and 1 month. Changes in systemic microcirculation were significantly more frequently observed than in patients with a disease duration of up to 0.5 years. The observed tendency to disturbance of microcirculation in groups III and I is caused, first of all, by a change in the state of microvessels for sharp hypoxia (these changes are consistent with rhinomanometry) and a “breakdown” of adaptation mechanisms in the group of prolonged nasal obstruction for up to 5 years, at that time as in group II, there is an increase in the reserve of adaptation from the cardiovascular system to the conditions of nasal obstruction.

Conclusions: The study of microcirculation using capillaroscopy made it possible to study the smallest vessels, capillaries, which are the first to respond to impaired nasal breathing by changing the functional state and morphological reconstruction of the microvasculature of the bloodstream.

Key words: microvasculature, intranasal structures, impaired nasal breathing and smell.

АНАЛІЗ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ПАТОЛОГІЮ ВНУТРІШНЬОНОСОВИХ СТРУКТУР ПРИ РЕСПІРАТОРНО-НЮХОВИХ ПОРУШЕННЯХ

Н.О. Шушляпіна

Харківський національний медичний університет

пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

E-mail: lor.hnmu@gmail.com

Вступ. Зміни в капілярному ланці тісно корелюють зі зрушеннями в центральній гемодинаміці, що дозволяє використовувати параметри мікроциркуляції в якості діагностичних і прогностичних критеріїв для оцінки організму в цілому. Робота спрямована на підвищення ефективності виявлення мікроциркуляторних порушень методом комп'ютерної капіляроскопії у хворих з патологією внутрішньоносових структур і супроводжується утрудненням носового дихання і нюху.

Мета: аналіз характеру та прояву прижиттєвих морфологічних змін мікросудин нігтьового ложа у хворих з патологією внутрішньоносових структур, що супроводжуються порушеннями носового дихання та нюху.

Матеріали і методи. Обстежено 145 хворих у віці 18–38 років, у яких діагностовано зміни внутрішньоносових структур з різним ступенем назальної обструкції і порушеннями нюху. Хворі були розділені на 3 групи. Перша група — хворі з тривалістю захворювання 3–5 років; друга група — хворі з тривалістю захворювання до 0,5 року; третя група — хворі з тривалістю захворювання до 1 міс.

Результати. У хворих з патологією внутрішньоносових структур в I і III клінічних групах з тривалістю носової обструкції до 5 років і 1 міс. достовірно частіше відзначаються зміни системної мікроциркуляції, ніж у хворих з тривалістю захворювання до 0,5 року. Видима тенденція до порушення мікроциркуляції в III і I групах обумовлена, в першу чергу, зміною в стані мікросудин на різку гіпоксію (ці зміни узгоджуються з показниками риноманометрії) і «зрив» адаптаційних механізмів в групі тривалої носової обструкції в терміни до 5 років, в той час як в II групі відбуваються збільшення резерву адаптації з боку серцево-судинної системи до умов носової обструкції.

Висновки. Вивчення мікроциркуляції за допомогою капіляроскопії дозволило досліджувати найменші судини, капіляри, які першими реагують на порушення носового дихання шляхом зміни функціонального стану і морфологічної перебудови мікросудин кровоносного русла.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, внутрішньоносові структури, порушення носового дихання та нюху.

Введение

На сегодняшний день к числу наиболее распространенных заболеваний человека относят патологию верхних дыхательных путей [1]. Наиболее частым ее проявлением являются болезни носа и придаточных пазух. Такие пациенты чаще всего страдают нарушением функции носового дыхания, отсутствие которого отрицательно сказывается на функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, ведет к кислородному голоданию и суще-

ственно отражается на качестве жизни пациента [2]. По результатам эпидемиологических исследований, почти 20% людей в промышленных странах страдают от того или иного вида ринита [3]. Среди них наибольший удельный вес в структуре заболеваемости ЛОР-органов занимает хронический ринит, одним из основных проявлений которого является локальное изменение сосудистой реакции, возникающее в ответ на различного рода повреждения. Функциональное состояние полости носа, несмотря на многообразие патогенетических механизмов

развития разнообразных форм ринита, в значительной степени определяется гемодинамикой в области носовых раковин и местными сосудистыми изменениями в слизистой оболочке полости носа [4]. Это объясняется сложной ангиоархитектоникой полости носа, устроенной таким образом, что под слизистой оболочкой располагается сеть капилляров и кавернозных тел, питающихся из системы наружной и внутренней сонных артерий. Ни один орган нашего организма не кровоснабжается так обильно, как полость носа [5]. Так, в исследовании ряда авторов [6] было отмечено, что затруднение носового дыхания, вызванное нарушением микроциркуляции слизистой полости носа, стало причиной венозного застоя в нижних отделах головного мозга, нарушения циркуляции цереброспинальной жидкости и активности мозга, вплоть до эпилептиформного феномена и т. д. В этом смысле изменения в капиллярном звене тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки организма в целом [7]. В исследованиях авторов отмечено что, нарушения микроциркуляции являются наиболее ранними, стойкими и часто единственными признаками заболевания, наиболее быстро реагирующим и на воздействие различных патологических факторов [8]. Однако недостаточное количество исследований в данной области и малая распространенность методик оценки системной микроциркуляции не позволяет устанавливать четкие количественные критерии при различных хронических заболеваниях носа [9,10]. А сложность этиопатогенеза микроциркуляторных расстройств еще раз доказывает целесообразность применения высокочувствительных методов диагностики нарушения капиллярного кровотока и сопряженных изменений в микрососудах артериального и венозного звеньев [11,12]. Поэтому проблема изучения микроциркуляции представляет особый интерес, поскольку одной из причин развития ее нарушений является гипоксия, связанная с нарушением нормальной анатомии капиллярной стенки, изменением реологических свойств крови, ускорением или замедлением микрокровотока. Благодаря внедрению в клиническую практику методов функциональной компьютерной капилляроскопии [13,14] появилась возможность наблюдать в режиме реального времени параметры кровотока, оценивать уровень гипоксии, охарактеризовать метаболизм и при этом проводить корректировку патологических состояний. Наблюдение за состоянием микроциркуляции при нарушении дыхательно-обонятельной функции носа позволит изучить тонкие механизмы регуляции сосудисто-тканевых отношений [15,16].

Настоящая работа направлена на повышение эффективности выявления микроциркуляторных

нарушений методом компьютерной капилляроскопии у больных с патологией внутриносочных структур и сопровождающимся затруднением носового дыхания и обоняния. Таким образом, целью исследования является анализ характера и выраженности прижизненных морфологических изменений микрососудов ногтевого ложа у больных с патологией внутриносочных структур, сопровождающимися нарушением носового дыхания и обоняния.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 145 больных в возрасте 18–38 лет (средний возраст составлял $36,7 \pm 1,2$), у которых диагностированы изменения внутриносочных структур с различной степенью назальной обструкции и нарушением обоняния. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Всем пациентам было проведено клиническое обследование, которое включало жалобы, анамнез заболевания, осмотр ЛОР органов, проведение риноманометрии и ольфактометрии. Эндоскопическое исследование полости носа, носоглотки; КТ околоносовых пазух выполняли с помощью конусно-лучевого томографии в формате 3Д на аппарате Vatech PaX-i3D. Критериями включения в исследование были следующие условия: отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем, а такжеотягощенная по этим заболеваниям наследственность. Состояние микроциркуляции крови и структурные изменения капилляров оценивали по результатам компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа 4-го пальца кисти (Видеокапилляроскоп Biobase group WXH-8 1004C, JOYMED TECH co., ltd) [13,14]. Данная модификация прибора с помощью метода компьютерной капилляроскопии (визуальное увеличение 550 раз) позволяет неинвазивно оценивать кожный микроциркуляторный кровоток, который рассматривается как универсальный маркер системной микроциркуляции. Полученные изображения сохраняли и обрабатывали с помощью специальной программы. При характеристике капилляроскопической картины оценивали следующие периваскулярные, васкулярные и интраваскулярные изменения: патологическая извитость, изменение калибра артериол и венул, дезорганизации капиллярной сети, количество функционирующих капилляров. Оценивали изменения скорости и характера капиллярного кровотока (ускоренный, замедленный, стаз). Запись показателей микроциркуляции производилась в положении испытуемого сидя, с помощью фиксатора устанавливался на 4-й палец левой руки (компьютерная капилляроскопия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрических методов оценки. Математическую обработку полученных

проводили с использованием программ данных при помощи пакетов статистических программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.1. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Структура больных с патологией внутриносовых структур и нарушением дыхательно-обонятельной функции была такова: в первую группу (основную) вошли 53 (36,6 %) больные с изменением внутриносовых структур и различной степенью нарушения функции носового дыхания и обоняния (аэродинамическое сопротивление в пределах 2,6–3,5 кПа·с/л), у которых длительность заболевания составила 3–5 лет; вторую группу составили 48 (33,1%) больных с изменением внутриносовых структур, частичной обструкцией полости носа и нарушением обоняния (аэродинамическое сопротивление в пределах 1,8–2,7 кПа·с/л), длительность заболевания при этом составила до 0,5 года; третью группу составили 44 (30,3 %) больных с изменением внутриносовых структур и различной степенью нарушения функции носового дыхания и обоняния (аэродинамическое сопротивление в пределах 3,1–3,9 кПа·с/л), у которых длительность заболевания составила срок до 1 мес.

Ольфактометрическую оценку проводили по мощности дыхания (табл. 1) при концентрации ольфакторного вещества (ольфакторная чувствительность при использовании растворов: по настойке валерианы в диапазоне 0,05–0,1%; по уксусной кислоте 0,04–0,1%; по нашатырному спирту – 0,004–0,008 %), ощущалась и распознавалась обследуемым. Порог идентификации вещества соответствовал пределу физиологической нормы в 3-х группах. Измерение порога ощущения проводи-

ли по серии нарастающих по интенсивности циклов дыхания до появления едва ощутимых признаков запаха с незначительным запаздыванием ответа при определении валерианы в обследуемых группах пациентов. Это обусловлено повышенным суммарным носовым сопротивлением, что согласуется с риноманометрическими исследованиями [17]. У всех пациентов было получено добровольное согласие на обследование.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Как видно из таблицы 1, у большинства обследованных больных были обнаружены различные варианты нарушения внутриносовых структур. Лидерами среди всех вариантов нарушения внутриносовых структур были гипертрофический ринит, искривление носовой перегородки и гипертрофический ринит, сочетанный с гипертрофией нижней носовой раковины.

Все больные в обследуемых группах с патологией внутриносовых структур отмечали идентичные жалобы: затруднение носового дыхания, выделения из носа, заложенность носа, плохой сон или повышенная сонливость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности.

