

К.В. Попов

О МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ

В обзоре литературы обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, позволяющие уточнить патогенетические механизмы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, ИБС

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) успешно применяют для лечения больных различными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС) уже более 25 лет. За этот период накоплен богатый клинический опыт, убеждающий в высокой эффективности лазерного излучения как в красном, так и в ближнем инфракрасном (ИК) спектре оптического диапазона [4]. Исторически сложилось так, что формирование подавляющего большинства методик лазеротерапии (ЛТ) происходило эмпирическим путем, изучение же механизмов, как правило, следовало за полученным положительным клиническим эффектом.

Одним из первых замеченных патогенетических механизмов, который мог лежать в основе клинического действия ЛТ при ИБС, было системное улучшение *микроциркуляции*. По результатам конъюнктивальной биомикроскопии, как наружное облучение, так и внутривенное облучение крови вызывало уменьшение периваскулярной отечности, нормализацию соотношения артериоло-венулярных калибров, ликвидацию спастико-атонических состояний на уровне пре- и посткапилляров, ускорение кровотока, уменьшение распространенности агрегации эритроцитов, раскрытие ранее не функционировавших капилляров, соответственно, увеличение плотности капиллярной сети [4, 19].

Большой интерес представляет изучение влияния НИЛИ на *кровь* как в целом, так и на отдельные ее компоненты. При изучении фотохемилюминесценции крови было установлено, что циркулирующая в сосудистом русле кровь находится в относительно «темновых» условиях, обеспечивающих фоновый уровень фотохимических процессов. Воздействие оптического излучения на «темную» кровь активирует фотохимические процессы, что отражается в усилении

люминесценции крови. При внутрисосудистом облучении крови непосредственный контакт излучения с белками плазмы и клетками протекающей крови длится около 0,2 сек. Этого времени достаточно, чтобы активизировать фотохимические процессы, с одной стороны, и не создавать условия для истощения энергетических ресурсов в биологических структурах — с другой [16].

Изучение ИК-спектроскопических параметров крови показало, что в процессе ЛТ возникает изменение отношения интенсивностей двух полос поглощения связей Р—О, что предположительно связано с изменением структуры альбуминов крови [6]. Стимуляция пролиферации лейкоцитов лазерным излучением красного диапазона *in vitro* была значительно эффективней при облучении в цельной крови, чем изолированных; авторами предполагается участие гемоглобина с последующим запуском свободнорадикальных процессов [26].

В процессе ЛТ пациентов с различной патологией, включая ИБС, отмечено изменение содержания микроэлементов в плазме крови (меди, хрома, цинка), причем по завершении курса ЛТ наблюдалась нормализация всех микроэлементов [1].

Активно реагируют на лазерное облучение *эритроциты*. У больных ИБС с первых же сеансов ЛТ восстанавливалось соотношение реологических детерминант вязкостных свойств эритроцитов до уровня контроля [10]. Об улучшении функционального состояния мембран эритроцитов свидетельствовала нормализация кривой зависимости вязкости эритроцитарной взвеси от температуры [19]. В процессе ЛТ больных ИБС отмечено повышение осмотической резистентности эритроцитов [4]. При облучении НИЛИ крови, циркулирующей в аппарате искусственного кровообращения «сердце-легкие», обеспечивалась защита эритроцитов [28].

Снижение проницаемости мембран эритроцитов отмечали в процессе ЛТ больных пневмонией [1]. Облучение НИЛИ уменьшает поляризацию мембран эритроцитов, что приводит к очищению мембраны от токсических веществ и в результате – к нормализации мембранной проницаемости [17]. При внутривенной ЛТ больных ИБС было выявлено 4 типа динамики количества эритроцитов, что авторы связывают с различным прогнозом эффективности лазеролечения [22].

Облучение *in vitro* крови здоровых доноров и больных с различными заболеваниями вызывало активацию кислородзависимого метаболизма *нейтрофилов*. Облучение НИЛИ суспензии фагоцитов вызывало прайминг клеток, выражающийся в том, что после воздействия лазерным излучением последующая стимуляция лейкоцитов сопровождалась увеличением продукции активных форм кислорода. Эффективность проявлений прайминга лейкоцитов зависела как от дозы облучения, так и от концентрации порфиринов; в дозах, вызывающих прайминг, облучение НИЛИ приводило к увеличению концентрации ионов кальция в цитозоле клеток и, при определенных условиях, сопровождалось увеличением продукции NO [14]. Предварительно стимулированная хемилюминесценция нейтрофилов подавлялась 60-минутным облучением НИЛИ, причем эффект был больше выражен у курящих [30].