В субъективном статусе пациентов с патологией внутриносовых структур уделялось внимание продолжительности указанных жалоб. Так, анализируя данные таблицы 1, можно сделать вывод, что длительность заболевания в I клинической группе была наиболее продолжительной и соответствовала срокам от 3 до 5 лет и в большинстве случаев пациенты занимались самолечением. Во II группе срок продолжительности болезни составлял до 0,5 года, в III – до 1 мес. Объективизация нарушения носового дыхания проводилась по данным риноманометрии (табл. 1) и носовое сопротивление, соответственно, было выше в первой и третьей группах.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с изменением внутриносовых структур

Показатели	I клиническая группа (n=53)	II клиническая группа (n=48)	III клиническая группа (n=44)
Возраст, лет	36,5 ± 1,6	37,0 ± 1,2	35,6 ± 1,5
Пол (муж./жен.)	27/26	25/23	22/22
Длительность заболевания, мес.-лет	4,8 ± 1,1	0,5 ± 0,05	0,1 ± 0,02
Аэродинамическое сопротивление	2,6–3,5 кПа·с/л	1,8–2,7 кПа·с/л	3,1–3,9 кПа·с/л
Энергия дыхания при ощущении одори-вектора – валерианы (0,05–0,1%), Кал	4,2 ± 0,8	2,5 ± 0,6	6,1 ± 1,3
Искривление носовой перегородки	12 (22,6%)	10 (20,8%)	11 (25,2%)
Хронический гипертрофический ринит	13 (24,5%)	11 (22,9%)	10 (22,7%)
Хронический вазомоторный ринит	4 (7,5%)	6 (12,5%)	5 (11,3%)
Полипы полости носа	7 (13,3%)	8 (16,7%)	5 (11,3%)
Искривление носовой перегородки сочетанное с гипертрофией нижней носовой раковины	11 (20,8%)	7 (14,6%)	8 (18,2%)
Медикаментозный ринит	6 (11,3%)	6 (12,5%)	5 (11,3%)

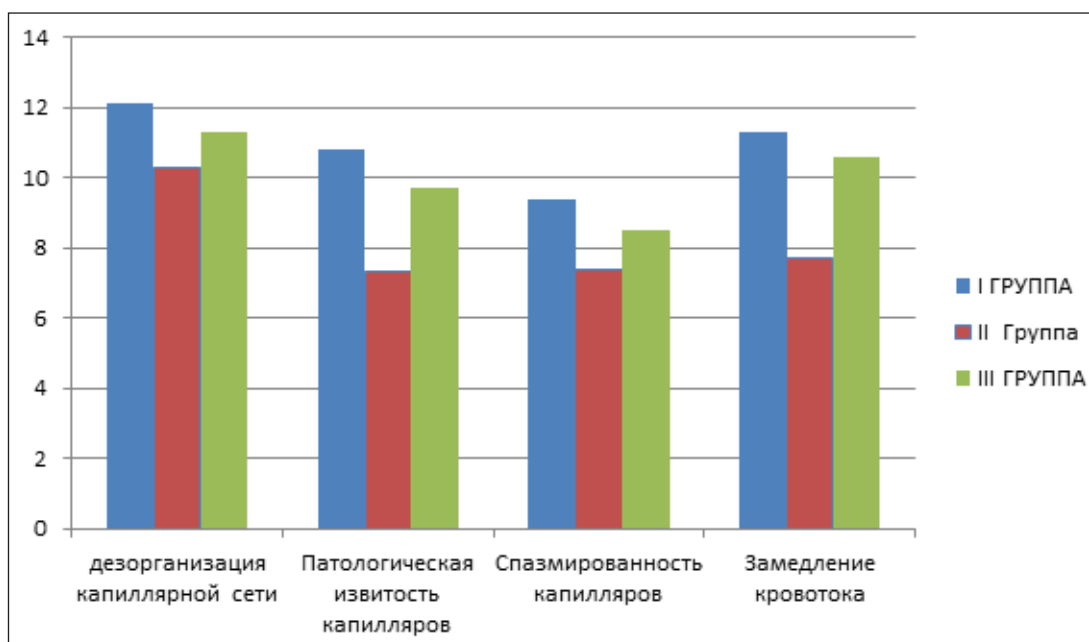


Рис. 1 Изменение капилляроскопических показателей у пациентов с нарушением внутриносовых структур в зависимости от длительности нарушения функции носового дыхания и обоняния

Всем больным проведено капилляроскопию ногтевого ложа и проанализировано состояние системной микроциркуляции у больных с патологией внутриносовых структур в зависимости от длительности нарушения респираторно-обонятельной функции (рис. 1).

У больных с патологией внутриносовых структур в I и III клинических группах с продолжительностью носовой обструкции до 5 лет и 1 мес. достоверно чаще отмечаются изменения системной микроциркуляции, чем у больных с длительностью заболевания до 0,5 года. Можно предположить, что наблюдаемая тенденция к нарушению микроциркуляции в III и I группах обусловлена, в первую очередь, изменением в состоянии микрососудов на резко возникшую гипоксию (эти изменения согласуются с показателями риноманометрии) и «срыв» адаптационных механизмов в группе длительной носовой обструкции в сроки 5 лет, в то время как

во II группе происходит увеличение резерва адаптации функции микроциркуляции со стороны сердечно-сосудистой системы к условиям носовой обструкции. Поскольку микроциркуляция представляет собой фундаментальный процесс, играющий ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма то нарушение ее является финальным регуляторным механизмом, определяющим объем доставляемой тканям крови.

На рис. 2 при проведении капилляроскопии микрососудистого русла кожи безымянного пальца представлены значения функционирующих капилляров в обследуемых группах. Так в I группе наблюдения число функционирующих капилляров составило $34,6 \pm 15,0$ в мм^2 , во II группе — $44,9 \pm 10,3$ в мм^2 , в III группе — $49,9 \pm 10,3$ в мм^2 .

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что число функционирующих капилляров в микрососудистом русле кожи в I группе наблюдения достоверно меньше, чем во II и III группах обследуемых лиц. Можно предположить, что микрососудистое русло ткани (эпонихий 4-го пальца), у пациентов с продолжительной носовой обструкцией отвечает интенсификацией перфузионной активности микрососудистого русла и имеет менее выраженные изменения перфузии, в отличие от показателей II и III групп. Эта закономерность является свидетельством адаптационных механизмов в ответ на гипоксию. Типичные изображения капиллярной сети в норме (рис. 3) и при респираторно-обонятельных нарушениях у пациентов исследуемых групп приводятся на рисунках 4–6 соответственно. Так, у пациентов первой группы (рис. 4) присутствует патологическая

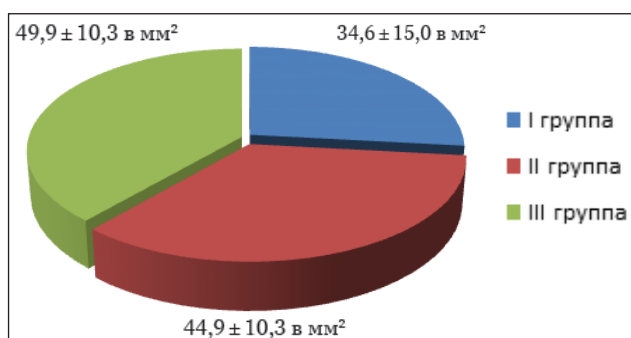


Рис. 2. Функциональная активность капилляров у пациентов с нарушением внутриносовых структур в зависимости от длительности нарушения функции носового дыхания и обоняния

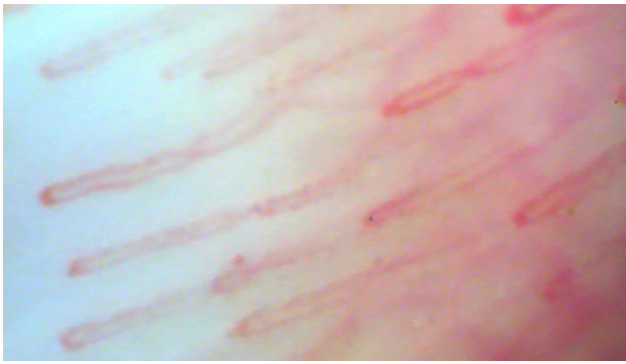


Рис. 3. Изображение нормальной микроархитектуры сосудов ногтевого ложа

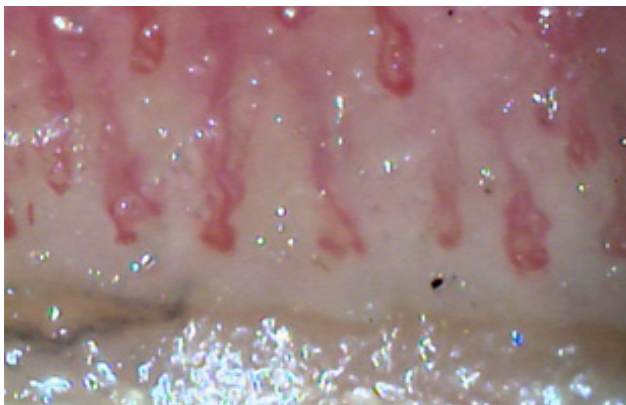


Рис. 4. Изображение капилляров пациентов I группы наблюдения

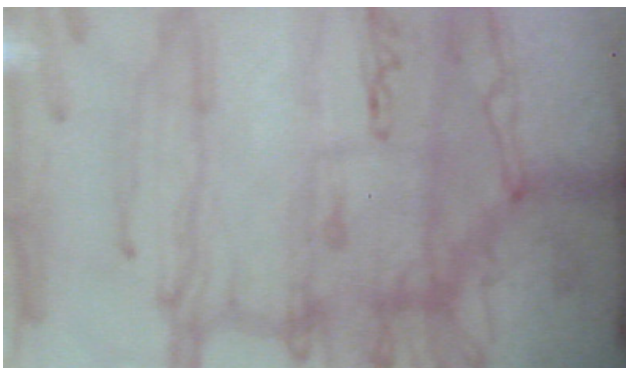


Рис. 5. Изображение капилляров пациентов II группы наблюдения



Рис. 6. Изображение капилляров пациентов III группы наблюдения

извитость, изменение калибра артериол и венул, выраженная дезорганизация капиллярной сети, внутрисосудистая агрегация эритроцитов, прослеживаются единичные участки остановки кровотока в капиллярах. У пациентов 2-й группы (рис. 5) наблюдается сужение артериол, застойные явления в венулах, приводящие к их расширению и слабой степени выраженности извитости, а также снижение интенсивности кровотока в капиллярах. У пациентов 3-й группы (рис. 6) прослеживаются участки скопления эритроцитов в осевом слое, умеренная патологическая извитость, изменение калибра артериол и венул, дезорганизации капиллярной сети.

Выводы

Изучение микроциркуляции с помощью капилляроскопии позволило исследовать наименьшие сосуды — капилляры, которые первыми реагируют на нарушение носового дыхания путем изменения функционального состояния и морфологической перестройки микрососудов кровеносного русла.

У больных с патологией внутриносовых структур отмечается ослабление активных вазомоторных механизмов регуляции микрокровотока на нарушение носового дыхания и обоняния в сроки до 1 мес. и усиление роли гемодинамических влияний.

У больных с патологией внутриносовых структур и нарушением носового дыхания и обоняния до 0,5 года ведущее значение принадлежит активности автономных и собственно сосудистых механизмов регуляции микроциркуляции. Это указывает на напряжение сердечно-сосудистой системы и увеличение резерва адаптации функции микроциркуляции к условиям носовой обструкции.

При наблюдении за состоянием микроциркуляции крови ногтевого ложа у больных с длительными респираторно-обонятельными нарушениями и обструкцией в полости носа установлено, что уровень перфузии тканей кровью имеет тенденцию к стремительному снижению. Это указывает на снижение функциональных резервов организма.