На качество микроциркуляции оказывает существенное влияние состояние *системы гемостаза*. Наиболее интересны с клинической точки зрения результаты внутривенной ЛТ больных острым инфарктом миокарда, пролеченных без применения антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитиков [15]. Сразу же после первого сеанса отмечали достоверное усиление фибринолиза, увеличение эндогенного гепарина; в последующем эти изменения сохранялись. С 7-х суток отмечали удлинение времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину, а с 14-х суток – снижение фибриногена и удлинение тромбинового времени. По мнению авторов исследования, именно такое плавное снижение гиперкоагуляции у больных с инфарктом миокарда наиболее целесообразно, т.к. отсутствие резких колебаний в системе гемостаза, характерных для лечения антикоагулянтами, предотвращает геморрагические и тромботические осложнения. Витральные опыты показали, что изменения свертываемости крови опосредуются, по-видимому, тромбоцитарным звеном гемостаза, так как облучение бестромбоцитарной плазмы не приводило к изменениям коагулограммы [23].

В опытах *in vitro* [23] было показано, что излучение гелий-неонового лазера снижало агрегацию *тромбоцитов* при введении различных стимуляторов агрегации: АДФ, коллагена, адреналина, фактора агрегации тромбоцитов, фибриногена. Высказывается мнение, что облучение гелий-неоновым лазером и красными светодиодами может быть альтернативным методом подавления функции тромбоцитов, особенно в случае индивидуальной непереносимости медикаментозных препаратов [9].

НИЛИ оказывает влияние на *газовый состав крови*. При экспериментальном транскутанном облучении белых крыс гелий-неоновым лазером с различными экспозициями отмечали увеличение pO_2 в артериальной крови, при этом pCO_2 в крови снижалось, насыщение гемоглобина кислородом оставалось на уровне контроля. В венозной крови отмечали снижение pH, уменьшение pO_2 , содержания оксигемоглобина и уровня бикарбоната HCO_3^- , возрастание дефицита буферных оснований. Таким образом, повышалась артерио-венозная разница по кислороду и содержанию оксигемоглобина, что свидетельствовало об увеличении экстракции кислорода тканями [3]. Последнее обстоятельство авторы объясняют снижением сродства гемоглобина к кислороду в кислой среде (эффект Бора), а также увеличением под влиянием НИЛИ содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата.

На фоне ЛТ облитерирующего атеросклероза нижних конечностей достоверно увеличивалось парциальное напряжение кислорода на тыле стопы у больных с низкими исходными показателями оксигенации тканей и снизилось – у больных с более высокими показателями [18]. По мнению авторов, такая селективность лазерного воздействия объясняется нормализацией обменных процессов в ишемизированных тканях.

Большинство исследователей, как в эксперименте, так и в клинике, отмечают снижение под влиянием ЛТ активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и других структурах, что сопровождалось активацией антиоксидантных механизмов [7, 25]. Исследование активности ПОЛ и антиоксидантной системы позволило раскрыть механизм «феномена обострения», часто возникающего у больных ИБС при лазерном облучении прекардиальных зон в период с 6-го по 10-й сеанс ЛТ: в этот период временно повышалось в крови содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов, что сопровождалось дефицитом α -токоферола. Биохимическая гипотеза клинически блестяще подтвердилась *ex juvantibus*: назначение больным препарата «Аевит» предупреждало клиническое

обострение в процессе лазеротерапии [2]. Через 1 месяц после курса ЛТ у больных ИБС отмечали снижение активности свободнорадикального окисления с достоверным уменьшением в крови промежуточных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также фосфолиполиза, что характеризовалось снижением активности фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах [4].