Литература

1. Заболотный ДІ, Мітін ЮВ, Безшапочний СБ, Деева ЮВ. Оториноларингологія. Київ: ВСВ «Медицина»; 2019. 471с.
2. Пухлик СМ, Дедикова ІВ. Хірургічне лікування стійкої обструкції порожнини носа у пацієнтів з алергічним ринітом. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2015(2):10-4.
3. Александров АН, Червинская АВ, Остринская ТВ, Галоингаляционная терапия больных аллергическим и вазомоторным ринитом. Вестник оториноларингологии. 2008(4):74-7.
4. Сватко ЛГ, Батыршин РГ, Батыршин ТР. Значение нейровегетативных нарушений в клинике и лечении

- вазомоторного ринита. Вестник оториноларингологии. 2008(6):17-9.
5. Пухлик СМ. Затрудненное носовое дыхание. Здоров'я України. 2010(1):54-7.
 6. Манвелов ЛС, Кадьков АВ. Венозная недостаточность мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2007(2):18-21.
 7. Малая ЛТ, Микляев ИЮ, Кравчун ПГ. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Высшая школа; 1977. 232 с.
 8. Михеева ИГ, Ефимцева ЕА, Михеев ОВ, и др. Клиническое значение биомикроскопии бульбарной конъюнктивы в педиатрической практике. Педиатрия. 2007;86(2):99-102.
 9. Avrunin OG, Nosova YV, Shuhlyapina NO, Zlepko SM, Tymchuk SV, Hotra O, et al. Principles of computer planning in the functional nasal surgery. Przegląd Elektrotechniczny. 2017;93(3):140-3.
 10. Avrunin OG, Nosova YV, Paliy VG, Shushlyapina NO, Kalimoldayev M, Komada P, Sagymbekova A. Study of the air flow mode in the nasal cavity during a forced breath. Proceedings Volume 10445, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments 2017; 104453H.
 11. Носова ЯВ, Фарук ХИ, Аврунин ОГ. Разработка метода экспресс-диагностики бактериальной микрофлоры полости носа. Проблеми інформаційних технологій. Херсон: ХНТУ; 2013;13:99-104.
 12. Степанов ЕН. Роль нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости носа в патогенезе различных форм хронического ринита. Практическая медицина. 2011;3(51):11-4.
 13. Ковалева АА, Аврунин ОГ. Возможности капилляроскопии в клинической практике. В: Матеріали 23 Міжнародного молодіжного форуму. Т. 1. Харків: ХНУРЕ; 2019. С. 171-2.
 14. Ковальова АА, Аврунін ОГ. Можливості оцінки мікроциркуляції за допомогою капіляроскопії. В: Матеріали 1 Міжнародної науково-технічної конференції Сучасні проблеми інфокомунікацій, радіоелектроніки та наносистем СПІРН-2019. Вінниця, ВНТУ; 2019. С. 49-50.
 15. Avrunin OG, Shushlyapina NO, Nosova YV, Surtel W, Burlibay A, Zhassandykyzy M. Method of expression of certain bacterial microflora mucosa olfactory area. In: Proc. SPIE 9816, Optical Fibers and Their Applications. 2015. 98161L (December 18, 2015); doi:10.1117/12.2229074.
 16. Носова ЯВ, Аврунин ОГ, Фарук ХИ. Определение микрохарактеристик воздушного потока в носовой полости при дыхании. Вестник НТУ «ХПИ», Серия: Новые решения в современных технологиях. Харьков: НТУ «ХПИ»; 2018;16(1292). С. 122-7. doi:10.20998/2413-4295.2018.16.19.
 17. Аврунін ОГ, Бодяньський ЄВ, Семенець ВВ, Філатов ВО, Шушляпіна НО. Інформаційні технології підтримки прийняття рішень при визначенні порушень носового дихання. Монографія. Харків: ХНУРЕ; 2018. 125 с.
 2. Puhlik SM, Dyedikova IV. [Surgical treatment of persistent nasal obstruction in patients with allergic rhinitis]. Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya [Clinical immunology. Allergology. Infectology]. 2015;2:10-4. (in Ukrainian)
 3. Aleksandrov AN, Chervinskaya AV, Ostrinskaya TV. [Haloingal therapy of patients with allergic and vasomotor rhinitis]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2008;4:74-7. (in Russian)
 4. Svatko LG, Batyrshin RG, Batyrshin TR. [The value of neurovegetative disorders in the clinic and the treatment of vasomotor rhinitis]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology], 2008;6:17-9. (in Russian)
 5. Puhlik SM. [Difficult nasal breathing]. Zdorov'ya Ukraini [Health of Ukraine]. 2010;1:54-7. (in Russian)
 6. Manvelov LS, Kadykov AV. [Venous insufficiency of cerebral circulation]. Atmosfera. Nervnye bolezni [Atmosphere. Nervous Diseases]. 2007;2:18-21. (in Russian)
 7. Malaya LT, Miklyaev IYu, Kravchun PG. Mikrocirkulyaciya v kardiologii [Microcirculation in Cardiology]. Khar'kov: Vysshaya shkola Publ.; 1977. 232 p. (in Russian)
 8. Miheeva IG, Efimceva EA, Miheev OV, et al. [Clinical significance of biomicroscopy of the bulbar conjunctiva in pediatric practice]. Pediatriya [Pediatrics]. 2007;86(2):99-102. (in Russian)
 9. Avrunin OG, Nosova YV, Shuhlyapina NO, Zlepko SM, Tymchuk SV, Hotra O, et al. Principles of computer planning in the functional nasal surgery. Przegląd Elektrotechniczny. 2017;93(3):140-3.
 10. Avrunin OG, Nosova YV, Paliy VG, Shushlyapina NO, Kalimoldayev M, Komada P, Sagymbekova A. Study of the air flow mode in the nasal cavity during a forced breath. Proceedings Volume 10445, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments 2017; 104453H.
 11. Nosova YaV, Faruk HI, Avrunin OG. [Development of a method for rapid diagnosis of bacterial microflora of the nasal cavity]. Problemi informacijnih tekhnologij [Problems of information technology]. Kherson: KhNTU Publ.; 2013;13:99-104. . (in Russian)
 12. Stepanov EN. [The role of violation of the microcirculation of the mucous membrane of the nasal cavity in the pathogenesis of various forms of chronic rhinitis]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2011;3(51):11-14. (in Russian)
 13. Kovaleva AA, Avrunin OG. [The possibilities of capillaroscopy in clinical practice]. In: Materiali 23 Mizhnarodnogo molodizhnogo forumu [Materials of the 23rd International Youth Forum]. Vol. 1. Kharkiv: KhNURE Publ.; 2019. P. 171-2. (in Russian)
 14. Koval'ova AA, Avrunin OG. [Possibilities of estimation of microcirculation by means of capillaroscopy]. In: Materiali 1 Mizhnarodnoyi nauково-tekhnichnoyi konferenciyi. Suchasni problemi infokomunikacij, radioelektroniki ta nanosistem SPIRN-2019 [Proceedings of the 1st International Scientific and Technical Conference. Modern problems of infocommunications, radio electronics and nanosystems]. Vinnitsa: VNTU Publ.; 2019. P. 49-50. (in Ukrainian)
 15. Avrunin OG, Shushlyapina NO, Nosova YV, Surtel W, Burlibay A, Zhassandykyzy M. Method of expression of certain bacterial microflora mucosa olfactory area. In: Proc. SPIE 9816, Optical Fibers and Their Applications. 2015. 98161L (December 18, 2015); doi:10.1117/12.2229074.

References

1. Zabolotnij DI, Mitin YuV, Bezshapochnij SB, Deyeva YuV. Otorinolringologiya [Otolaryngology]. Kiev: VSV "Medicina" Publ.; 2019. 471p. (in Ukrainian)

16. Nosova YaV, Avrunin OG, Faruk HI. [Determination of microcharacteristics of the air flow in the nasal cavity during breathing]. Vestnik NTU "HPI"; Seriya: Nove resheniya v sovremennyh tekhnologiyah [Bulletin of NTU "KhPI"; Series: New solutions in modern technologies]. Kharkov: NTU "KhPI" Publ. 2018;16(1292):122-7. doi:10.20998/2413-4295.2018.16.19. (in Russian)
17. Avrunin OG, Bodyans'kij YeV, Semenev' VV, Filatov VO, Shushlyapina NO. Informacijni tekhnologiyi pidtrimki priinyattya rishen' pri viznachenni porushen' nosovogo dihan'nya. Monografiya [Information technologies for decision support in the determination of nasal breathing disorders. Monograph]. Kharkiv: KhNURE Publ.; 2018. 125 p. (in Ukrainian)

CLINICAL PHOTOMEDICINE

**PHOTOBIOLOGY AND EXPERIMENTAL
PHOTOMEDICINE**

**ФОТОІНАКТИВАЦІЯ *IN VITRO* STAPHYLOCOCCUS AUREUS ЧЕРВОНИМ
СВІТЛОМ (660 НМ) У ПРИСУТНОСТІ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО**

*П.А. Вірич, О.М. Надтока, П.А. Вірич, Н.В. Куцевол, В.М. Крися,
Б.В. Крися, В.С. Мартинюк*

ФОТОІНАКТИВАЦІЯ *IN VITRO* *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ЧЕРВОНИМ СВІТЛОМ (660 НМ) У ПРИСУТНОСТІ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО

П.А. Вірич

канд. біол. наук, мол. наук. співроб.

хімічний факультет

Київський національний університет ім. Т. Шевченка

вул. Льва Толстого, 12, Київ, 03033, Україна

тел.: +38 (063) 117-21-37

e-mail: sphaenodon@ukr.net

ORCID 0000-0002-1463-1992

П.А. Вірич

провідний інженер

ДУ «Інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

вул. Зоологічна, 3, Київ, 03680, Україна

тел.: +38 (063) 117-21-37

e-mail: annelida@ukr.net

ORCID 0000-0001-6201-3892

В.М. Крися

д-р мед. наук, проф.

кафедра медицини катастроф та військової медицини

Івано-Франківський національний медичний

університет МОЗ України

вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

тел.: +38 (066) 152-59-07

e-mail: kwm5@ukr.net

ORCID 0000-0003-3697-3157

В.С. Мартинюк

д-р біол. наук, проф.

Київський національний університет ім. Т. Шевченка

ННЦ «Інститут біології та медицини»

пр. Глушкова, 2, Київ, 03022, Україна

тел.: +38 (050) 653-55-92

e-mail: mavispublisher@gmail.com

ORCID 0000-0002-5311-3565

О.М. Надтока

канд. хім. наук, ст. наук. співроб.

хімічний факультет

Київський національний університет ім. Т. Шевченка

вул. Льва Толстого, 12, Київ, 03033, Україна

тел.: +38 (067) 292-07-60

e-mail: oksananadtoka@ukr.net

ORCID 0000-0003-1868-3885

Н.В. Куцевол

д-р хім. наук, провідний наук. співроб.

хімічний факультет

Київський національний університет ім. Т. Шевченка

вул. Льва Толстого, 12, Київ, 03033, Україна

тел.: +38 (050) 384-25-46

e-mail: kutsevol@ukr.net

ORCID 0000-0002-1468-4111

Б.В. Крися

асистент

кафедра хірургії № 1

Івано-Франківський національний медичний

університет МОЗ України

вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

тел.: +38 (099) 314-81-08

e-mail: bodja.ua@gmail.com

ORCID 0000-0002-7822-785X

Вступ. Методи лікування відкритих ран і хронічних виразок передбачають використання асептичного перев'язувального матеріалу і антисептичних засобів, які знищують наявну патогенну мікрофлору в рані, попереджають її подальший розвиток і створюють необхідні умови для регенерації пошкоджених тканин. Поява мультирезистентних штамів мікроорганізмів знижує ефективність лікування та вимагає розробки нових підходів до терапії ранових процесів. Одним з перспективних напрямків лікування даної патології є фотодинамічна терапія з застосуванням зовнішніх фотосенсибілізаторів.

Метою досліджень є з'ясування ефективності синергічної дії червоного світла (660 нм) та різних концентрацій розчину метиленового синього на інгібування *in vitro* росту *Staphylococcus aureus*.

Матеріали та методи. Використали гідрогелі на основі кополімеру декстран-поліакриламід з різним ступенем зшивки 0,2%, 0,4%, 0,6% (w/w) для дослідження швидкості входу та виходу водного розчину метиленового синього. Мікробіологічні дослідження проведено на диких штаммах *S. aureus*, виділених на елективному середовищі «жовтково-сольовий агар». Оцінку ефективності бактерицидної дії метиленового синього проводили на агарі Мюллера-Хінтона № 2 аналогічного диско-дифузному методу оцінки резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Для опромінення посівів штамів *S. aureus* різними довжинами хвиль використали прилад «LIKA-Led» (Фотоніка Плюс) зі світлодіодними випромінювачами із довжинами хвиль 390 нм, 460 нм і 660 нм. Потужність випромінювання для кожної довжини хвилі становила 100 мВт, тривалість — 20 хв; 30 хв; 40 хв. Відповідно тривалості, доза опромінення склала 21 Дж/см², 31,5 Дж/см², 42,1 Дж/см². Математичну та статистичну обробку даних проводили у програмному пакеті Originlab 8.0.