Ослабление основных факторов деструкции биомембран (ПОЛ, фосфолиполиз) ведет к изменению структуры ее фосфолипидного состава, росту полиеновых фракций, уменьшению фракций с насыщенными жирнокислотными остатками. Одновременно уменьшается пул мембранного холестерина, что сопровождается снижением отношения холестерин/фосфолипиды [4]. Описанные изменения автор трактует как синдром «биохимической адаптации», для которого характерны увеличение жидкости мембраны, рост активности встроенных в нее ферментов, оптимизация электролитного обмена и т.д.

Действие НИЛИ может иметь *стресслимитирующий* характер [8]. Показано, что ЛТ в ИК-диапазоне больных ИБС обладает антистрессовым действием, проявляющимся стабилизацией показателей сердечной деятельности при проведении холодовой пробы [4]. В эксперименте на крысах облучение НИЛИ области тимуса интактных животных в течение 16 секунд носило явно стрессовый характер: отмечено повышение в крови кортизола, снижение инсулина, трийодтиронина, тироксина. При курсовом лечении модели адьювантного артрита у крыс динамика была уже иной: отмечено 5-кратное увеличение соотношения инсулин/кортизол, что однозначно свидетельствовало об активации анаболических процессов [11]. О.Л. Барбараш и соавт. [24], обнаружив повышение концентрации кортизола в крови большинства больных ИБС на фоне внутривенной ЛТ, также считают, что лазерное воздействие приводит к развитию стресс-реакции. Напротив, в экспериментах С.М. Зубковой и соавт. [8] однократное воздействие НИЛИ ИК-диапазона не являлось стрессовым раздражителем, т.к. при этом не происходило повышение уровня 11-ОКС, а масса тимуса и функциональная активность тимоцитов увеличивалась.

Таким образом, данные литературы о реакции организма на лазерное воздействие как на стрессорный раздражитель противоречивы. В целом результаты клинико-экспериментальных исследований убеждают в том, что только при наличии достаточно высоких резервов адаптационных систем и адекватности воздействия ЛТ способна вызывать активацию стресслимитирующих сис-

тем [11]; при дефиците этих систем будет иметь место отсутствие эффекта ЛТ или клиническое ухудшение [24].

Тонкие *морфологические исследования* подтверждают кардиопротективный эффект лазерного облучения. Под действием НИЛИ увеличивалось количество митохондрий [13, 21]; возрастало количество рибосом, полисом, гранулярного эндоплазматического ретикулума, что отражало активацию белкового синтеза. В кардиомиоцитах также значительно возрастало количество секреторных гранул, содержащих артериальный натрийуретический фактор, играющий важную роль в антипрессорной системе организма. Отмечено небольшое расширение канальцев Т-системы и появление в их просвете структурированного материала, что свидетельствовало об активации функционального состояния кардиомиоцитов [13]. Наблюдалось увеличение в миокарде количества функционирующих капилляров и усиление их функциональной активности, что может быть морфологической основой антиишемического действия НИЛИ [21]. Доказана активизация неоангиогенеза после экспериментального инфаркта миокарда под воздействием лазерного облучения [27]. В культуре мышечной ткани было продемонстрировано протективное действие НИЛИ в отношении процессов апоптоза [29].

Различия в чувствительности пациентов к НИЛИ могут быть детерминированы генетически. Оказалось, что клинические эффекты ЛТ у больных ИБС могут существенно зависеть, в частности, от структурного полиморфизма гена NOS3, определяющего активность NO-синтетазы и, соответственно, уровень монооксида азота в крови. При этом у пациентов с различными генотипами на фоне ЛТ оказался различный прирост ударного объема левого желудочка, показателей трансмитрального кровотока, модуля упругости левого желудочка, пороговой мощности нагрузки; по-разному реагировали уровни холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, фибриногена и др. Имели место различия и в числе эпизодов ишемии миокарда. Выявлено, что больные, гомозиготные по аллели Asp гена NOS3, менее чувствительны к воздействию лазерным излучением. Аналогичные исследования проведены авторами в отношении эффективности ЛТ у больных гипертонической болезнью в зависимости от полиморфизма гена DCP1, определяющего активность АПФ. Показано, что гипотензивный эффект ЛТ максимален у больных с DD и II генотипом и минимален — у пациентов с различными типами аллелей (ID-генотип) [20]. Авторы указанного выше исследования свидетельствуют в пользу отсутс-

твия отрицательного влияния ЛТ на дестабилизацию генома пациентов, а некоторые результаты указывают даже на уменьшение степени генетической нестабильности под действием НИЛИ.

НИЛИ вызывает эффекты *антиатерогенной* направленности [4]. Т.В. Ковалева [12], проводя внутривенное облучение крови в сочетании с лазерным воздействием на рефлексогенные зоны больным с различными типами метаболических дислипидемий (IIa, IIb, IV), получила существенное снижение общего холестерина крови, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, а также повышение липопротеидов высокой плотности; в результате — снижение коэффициента атерогенности на 54-71%. Аналогичная динамика показателей липидного спектра получена на фоне лазерного облучения крови больных ИБС [5].

Выраженный антиатерогенный эффект ЛТ объясняется четырьмя возможными механизмами [12]:

1) Повышение антиоксидантной активности снижает способность ЛПНП окисляться, при этом уменьшается повреждающее действие окисленных липопротеидов на эндотелий артерий.

2) Стимулирующее действие НИЛИ на липопротеинлипазу ведет к повышению окисления и снижению активности синтеза жирных кислот. Поскольку стимулируется и ГМГ-КоА-редуктаза, снижения печеночного холестерина не происходит, чем и объясняется повышение ЛПВП.

3) Увеличение под влиянием ЛТ рецепторной чувствительности клеток к липопротеинлипазе. При одновременном повышении ЛПВП увеличивается обратный транспорт ЛПНП в печень и уменьшается содержание ТГ в структуре липопротеинов.

4) В результате снижения, под влиянием ЛТ, адгезии тромбоцитов и гипокоагуляционных сдвигов, происходит регенерация эластических волокон в пораженной стенке артерии, что ведет к ограничению «захвата» холестерина интимой артериальной стенки.

Таким образом, опираясь на многочисленные экспериментальные и клинические работы, на сегодняшний день мы знаем достаточно много о возможных механизмах реализации благоприятных эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца. Тем не менее, есть основания полагать, что многие аспекты этой проблемы остаются пока за пределами наших знаний. Патогенетическое воздействие НИЛИ при ИБС имеет сложный и многосторонний характер, что повышает ценность этого уникального метода лечения и должно стать стимулом для более активного и заинтересованного внедрения ЛТ в кардиологическую практику.

Realization mechanisms of clinical effects of low-power laser therapy at treatment of coronary heart disease

K.V. Popov

The review of literature deals with the results of clinical and experimental studies touching upon various mechanisms of therapeutic effects of low-power laser irradiation in patients with coronary heart disease.

Литература

1. Амиров Н.Б. Показатели мембранной проницаемости, микроциркуляции, функции внешнего дыхания и содержание микроэлементов при медикаментозно-лазерной терапии пневмонии / Н.Б. Амиров // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74. — № 3. — С. 40-43.
2. Бабушкина Г.В. Ишемическая болезнь сердца / Г.В. Бабушкина, А.В. Картелишев // Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под общей ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина. — М., 2000. — С. 492-526.
3. Бриль Г.Е. Влияние транскутанного лазерного облучения на показатели кислотно-щелочного баланса и газовый состав крови / Г.Е. Бриль, В.В. Купчиков, Е.Г. Куликова // Применение низкоинтенсивных лазеров и излучения миллиметрового диапазона в эксперименте и клинике. — Саратов, 1994. — С. 43-46.
4. Васильев А.П. Клинико-профилактические аспекты применения лазерного излучения у больных стенокардией / А.П. Васильев. — Тюмень, 2003. — 240 с.
5. Волотовская А.В. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Волотовская, В.С. Улащик, В.В. Филипович // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2003. — № 3. — С. 22-25.
6. Гордецов А.С. Динамика ИК-спектроскопических параметров крови под действием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных с неспецифическими заболеваниями легких / А.С. Гордецов, А.Н. Кузнецов, М.С. Смирнова // Лазеры для медицины и биологии. — СПб., 1995. — С. 29-30.
7. Золотарева Т.А. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона Т.А. Золотарева, А.Я. Олешко, Т.И. Олешко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2001. — № 3. — С. 3-5.
8. Зубкова С.М. Некоторые аспекты стресслимитирующего действия импульсного инфракрасного лазерного излучения / С.М. Зубкова, Л.В. Михайлик, С.С. Чабаненко // Там же. — 1995. — № 1. — С. 3-4.
9. Карандашов В.И. Изменение агрегационной активности тромбоцитов при облучении крови гелий-неоновым лазером и красными светодиодами / В.И. Карандашов, Е.Б. Петухов, В.С. Зродников // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 126. — № 12. — С. 645-648.
10. Катюхин Л.Н. Роль реологических детерминант эритроцитов в регуляции структуры кровотока / Л.Н. Катюхин // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 12. — С. 22-24, 33.