Результати. Збільшення кількості зшиваючого агента у гідрогелі на основі кополімеру декстран-поліакриламід забезпечує зниження швидкості дифузії метиленового синього у гідрогелі. Ультрафіолетове випромінювання (390 нм) забезпечує зниження кількості колоній *S. aureus* на 80% при експозиції 20 хв. Подальше збільшення експозиції не сприяє значним змінам цього показника. Синє світло (460 нм) знижує присутність даного штаму мікроорганізмів на 66% при 20 хв експозиції і досягає рівня дії ультрафіолетового випромінювання при експозиції 30 хв. Червоне світло (660 нм) не проявляло бактерицидної дії. Мінімальну активність бактерицидної дії виявлено для метиленового синього у концентраціях 0,001% та 0,0001% — 6 мм. Синергічна дія 0,001% метиленового синього та червоного світла сприяє зростанню протимікробної дії на 40% (до 10 мм).

Висновки. З метою фотоінактивації *Staphylococcus aureus* доцільно застосовувати низькоенергетичне червоне світло з довжиною хвилі 660 нм у комплексі з насиченими метиленовим синім (0,001%) гідрогелями. Синергічна дія червоного світла та метиленового синього забезпечує генерацію активних радикалів (синглетного кисню), що затримує ріст мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі.

Ключові слова: фотоінактивація бактерій, фотосенсибілізатори, червоне світло, синє світло, ультрафіолетове світло, метиленовий синій.

PHOTOINACTIVATION OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN VITRO BY RED LIGHT (660 NM) IN THE PRESENCE OF METHYLENE BLUE

P.A. Virych¹, O.M. Nadтока¹, P.A. Virych², N.V. Kutsevol¹,
V.M. Krysa³, B.V. Krysa³, V.S. Martynyuk⁴

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv
12, Lva Tolstogo Str., Kyiv, 03033, Ukraine

²SE "Kolomyychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
3, Zoological Str., Kyiv, 03680, Ukraine

³Ivano-Frankivsk National Medical University for the Ministry of Health of Ukraine
2, Halytska Str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

⁴Educational and Scientific Centre "Institute of Biology", Taras Shevchenko National University of Kyiv
2, Glushkov Av., Kyiv, 03022, Ukraine
E-mail: sphaenodon@ukr.net

Introduction. Open wounds and ulcers treatment involves the use of bandage material, antibiotics and antiseptic to prevent the development of a pathogenic microflora and to provide the necessary conditions for tissue regeneration. An emergence of multi-resistant strains of microorganisms reduces the effectiveness of such technology and requires the new treatment approaches. One of the promising areas is a photodynamic therapy with the use of external photosensitizers.

The aim of the investigation is to determine the effectiveness of the synergistic action of red light (660 nm) and different concentrations of methylene blue on the inhibition of *Staphylococcus aureus* growth.

Materials and methods. We used the hydrogels based on the copolymers dextran-polyacrylamide with the different concentration of crosslinking agent 0.2%, 0.4%, 0.6% (w/w) for investigation a rate of diffusion methylene blue into and out from hydrogel. Microbiological research was performed on wild strains of *S. aureus* isolated on a Yolk-salt agar. The evaluation of a bactericidal action of methylene blue was carried out on a Müller-Hinton No. 2 agar similarly to the disc-diffusion method for assessing the resistance of microorganisms to antibiotics. For irradiation by different wavelengths was used «LIKA-Led» (Photonics Plus) LEDs 390 nm, 460 nm and 660 nm. The radiation power for each wavelength was 100 mW, duration — 20 min, 30 min, 40 min. According to the duration, the irradiation doses were 21 J/cm², 31.5 J/cm², 42.1 J/cm². Mathematical and statistical data processing was performed in the OriginLab 8.0 software package.

Results. Increasing the amount of crosslinking agent in the hydrogel based on the copolymer dextran-polyacrylamide provides a decrease in the diffusion rate of methylene blue from the hydrogel. 390 nm ultraviolet radiation reduces the number of *S. aureus* colonies for 80% at 20 min exposure. Further increase in the exposure did not contribute to significant changes in this indicator. Blue light (460 nm) reduces the presence of this strain of microorganisms for 66% at 20 min exposure and reaches the effect of UV at 30 min exposure. Red light (660 nm) has no bactericidal effect. Minimal activity was found for methylene blue at concentrations of 0.001% and 0.0001% which was around 6 mm. The synergistic effect of 0.001% methylene blue and red light increases the activity for 40% up to 10 mm.

Conclusions. For the photoinactivation of *Staphylococcus aureus*, it is advisable to use a low energy red light with a 660 nm wavelength in combination with a saturated methylene blue (0.001%) hydrogels. Perhaps the synergistic action of red light and dye provides a generation of active radicals that contribute to the growth retardation of microorganisms.

Key words: photoinactivation of bacteria, photosensitizers, red light, blue light, ultraviolet light, methylene blue.

ФОТОИНАКТИВАЦІЯ *IN VITRO* *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* КРАСНИМ СВЕТОМ (660 НМ) В ПРИСУТСТВІІ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО

П.А. Вирьч¹, О.Н. Надтока¹, П.А. Вирьч², Н.В. Куцевол¹,
В.М. Крыса³, Б.В. Крыса³, В.С. Мартынюк⁴

¹Київський національний університет ім. Т. Шевченка

ул. Льва Толстого, 12, г. Киев, 03033, Украина

²ГУ «Институт отоларингологии им. проф. О.С. Коломийченка НАМН Украины»

ул. Зоологическая, 3, г. Киев, 03680, Украина

³Ивано-Франковскаий государственный медицинский университет МЗ Украины

ул. Галицкая, 2, Ивано-Франковск, 76018, Украина

⁴Київський національний університет ім. Т. Шевченка, ННЦ «Институт биологии и медицины»

просп. Глушкова, 2, Киев, 03022, Украина

Введение. Методы лечения открытых ран и хронических язв предусматривают использование асептического перевязочного материала и антисептических средств, которые уничтожают имеющуюся патогенную микрофлору в ране, предупреждают её дальнейшее развитие и создают необходимые условия для регенерации поврежденных тканей. Появление мультирезистентных штаммов микроорганизмов снижает эффективность лечения и требует разработки новых подходов к лечению. Одним из перспективных направлений является фотодинамическая терапия с применением внешних фотосенсибилизаторов.

Целью исследований является выяснение эффективности синергического действия красного света (660 нм) и различных концентрации метиленового синего на ингибирование *in vitro* роста *Staphylococcus aureus*.

Материалы и методы. Использовали гидрогели на основе сополимера декстран-полиакриламид с разной степенью сшивки 0,2 %, 0,4 %, 0,6 % (w/w) для исследования скорости входа и выхода метиленового синего. Микробиологические исследования проведены на диких штаммах *S. aureus* выделенных на селективной среде «Желтково-солевой агар». Оценку эффективности бактерицидного действия метиленового синего проводили на агаре Мюллера-Хинтона № 2 аналогично диско-диффузному методу оценки резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Для облучения различными длинами волн использовали прибор «LIKA-Led» (Фотоника Плюс) со светодиодными излучателями с длинами волн 390 нм, 460 нм и 660 нм. Мощность излучения для каждой длины волны составляла 100 мВт, продолжительность — 20 мин; 30 мин; 40 мин. Согласно продолжительности, доза облучения составляла 21 Дж/см², 31,5 Дж/см², 42,1 Дж/см². Математическую и статистическую обработку данных проводили в программном пакете Originlab 8.0.

Результаты. Увеличение количества сшивающего агента в гидрогелях на основе сополимера декстран-полиакриламид обеспечивает снижение скорости диффузии метиленового синего из гидрогеля. Ультрафиолетовое излучение (390 нм) обеспечивает снижение количества колоний *S. aureus* на 80 % при экспозиции 20 мин. Дальнейшее увеличение экспозиции не способствует значительным изменениям этого показателя. Синий свет (460 нм) снижает присутствие данного штамма микроорганизмов на 66 % при 20 мин экспозиции и достигает уровня воздействия ультрафиолетового излучения при экспозиции 30 мин. Красный свет (660 нм) не оказывает бактерицидного действия. Минимальную бактерицидную активность метиленового синего выявлено в концентрациях 0,001% и 0,0001% — 6 мм. Синергическое действие 0,001% метиленового синего и красного света способствует увеличению противомикробной активности на 40 % (до 10 мм).

Выводы. С целью фотоинактивации *Staphylococcus aureus* целесообразно применять низкоэнергетический красный свет с длиной волны 660 нм в комплексе с насыщенными метиленовым синим (0,001%) гидрогелями. Синергическое действие красного света и метиленового синего обеспечивает генерацию активных радикалов, которые способствуют задержке роста микроорганизмов.

Ключевые слова: фотоинактивация бактерий, фотосенсибилизаторы, красный свет, синий свет, ультрафиолетовый свет, метиленовый синий.

Вступ

У клінічній практиці при лікуванні ранових процесів застосовують асептичний перев'язувальний матеріал, який закриває поверхню рани від інфікування і одночасно підтримує вологе середовище на поверхні рани, яке сприяє регенерації тканин. Такі умови також сприяють розмноженню патогенної мікрофлори, яка конститутивно присутня на шкірі. Розмноження мікрофлори у рані

спричиняє розвиток патологічних процесів, які перешкоджають її загоєнню. Для попередження таких наслідків застосовують розчини антибіотиків або антисептиків, які мають бактерицидну або бактеріостатичну дію і забезпечують необхідний лікувальний ефект. Проте швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів знижує ефективність дії антибіотиків. Альтернативою є засоби на основі неорганічних сполук: іони, оксиди металів і їх нано-

частинки, хелати та інші. Вони забезпечують неселективну дію і на відміну від впливу антибіотиків на грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми, мають множинні механізми дії [1]. Ще одним перспективним напрямком терапії ранових процесів та хронічних виразок є застосування фотодинамічної терапії. Видиме світло володіє сильними дезінфікуючими властивостями, хоча цей факт менш відомий ніж інактивація мікроорганізмів ультрафіолетовим випромінюванням. На відміну від високоенергетичного УФ-випромінювання, видиме світло менш шкідливе [2]. Його можна застосовувати з меншими ризиками при опроміненні тканин організму. Важливим елементом бактерицидної дії такого світла є наявність бактеріальних фотосенсибілізаторів. З'ясовано присутність таких сполук, які при поглинанні світла у діапазоні 405–470 нм руйнують або сприяють утворенню засобів, які порушують метаболізм мікроорганізмів [3,4]. Поглинання у цій області забезпечується різними типами порфіринів: копропорфірин III, протопорфірин IX, уропорфірин III та інші, що виконують функції внутрішніх фотосенсибілізаторів [3,5].

Для збільшення бактерицидної активності певних довжин світлового випромінювання застосовують фотосенсибілізатори, які при поглинанні світла здатні генерувати активні радикали або взаємодіяти з клітинними мішенями, інактивуючи їх. Це насамперед барвники з максимумами поглинання у червоній та зеленій областях видимого діапазону електромагнітних коливань. Ці ділянки спектру практично не виявляють патогенної дії на бактерій, але при додаванні у середовище фотосенсибілізатора, здатні викликати їх загибель [6]. Серед таких сполук найбільш відомим є метиленовий синій. Максимум поглинання його водних розчинів знаходиться в червоній ділянці спектра 668 нм. При димеризації відбувається зсув у короткохвильову область до 612 нм. Метод фотодинамічної терапії базується на взаємодії видимого світла та фотосенсибілізатора, який при фотоактивації генерує короткоживучі цитотоксичні види радикалів. Після фотостимуляції фотосенсибілізатор переходить з синглетного у триплетний стан за механізмами міжсистемних переходів, який, у свою чергу, вступає у реакцію з навколишніми молекулами, генеруючи різні радикали та перекис водню або здатен передавати свою енергію на молекулярний кисень з утворенням його синглетного стану. Утворені вільні радикали та синглетний кисень взаємодіють з різними клітинними мішенями, в тому числі мембранами, нуклеїновими кислотами та ензиматичними комплексами, порушуючи їх функціонування [6].

Використання матеріалів, насичених такими фотосенсибілізаторами, значно підвищує ефективність їх дії завдяки тривалій підтримці необхідних терапевтичних концентрацій речовини у місці ураження. Полімери з високим вмістом води, низькою

токсичністю та високою біосумісністю, так звані гідрогелі, застосовують саме з метою попередження або лікування бактеріальної контамінації ран [1]. Їх структура дозволяє утримувати необхідну кількість лікарської речовини та з певною швидкістю вивільняти її в навколишнє середовище.

Згідно наведених даних, ми перевіряли бактерицидну активність насичених метиленовим синім гідрогелів на основі кополімерів декстран-поліакриламід при їх опроміненні різними довжинами хвиль.

Матеріали та методи

У дослідженнях використано гідрогелі на основі кополімеру декстран-поліакриламід з варіюванням кількості зшиваючого агента N,N'-метилен-біс-акриламід 0,2 %, 0,4 %, 0,6 % [7]. Для синтезу використовували декстран від Fluka з $M_w = 2 \times 10^5$ г/моль, акриламід від Sigma-Aldrich, N,N'-метилен-біс-акриламід від Sigma-Aldrich. Синтез гідрогелів детально описано у [7]. Для насичення гідрогелів метиленовим синім (Fluka) готували маточний розчин 1% з наступним розведенням до необхідної концентрації.

Оцінка швидкості дифузії метиленового синього.

Для оцінки швидкості дифузії низькомолекулярних речовин у досліджених гідрогелях використовували розчин метиленового синього у концентрації 25×10^{-5} %, що має максимум поглинання у діапазоні 668 нм та найвищу чутливість виявлення змін концентрації. Вищі концентрації барвника сприяють його димеризації і появі додаткового максимуму поглинання, які спотворюватимуть отримані результати.

Насичення матеріалу проводили у 50 мл 25×10^{-5} % метиленового синього протягом 24 год. Використовували гідратований гідрогель. Вимірювання здійснювали з інтервалом 10 хв протягом 150 хв до досягнення рівноважної концентрації барвника у розчині. Відношення гідрогель : вода = 1 : 4. Для розрахунку швидкості виходу барвника проводили розрахунок першої похідної рівняння наростання концентрації у часі. Для цього отриману криву лінеаризували у логарифмічних координатах часу ($\ln t$) та оптичного поглинання ($\ln D$) з наступним фітуванням за лінійним законом. Кут нахилу отриманої кривої відповідає швидкості наростання функції, або її першій похідній. Враховуючи коливання оптичного поглинання, пов'язані з особливостями вимірювання, ми отримали незначні відхилення від лінійного діапазону, що вкладаються у допустимі рамки.

Аналогічно здійснювали вимірювання абсорбції метиленового синього (25×10^{-5} %) протягом 150 хв з інтервалом 10 хв до досягнення рівноважної концентрації барвника. Відношення гідрогель : розчин метиленового синього = 1 : 4.

Математичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми OriginLab 8.0. Повторність досліду чотирикратна.

Мікробіологічні дослідження.

У дослідженнях використовували дикі штами *Staphylococcus aureus*, отримані на елективному середовищі «Жовтково-сольовий агар». Це тверде поживне середовище для диференційованого вирощування стафілококів, яке містить 10% хлориду натрію. Присутність яєчного жовтка дозволяє виявити фермент лецитиназу (лецитовітеллазу), яку продукують піогенні стафілококи. Лецитиназа розщеплює лецитин на фосфорхоліни та нерозчинні у воді дигліцериди, тому середовище навколо лецитиназопозитивних колоній мутніє і з'являється райдужний ореол.

Склад:

1. М'ясо-пептонний агар (МПА) — 70% (v/v).
 2. Хлорид натрію — 10% (v/w).
 3. Жовткова емульсія в 0,9% NaCl — 20% (v/v).
- pH = 7,3.

Оцінку чутливості вибраних штамів мікроорганізмів до дії світла та метиленового синього проводили на твердому середовищі згідно рекомендацій наказу № 167 МОЗ від 05.04.2007. Методичні вказівки «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона № 2 наступного складу:

1. Гідролізат казеїну — 17,5 г/л.
2. Гідролізат серця — 2 г/л.
3. Крохмаль водорозчинний (ЧДА) — 1,5 г/л.
4. Агар-агар — 17 г/л.

pH = 7,3

Для досліджень чашку Петрі розділяли на 4 сектори: 1 — контроль, 2 — опромінення відповідною довжиною хвилі, 3 — гідрогель з метиленовим синім, 4 — гідрогель з метиленовим синім + опромінення світлом.

Для опромінення використовували прилад «ЛІКА-Лед» (Фотоніка Плюс) зі світлодіодними випромінювачами із довжинами хвиль 390 нм, 460 нм та 660 нм. Потужність випромінювання для кожної довжини хвилі становила 100 мВт, тривалість — 20 хв; 30 хв; 40 хв. Відповідно тривалості, доза опромінення становила 21 Дж/см², 31,5 Дж/см², 42,1 Дж/см². Насичення гідрогелю метиленовим синім проводили у розчинах з концентрацією барвника 0,0001% та 0,001% протягом 12 год. Ефективність дії гідрогелів, насичених метиленовим синім, визначали за змінами зони затримки росту культури бактерій навколо зразка, аналогічно диско-дифузійному методу визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Бактерицидну дію світла визначали за зміною кількості колоній *S. aureus* у зоні опромінення. У цьому випадку використовували розведену суспензію бактерій до концентрації близько 10⁵ у 1 мл. Кон-

троль проводили підрахунком кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) у камері Горяєва після фарбування аліквоти суспензії акридиновим помаранчевим з кінцевою концентрацією барвника 0,001%. Люмінесценцію досліджували при довжині хвилі емісії — 530 нм. Акридиновий помаранчевий при зв'язуванні з нуклеїновими кислотами утворює флуоресцентні комплекси: з ДНК — з емісією у зеленій ділянці спектра і РНК — помаранчевій. Повторність дослідів восьмикратна.

Результати

Швидкість дифузії метиленового синього.

Дослідженням абсорбції метиленового синього у матеріалах виявили залежність швидкості процесу від кількості зшиваючого агента, що відповідає щільності полімерної сітки. Формування рівноважного стану при вивченні абсорбції барвника у гідрогель спостерігали через 130–150 хв (рис. 1). При цьому виявлено залежність швидкості поглинання від кількості зшиваючого агента: 0,2% — 0,1012 хв⁻¹, 0,4% — 0,0762 хв⁻¹, 0,6% — 0,0693 хв⁻¹.

Десорбція поглиненої речовини вказує на потенційні можливості до застосування тих чи інших лікарських засобів, що забезпечує створення та підтримку терапевтичних концентрацій діючої речовини в місці локалізації гідрогелю.

Швидкість дифузії метиленового синього з кополімеру декстран-20000 — акриламід з різною кількістю зшиваючого агента представлено на рис. 2. Виявлено формування рівноваги через 150 хв для всіх зразків, за умови використання гідрогелю, що насичений 25 × 10⁻⁵% барвником. Швидкість процесу зростає по мірі зниження щільності сітки матеріалу. Показник для гідрогелю з 0,2% біс-акриламідів (w/w) становить 0,3956 хв⁻¹, 0,4% — 0,3518 хв⁻¹ та 0,6% — 0,3255 хв⁻¹.

Мікробіологічні дослідження

Опромінення світлом *S. aureus* на межі видимого і ультрафіолетового діапазону (390 нм) з дозуванням 21 Дж/см², 31,5 Дж/см², 42,1 Дж/см² сприяє зниженню кількості колоній мікроорганізмів до 20% від початкової кількості (рис. 3). Подальше збільшення експозиції не сприяє значним змінам цього показника і при тривалості опромінення 40 хв з дозою 42,1 Дж/см² кількість колоній *S. aureus* становить 11% від початкової. Аналогічне дозування синього світла (460 нм) дозволяє з меншою ефективністю знизити початкову кількість КУО. Доза опромінення 21 Дж/см² сприяє зниженню показника на 66%, 31,5 Дж/см² — 80%, 42,1 Дж/см² — 85%. Отже, ефективність фотоінактивації культури *S. aureus* світлом в діапазоні 460 нм більш залежна від кількості енергії, що подається, і як наслідок, тривалості експозиції.

Для надання бактерицидних властивостей у червоній ділянці спектру ми використали гідрогелі, насичені розчином метиленового синього.

Максимуми поглинання його мономерної форми знаходяться у червоній ділянці спектру (668 нм), а димерної — зсунуті у короткохвильовий діапазон (612 нм). При фотоактивації червоним світлом метиленовий синій здатен генерувати активні форми кисню (синглетний кисень), які мають патогенну дію на мікрофлору. Проведені нами дослідження виявили незначну бактеріцидну дію на грам-позитивну мікрофлору (*S. aureus*) з затримкою росту на площі діаметром близько 6–7 мм при концентраціях 0,001 % та 0,0001 % (рис. 4).

Збільшення концентрації метиленового синього до 0,001 % та дози червоного світла (660 нм) до 42,1 Дж/см² сприяє зростанню цього показника до 9–10 мм. Отже, кополімери декстран-20 000 — поліакриламід, насичені 0,001 % розчином метиле-

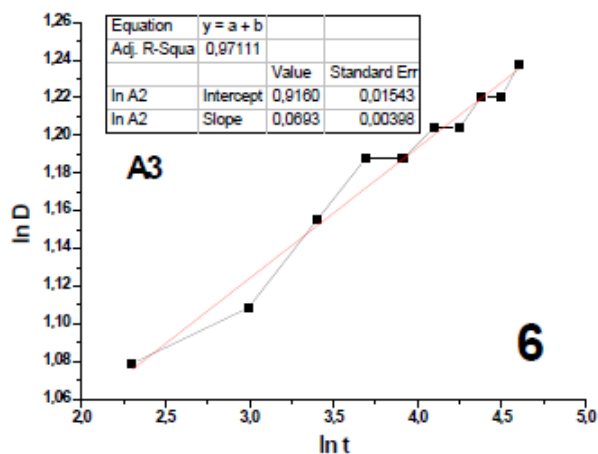
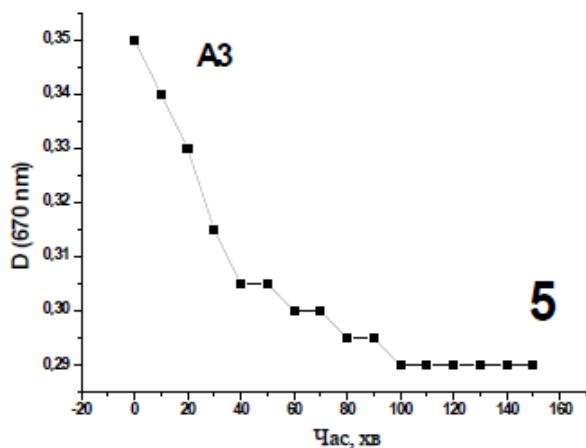
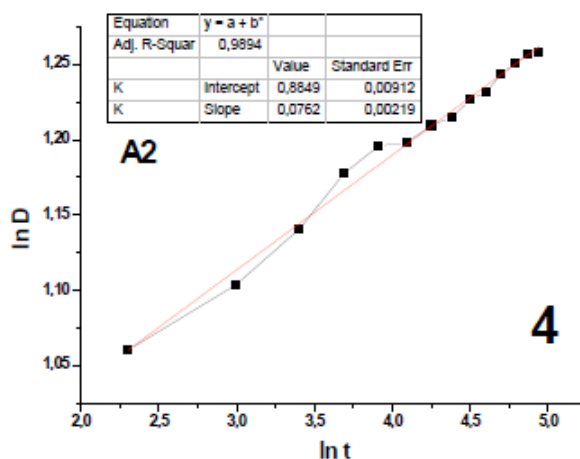
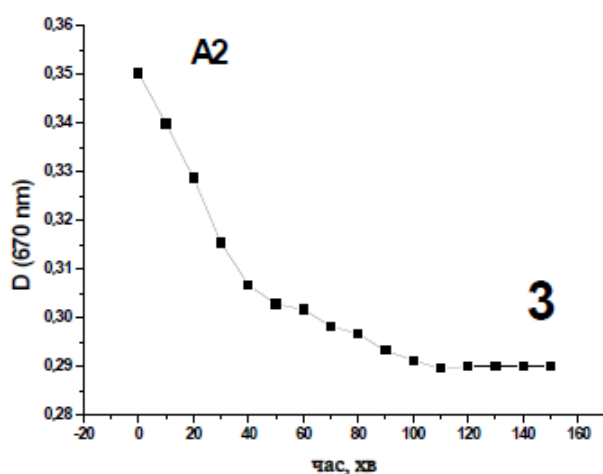
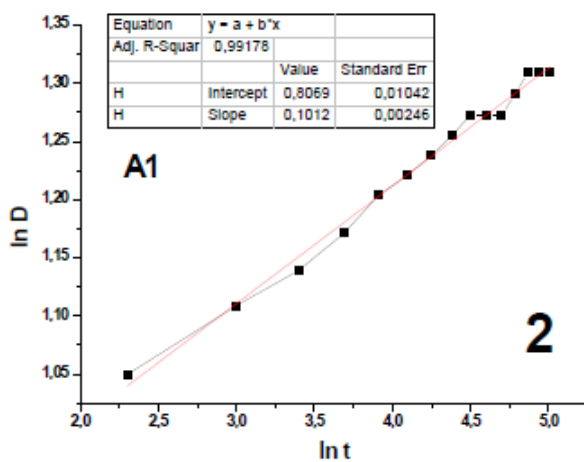
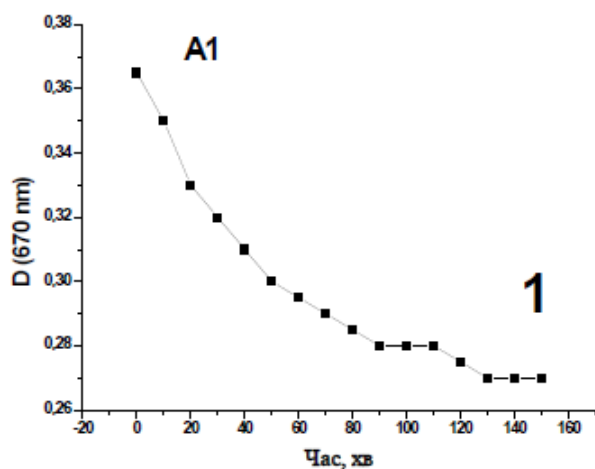


Рис. 1. Дифузія (1, 3, 5) метиленового синього у кополімер декстран-20 000 — акриламід з кількістю зшиваючого агента 0,2 % (w/w) (A1), 0,4 % (w/w) (A2), 0,6 % (w/w) (A3) та розрахунок швидкості процесу дифузії (2, 4, 6)

нового синього у комплексі з червоним світлом виявляють вищу бактерицидну дію, ніж окремо пігмент та опромінення червоним світлом.

Обговорення

Отримані результати зміни швидкості дифузії метиленового синього дозволяють готувати матеріали, насичені барвником з необхідною

швидкістю виходу його у навколишнє середовище. Це дозволяє тривалий час підтримувати задану терапевтичну концентрацію барвника у місці локалізації гідрогелю. Зважаючи на різну швидкість метаболізму мікроорганізмів, такі результати є корисними для прикладної медицини. Зв'язування барвника з різними структурами бактеріальної клітини, такими як пептидоглікани, поліфосфати

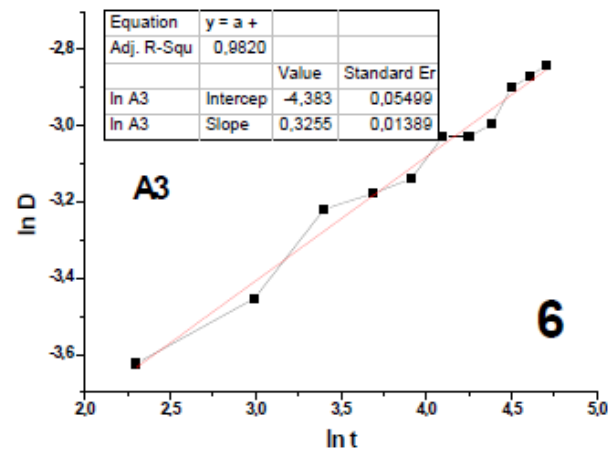
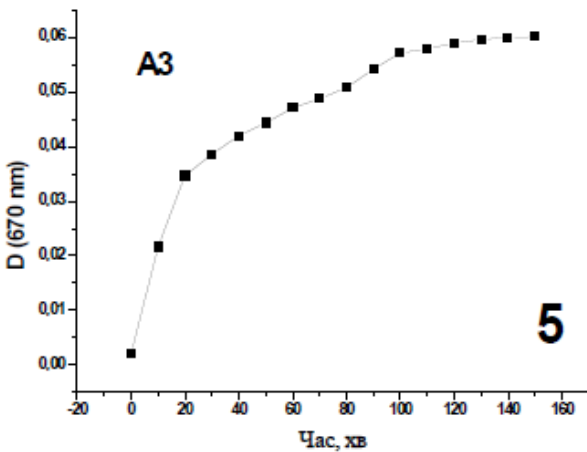
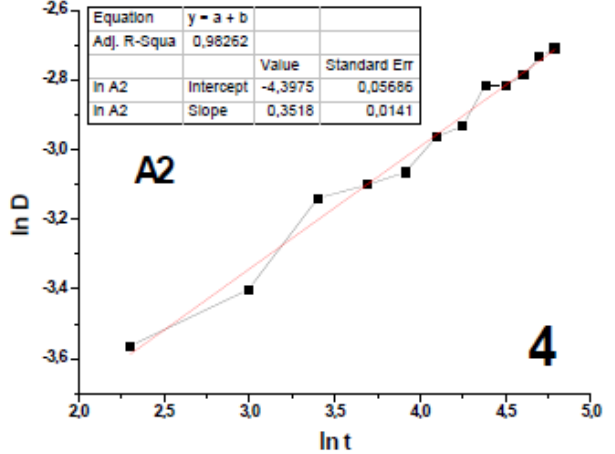
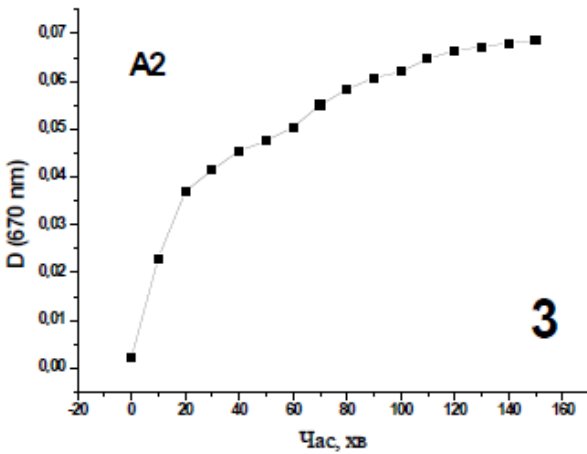
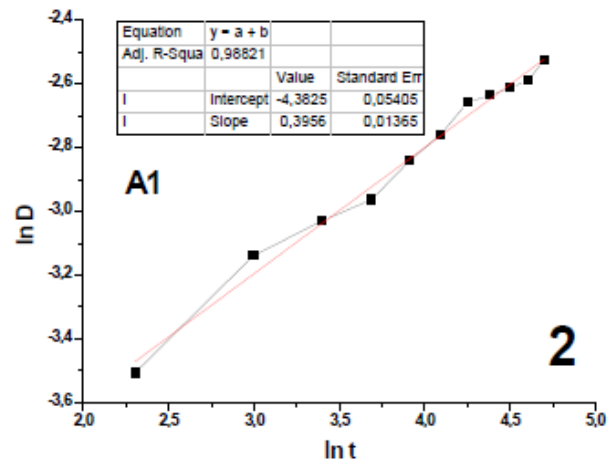
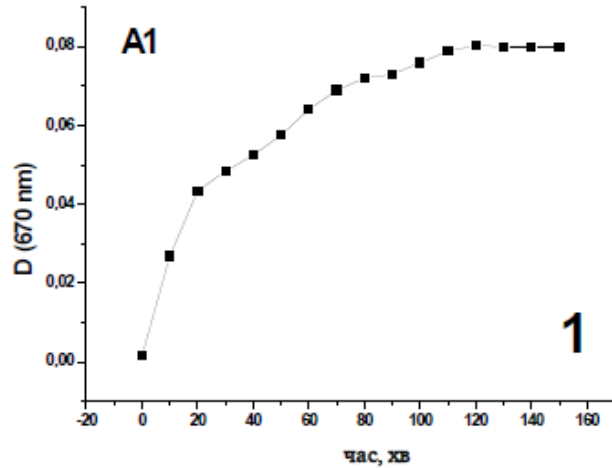


Рис. 2. Дифузія (1, 3, 5) метиленового синього з кополімеру декстран-20 000 — акриламід з кількістю зшиваючого агента 0,2 % (w/w) (A1), 0,4 % (w/w) (A2), 0,6 % (w/w) (A3) та розрахунок швидкості процесу дифузії (2, 4, 6)

та інші складові, підвищує його ефективність при проведенні фотодинамічної терапії. Отримані результати дозволяють формувати припущення про швидкість насичення низькомолекулярними лікарськими засобами та неорганічними сполуками, такими як водорозчинні солі металів, їх оксиди та інші речовини за умови відсутності формування агрегатів, що перешкоджатимуть дифузії.

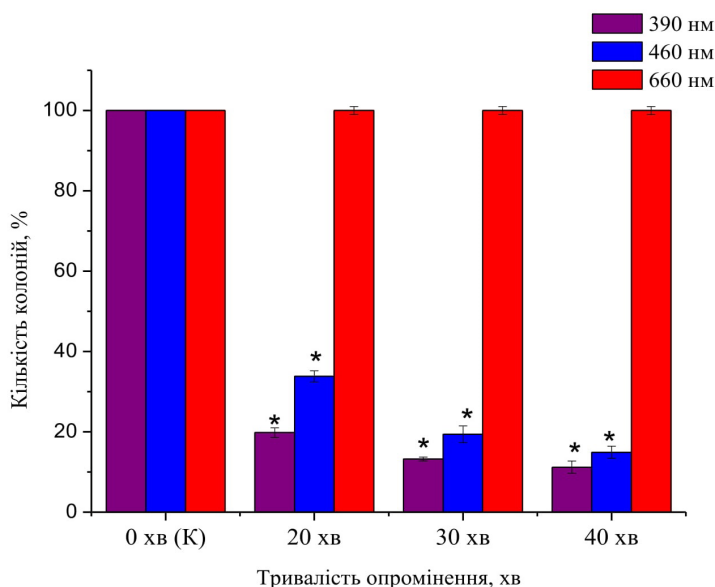


Рис. 3. Бактерицидна дія світла видимого діапазону з довжинами хвиль 390 нм, 460 нм, 660 нм та потужністю випромінювання 100 мВт на культуру *S. aureus* при різній тривалості експозиції — 20 хв, 30 хв, 40 хв (* $p < 0,05$)

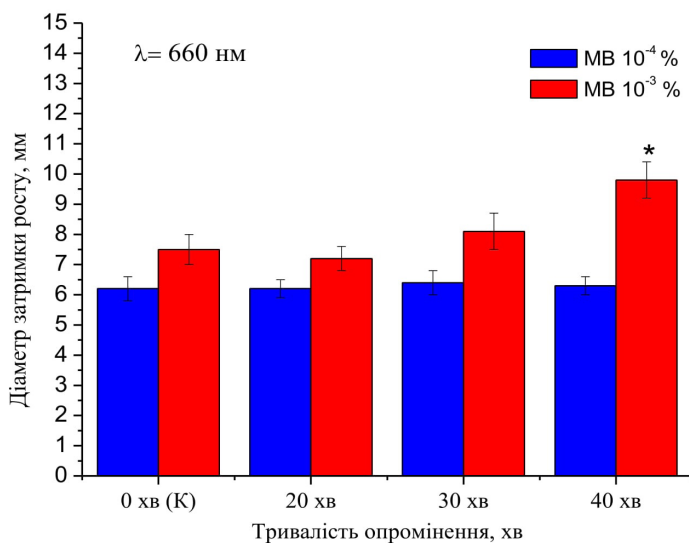


Рис. 4. Комплексна бактерицидна дія червоного світла 660 нм з потужністю випромінювання 100 мВт та метиленового синього (10⁻⁴, 10⁻³ %) у кополімері декстран-20 000 — поліакриламід на культуру *S. aureus* при різній тривалості експозиції 20 хв, 30 хв, 40 хв (* $p < 0,05$)

Поступове збільшення концентрації метиленового синього та її підтримка в середовищі забезпечує неперервне надходження барвника у прокаріотичні клітини, а додаткове опромінення червоним світлом діапазону 660 нм викликає генерацію синглетного кисню і активних радикалів. Разом з тим, певні довжини хвиль здатні самостійно знищувати мікроорганізми. Зокрема, таку дію має високое-

нергетичне ультрафіолетове опромінення на межі видимого діапазону 390 нм. Цю ділянку спектру застосовують для інактивації мікроорганізмів різних видів [8]. Мішенями дії синього світла (460 нм) є група гемопорфіринів, які входять до складу системи електронтранспортного ланцюга дихання. Вони відіграють важливу роль у окисно-відновних процесах. Для довгохвильової ділянки видимого спектру світла практично не ідентифіковано внутрішніх фотосенсибілізаторів у прокаріоті за винятком бактеріохлорофілів та бактеріородопсинів архей [9,10]. Бактеріохлорофіли та інші пігменти притаманні фотосинтезуючим прокаріотам. Максимуми їх поглинання знаходяться в інфрачервоній області — 800 нм, 850 нм, 900 нм [11]. Родопсини виконують функцію світлочутливих молекул, що попереджають бактерії про вплив шкідливого випромінювання. Максимуми їх поглинання знаходяться у межах 500 нм. Низькоенергетичне червоне світло у діапазоні 660 нм не поглинається внутрішньоклітинними бактеріальними фотосенсибілізаторами, тому воно не виявляє бактерицидної дії.

Враховуючи можливий патогенний вплив короткохвильового діапазону видимого спектру світла на еукаріотичні клітини та тканини, доцільно застосовувати з терапевтичною метою довгохвильове випромінювання. Для підвищення його бактерицидної активності варто використовувати фотосенсибілізатори, які здатні при збудженні утворювати активні молекули, які взаємодіють з ключовими складовими бактеріальних клітин. Крім того, літературні дані вказують на значні енергії опромінення червоним світлом (650–700 нм) для інактивації різних видів мікроорганізмів [8]. Для зменшення концентрації *Escherichia coli* у 10 разів необхідна енергія 1 700 300 Дж/см² (660 нм), 13 000 000 Дж/см² (730 нм); *S. aureus* — 34,8 Дж/см² (660 нм) [8]. Виявлена синергічна дія метиленового синього та червоного світла (660 нм) ефективніша ніж окремі складові. Діапазон синергічної бактерицидної дії складає 3–4 мм навколо гідрогелю порівняно з 1 мм при використанні лише метиленового

синього. Отримані результати вказують на потенційні можливості застосування даної методики з отриманням бактерицидної та бактеріостатичної дії при лікуванні ранових процесів та хронічних виразок. Крім того, існують дані підвищення регенерації тканин під дією низькоенергетичного лазерного та LED випромінювання заданої довжини хвилі, в тому числі підвищення проліферації фібробластів, грануляції формування тканин, синтезу колагену та стимуляції ангиогенезу [12].

Висновки

Враховуючи отримані результати дослідження, з метою фотоінактивації *Staphylococcus aureus in vitro* доцільно застосовувати низькоенергетичне червоне світло з довжиною хвилі 660 нм у комплексі з гідрогелями, насиченими метиленовим синім (0,001 %). Синергічна дія червоного світла (660 нм) та метиленового синього забезпечує генерацію активних радикалів, які *in vitro* сприяють затримці росту мікроорганізмів, що може бути використано при лікуванні ранових процесів та хронічних виразок.

Література

- Li S, Dong S, Xu W, Tu S, Yan L, Zhao C, Ding J, Chen X. Antibacterial Hydrogels. *Advanced science* (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany), 2018;5(5):1700527. doi:10.1002/advs.201700527
- Ramakrishnan P, Maclean M, MacGregor S, Anderson J, Grant M. Cytotoxic responses to 405nm light exposure in mammalian and bacterial cells: Involvement of reactive oxygen species. *Toxicol In Vitro*, 2016;33:54-62. doi:10.1016/j.tiv.2016.02.011
- Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(1): 17-24.
- Guffey J, Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. *Photomed Laser Surg*, 2006;24(6):684-8.
- Feuerstein O, Ginsburg I, Dayan E, Veler D, Weiss E. Mechanism of visible light phototoxicity on *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Photochem. Photobiol.* 2005;81(5):1186-9.
- Mahmoudi H, Bahador A, Pourhajibagher M, Alikhani M. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. *J Lasers Med Sci*, 2018;9(3): 154–60. doi:10.15171/jlms.2018.29
- Nadtoka O, Kutsevol N, Krysa V, Krysa B. (2018). Hybrid polyacryamide hydrogels: Synthesis, properties and prospects of application. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2018;672(1): 1-10. doi:10.1080/15421406.2018.1542089
- Hessling M, Spellerberg B, Hoenes K. Photoinactivation of bacteria by endogenous photosensitizers and exposure to visible light of different wavelengths – a review on existing data. *FEMS Microbiol Lett*, 2017;364(2):fnw270. doi:10.1093/femsle/fnw270
- Yu J, Liang R, Liu F, Martínez T. First-Principles Characterization of the Elusive I Fluorescent State and the Structural Evolution of Retinal Protonated Schiff Base in Bacteriorhodopsin. *J Am Chem Soc*, 2019;141(45):18193-203. doi:10.1021/jacs.9b08941
- Kiang N, Siefert J, Govindjee BR. (2007). Spectral signatures of photosynthesis. I. Review of Earth organisms. *Astrobiology*, 2007;7(1):222-51.
- Oren A. Characterization of Pigments of Prokaryotes and Their Use in Taxonomy and Classification. *Methods in Microbiology*, 2011;38:261-82. doi:10.1016/B978-0-12-387730-7.00012-7
- Chaves M, Araujo A, Piancastelli A, Pinotti M. (2014). Effect of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(4):616-23. doi:10.1590/abd1806-4841.20142519.

INSTRUCTION TO AUTHORS

Photobiology and Photomedicine is an international scientific and practical peer-reviewed journal devoted to experimental and theoretical research in the field of clinical photomedicine, photobiology and experimental photomedicine, physical and technical outlines of photobiology and photomedicine.

Articles are published in Ukrainian, Russian or English.

Material of the article is submitted to the editors office to a USB flash drives or e-mail, in the following structure:

- the text of the article;
- illustrations of articles with separate graphic files;
- high-quality portrait photographs of authors (**photos inserted in Word are not accepted!**).

The text of the article should be typed in 11 pt, Times New Roman, with a single line spacing. Margins on the pages: top and bottom – 2 cm; left – 3 cm; right – 2 cm.

Required structural elements of the article:

1. UDC
2. Title of article
3. Information about the authors: initials and surname, academic degree, academic rank, position, workplace (organization name, address), contact number, e-mail address, ORCID
4. Annotation and keywords
5. The main text of the article
6. References

Requirements to the text of the article

The title of article should be short, informative and reflect the content of the work.

The annotation should have a volume of 1800 phonetic symbols. It is based on the type of abstracts in abstract journals and reflects the essence of experiments, the main results and their interpretation. The abstract should not contain ballast words, introductory phrases and non-informative expressions.

The section “**Introduction**” should contain a statement of the problem in its general form and its connection with important scientific or practical tasks; a brief analysis of recent research and publications in which the solution to this problem was initiated, the identification of specific outstanding issues to which this article is devoted, and the formulation of the purpose of the work. In other words, the introduction should answer the question: what is known in this area; what remains unknown; what is the task of this work.

The section “**Methodology**” should contain information about objects of the research, experimental conditions, analytical methods, devices and reagents. This section also provides information about retries of experiments, methods of statistical analysis of results.

In the section “**Results**” it is necessary to describe the detected effects. The presentation of the results should reflect common factors that follow from the received data.

The purpose of the section “**Discussion**” is the generalization and interpretation of the results, the analysis of cause-effect relationships between the detected effects. The obtained information should be compared with the available literature and show its novelty. The discussion should conclude with the answer to the question posed in the introduction.

References (list of reference links) and designation of quotations in the text are made in Vancouver style. The designation of quotations in the text is given in square brackets in Arabic numerals; consecutive numbering is used (in the order of mention in the text). If the surname of the author of the quoted work is indicated in a paraphrase or a quotation inside the line, the designation of quotation is placed immediately after the last name. If the author's surname is not specified in the text, then designation of quotation is put at the end of the quoted text after the punctuation marks. If the source is mentioned in the text again, it should be assigned the same number. When quoting several sources at the same time, it is necessary to list each number in brackets, with a comma or dash without gap.

Example: ... navigation controlled laser interstitial thermal therapy method. [11,16,18-20]

The bibliographic description of the list of reference links

If the publication contains from *one to six authors*, the reference should list them all with a comma. If authors are *more than six*, it is necessary to list six authors with a comma and to note “et. al.” The reference should reduce the number of pages, where possible, for example, if the quotation is placed on pages 123-126, then the reference is 123-6. If the publication has a DOI, then it should be specified after the URL. It is necessary to reduce the names of the months in the dates of the treatment/publication, etc. The names of the journals should be decreased.

After the list of references that contains bibliographic descriptions of non-English sources is additionally provided the list of references "References", compiled according to the following rules:

In English-language articles where the list of references is given in English, a bibliographic description of non-English sources (Russian, Ukrainian, etc.) is made up of the following rules:

- the surnames and initials of the authors are transliterated;
- title of the article (section of the book): translation into English in square brackets;
- name of the journal (book): transliterated name, then translated into English in square brackets;
- the city of publication of the book: translation into English; name of publishing house: transliteration with the addition of acronym Publ.

- at the end of the bibliographic description, the source language is indicated in parentheses.

Detailed instruction for filling out the references can be found on the journal's website:

www.fnfjournal.univer.kharkov.ua.

Examples of references

1) Article from the journal: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol*. 2005 Jan 12;62(1):112-6.

Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. *Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника*. 2015 Янв 8;58(12):53-61.

2) Book: Carlson BM. *Human embryology and developmental biology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3) Materials of conferences: Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. *Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners*; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.

4) Patent: Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.

5) Article from the Russian-language journal. Sigal VL, Bidnenko VN. [Mechanism of destruction of tumor tissue with local hyperthermia]. *Vestnik novyih meditsinskih tekhnologiy [Herald of new medical technologies]*. 2000;7(4):105-6. (in Russian)

Structural elements

Formulas and symbols mentioned in the text of the article should be typed in the formula editor Math Type Equation. Each formula should be a separate object, the font of all formulas is equal. Numbering of formulas is mandatory – in parentheses, from the right side of the text borders.

All illustrations and tables should have a title (for pictures – bottom, for the tables – top), they should be placed in appropriate places in the text of the article and be in sequence numbered.

Pictures are provided additionally with separate graphic files: drawings, diagrams, schemes, etc. submitted in **eps**, **ai** or **cdr** formats; photographs are submitted in **tiff** or **jpg** formats with a resolution of at least 300 dpi, with image sizes ranging from 80 mm to 170 mm wide.

Terms and designation of technical parameters should be used in accordance with the norms of the State Standard, and measurement units – in the international system of units (SI).

Editorial preparation of the article

An article that is supplied to the editorial office, is registered and sent to a scientific reviewer who signs the article for publication. If there are comments, the article is returned to the authors for revision.

The corrected version should be returned by the author to the editorial office together with the answer to the comments.

The editorial office reserves the right to correct and reduce the manuscript, as well as to return to the authors works that do not correspond to the journal's profile and requirements of the editorial office.

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

Фотобіологія та Фотомедицина — це міжнародний науково-практичний рецензований журнал, присвячений експериментальним та теоретичним дослідженням в області клінічної фотомедицини, фотобіології та експериментальної фотомедицини, фізико-технічних основ фотобіології та фотомедицини.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами.

Матеріал статті до редакції подається на USB-флеш-накопичувачах або електронною поштою, у наступному складі:

- текст статті;
- ілюстрації статті окремими графічними файлами;
- якісні портретні фотографії авторів (**фотографії, вставлені в Word, не приймаються!**).

Текст статті має бути набраний шрифтом 11 pt, Times New Roman, з одинарним міжрядковим інтервалом. Поля на сторінках: верхнє і нижнє — 2 см; ліве — 3 см; праве — 2 см.

Обов'язкові структурні елементи статті:

1. УДК
2. Заголовок статті
3. Відомості про авторів: ініціали та прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи (назва організації, адреса), контактний телефон, адреса електронної пошти, ORCID
4. Анотація та ключові слова
5. Основний текст статті
6. Посилання

Вимоги до тексту статті

Назва статті має бути короткою, інформативною і відображати зміст роботи.

Анотація повинна мати обсяг 1800 фонетичних знаків. Вона будується на кшталт рефератів в реферативних журналах і відображає суть експериментів, основні результати та їх інтерпретацію. Анотація не повинна містити баластні слова, вступні фрази і неінформативні вирази.

Розділ «**Вступ**» повинен містити постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; короткий аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, виділення конкретних невирішених питань, яким присвячується означена стаття, формулювання мети роботи. Іншими словами, вступ повинен відповідати на питання: що відомо в даній області; що залишається невідомим; яка задача даної роботи.

Розділ «**Методика**» повинен містити відомості про об'єкти дослідження, умови експериментів, аналітичні методи, прилади та реактиви. У цьому ж розділі подаються відомості про повторення експериментів, методи статистичного аналізу результатів.

У розділі «**Результати**» необхідно описати виявлені ефекти. Виклад результатів повинен відображати закономірності, які впливають з отриманих даних.

Завданням розділу «**Обговорення**» є узагальнення та інтерпретація результатів, аналіз причинно-наслідкових зв'язків між виявленими ефектами. Отриману інформацію необхідно порівняти з наявними літературними даними і показати її новизну. Обговорення повинно завершуватися відповіддю на питання, поставлене у вступі.

Посилання (список використаних джерел) та позначення цитування в тексті слід оформлювати за Ванкуверським стилем. Позначення цитування в тексті подається у квадратних дужках арабськими цифрами; застосовується наскрізне нумерування (у порядку згадування в тексті). Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища. Якщо ж прізвище автора не вказано в тексті, то позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків. Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер. При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер у дужках, через кому або тире без пробілів.

Приклад: ... navigation controlled laser interstitial thermal therapy method. [11,16,18-20]

Правила бібліографічного опису для списку посилань

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому. Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.». У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-126, то в посиланні вказується 123-6. Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL. Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо. Назви журналів необхідно зазначати скорочено.

Якщо список посилань «Література» містить бібліографічні описи неангломовних джерел, то після нього подається додатково список посилань «References», складений за такими правилами:

- прізвища та ініціали авторів транслітеруються;
 - назва статті (розділу книги): переклад англійською мовою у квадратних дужках;
 - назва журналу (книги): транслітерована назва, потім переклад англійською мовою у квадратних дужках;
 - місце видання книги: переклад англійською мовою; назва видавництва: транслітерація з додаванням скорочення Publ.
 - у кінці бібліографічного опису в круглих дужках вказується мова джерела.
- З детальнішою інструкцією щодо оформлення посилань можна ознайомитись на сайті журналу: www.fnfjournal.univer.kharkov.ua.

Приклади посилань

1) Стаття з журналу: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.

Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.

2) Книга: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3) Матеріали конференцій: Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.

4) Патент: Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.

5) Стаття з російськомовного журналу: Sigal VL, Bidnenko VN. [Mechanism of destruction of tumor tissue with local hyperthermia]. Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy [Herald of new medical technologies]. 2000;7(4):105-6. (in Russian)

Структурні елементи

Формули та символи, що згадуються в тексті статті, повинні бути набрані в редакторі формул Math Type Equation. Кожна формула повинна бути окремим об'єктом, шрифт всіх формул одноманітний. Обов'язкова нумерація формул — у круглих дужках, з правого краю границь тексту.

Всі ілюстрації і таблиці повинні мати назви (для рисунків — знизу, для таблиць — зверху), вони повинні розташовуватися у відповідних місцях тексту статті і бути послідовно пронумеровані.

Рисунки подаються додатково окремими графічними файлами: креслення, діаграми, схеми і т. п. подаються в **eps**, **ai** чи **cdr** форматах; фотографії подаються в **tiff** чи **jpg** форматах з роздільною здатністю не менше ніж 300 dpi, розміром зображення від 80 мм до 170 мм завширшки.

Терміни і позначення технічних параметрів слід вживати відповідно до норм Держстандарту, а одиниці вимірювання — в міжнародній системі одиниць (СИ).

Редакційна підготовка статті

Стаття, яка надходить до редакції, реєструється і направляється науковому рецензенту, який підписує статтю до друку. При наявності зауважень статтю повертають авторам на доопрацювання.

Виправлений варіант автор повинен повернути до редакції разом з відповіддю на зауваження.

Редакція залишає за собою право виправляти та скорочувати рукопис, а також повертати авторам роботи, які не відповідають профілю журналу і вимогам редакції.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Фотобиология и Фотомедицина — это международный научно-практический рецензируемый журнал, посвященный экспериментальным и теоретическим исследованиям в области клинической фотомедицины, фотобиологии и экспериментальной фотомедицины, физико-технических основ фотобиологии и фотомедицины.

Статьи публикуются на украинском, русском или английском языках.

Материал статьи в редакцию подается на USB-флэш-накопителях или электронной почтой, в следующем составе:

- текст статьи;
- иллюстрации статьи отдельными графическими файлами;
- качественные портретные фотографии авторов (**фотографии, вставленные в Word, не принимаются!**).

Текст статьи должен быть набран шрифтом 11 pt, Times New Roman, с одинарным междустрочным интервалом. Поля на страницах: верхнее и нижнее — 2 см; левое — 3 см; правое — 2 см.

Обязательные структурные элементы статьи:

1. УДК
2. Заголовок статьи
3. Сведения об авторах: инициалы и фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (название организации, адрес), контактный телефон, адрес электронной почты, ORCID;
4. Аннотация и ключевые слова
5. Основной текст статьи
6. Литература

Требования к тексту статьи

Название статьи должно быть кратким, информативным и отражать содержание работы.

Аннотация должна иметь объем 1800 фонетических знаков. Она строится по типу рефератов в реферативных журналах и отражает 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 и практическими задачами; краткий анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы, выделение конкретных нерешенных вопросов, которым посвящена статья, формулировку цели работы. Иными словами, вступление должно отвечать на вопросы: что известно в данной области; что остается неизвестным; какая задача данной работы.

Раздел **«Методика»** должен содержать сведения об объектах исследования, условия экспериментов, аналитические методы, приборы и реактивы. В этом же разделе приводятся сведения о повторении экспериментов, методы статистического анализа результатов.

В разделе **«Результаты»** необходимо описать выявленные эффекты. Изложение результатов должно отражать закономерности, вытекающие 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, поставленный во введении.

Литературу (список использованных источников) и обозначения цитирования в тексте следует оформлять по Ванкуверскому стилю. Обозначение цитирования в тексте подается в квадратных скобках арабскими цифрами; применяется сквозная нумерация (в порядке упоминания в тексте). Если фамилия автора цитируемой работы указано в парафразе или цитате внутри строки, обозначение цитирования ставится сразу после фамилии. Если же фамилия автора не указана в тексте, то обозначение цитирования ставится в конце цитируемого текста после знаков препинания. Если источник упоминается в тексте снова, ему необходимо присвоить тот же номер. При цитировании нескольких источников одновременно, необходимо перечислить каждый номер в скобках, через запятую или тире без пробелов.

Пример: ... navigation controlled laser interstitial thermal therapy method. [11,16,18-20]

Правила библиографического описания для списка литературы

Если в публикации указано *от одного до шести авторов*, в ссылке необходимо перечислить их всех через запятую. Если *авторов более шести*, необходимо перечислить шесть авторов через запятую и указать «и др.». В ссылке необходимо сокращать число страниц, где это возможно, например, если цитату размещено на страницах 123-126, то в ссылке указывается 123-6. Если в публикации есть DOI, то

его необходимо указать после URL. Необходимо сокращать названия месяцев в датах обращения / публикации т. п. Названия журналов необходимо указывать сокращенно.

Если список ссылок «Литература» содержит библиографические описания неанглоязычных источников, то после него подается дополнительно список ссылок «References», составленный по следующим правилам:

- фамилии и инициалы авторов транслитерируются;
- название статьи (главы книги): перевод на английский язык в квадратных скобках;
- название журнала (книги): транслитерированное название, затем перевод на английский язык в квадратных скобках;
- место издания книги: перевод на английский язык; название издательства: транслитерация с добавлением сокращения Publ.
- в конце библиографического описания в круглых скобках указывается язык источника.

С подробной инструкцией по оформлению ссылок можно ознакомиться на сайте журнала: www.fnjournal.univer.kharkov.ua.

Примеры ссылок

1) Статья из журнала: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.

Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.

2) Книга: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3) Материалы конференций: Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.

4) Патент: Глухов ОЗ, Хархота ГИ, Агурова ИВ, Прохорова СИ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.

5) Статья из русскоязычного журнала: Sigal VL, Bidnenko VN. [Mechanism of destruction of tumor tissue with local hyperthermia]. Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy [Herald of new medical technologies]. 2000;7(4):105-6. (in Russian)

Структурные элементы

Формулы и символы, упоминаемые в тексте статьи, 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 правого края границ текста.

Все иллюстрации и таблицы должны иметь названия (для рисунков — снизу, для таблиц — сверху), они должны располагаться в соответствующих местах текста статьи и быть последовательно пронумерованы.

Рисунки подаются дополнительно отдельными графическими файлами: чертежи, диаграммы, схемы и т. п. подаются в **eps**, **ai** или **cdr** форматах; фотографии подаются в **tiff** или **jpg** форматах с разрешением не менее 300 dpi, размером изображения от 80 мм до 170 мм в ширину.

Термины и обозначения технических параметров следует употреблять в соответствии с нормами Госстандарта, а единицы измерения — в международной системе единиц (СИ).

Редакционная подготовка статьи

Статья, которая поступает в редакцию, регистрируется и направляется научному рецензенту, который подписывает 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

28 '2019

Міжнародний науково-практичний журнал

(Англійською, українською, російською мовами)

Комп'ютерне верстання *О.М. Бойкачова*

Відповідальна за випуск *Є.Г. Русанова*

Підписано до друку 30.09.2019. Формат 60×84/8. Папір офсетний.

Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 10,01. Обл.-вид. арк. 14,91.

Тираж 100 пр. Зам. № 95а/19. Безкоштовно.

61022, Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Видавництво

Надруковано: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

61022, Харків, майдан Свободи, 4, тел. +380 (057) 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09