11. Клинико-экспериментальный анализ эффектов лазеротерапии / Н.Д. Полушина, Ю.М. Гринзайд, Е.А. Шляпак и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1997. — № 4. — С. 14-16.
12. Ковалева Т.В. Лечебное воздействие лазерной терапии на различные типы метаболических дислипидемий с целью первичной и вторичной профилактики атеросклероза / Т.В. Ковалева // Лазерная медицина, — 2001. — Т. 5. — № 1. — С. 18-22.
13. Королев Ю.Н. Особенности действия низкоинтенсивного лазерного излучения на ультраструктуру кардиомиоцитов / Ю.Н. Королев, М.С. Гениатулина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1997. — № 6. — С. 5-7.
14. Лазеротерапия: клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы / Г.И. Клебанов, М.В. Крейнина, М.Г. Мархолия и др. // VI Всероссийская научно-практическая конференция по квантовой терапии: Сб. трудов конф. — М., 2000. — С. 35-47.
15. Лечение острого инфаркта миокарда внутривенным облучением крови гелий-неоновым лазером / И.М. Корочкин, Д.Г. Иоселиани, С.Ф. Беркинбаев и др. // Советская медицина. — 1988. — № 4. — С. 34-38.
16. Марченко А.В. Некоторые механизмы лечебного действия внутрисосудистой фотомодификации крови / А.В. Марченко, И.Г. Дуткевич // Лазеры для медицины и биологии. — С-Пб., 1995. — С. 13-20.
17. Немцев И.В. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения / И.В. Немцев, В.П. Лапшин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1997. — № 1. — С. 22-24.
18. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза нижних конечностей / И.О. Липатова, В.М. Арсланова, В.И. Крючков и др. // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 14-19.
19. Попов К.В. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на характер микроциркуляции и состояние мембраны эритроцита у больных острым инфарктом миокарда / К.В. Попов, А.Д. Куимов, О.Н. Потеряева. // Журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2005. — № 1-2. — С. 177-182.
20. Роль генетических факторов в формировании эффектов низкоинтенсивной магнитолазерной терапии у кардиологических больных / Г.Н. Пономаренко, А.Г. Обрезан, А.Ф. Яковлев и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2003. — № 4. — С. 13-20.
21. Рузов В.И. Морфологические аспекты антиишемического на коронарных сосудах эффекта низкоинтенсивного гелий-неонового лазера (экспериментальное исследование) / В.И. Рузов // Там же. — 1995. — № 3. — С. 27-28.
22. Симоненко В.Б. Диагностическая значимость изменения количества эритроцитов при низкоинтенсивном лазерном облучении крови больных ИБС / В.Б. Симоненко, Н.И. Сюч, И.А. Вокуев // Клиническая медицина. — 2002. — Т. 80. — № 4. — С. 31-33.
23. Спасов А.А. Механизм гипокоагуляционного действия низкоэнергетического лазерного излучения / А.А. Спасов, В.В. Недогода, Конан Куаме // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 126. — № 7. — С. 36-38.
24. Стресс-модулирующие эффекты лазеротерапии у больных ишемической болезнью сердца / О.Л. Барбараш, А.А. Марцияш, Т.В. Шейбак и др. // Терапевтический архив. — 1996. — № 12. — С. 50-53.
25. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid peroxidation products in experimental cataract of rabbit eyes / M. Mileva, G. Zlateva, S. Karabasheva et al. // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 22. — № 9. — P. 679-681.
26. In vitro effects of low-level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes / I. Stadler, R. Evans, B. Kolb et al. // Lasers Surg. Med. — 2000. — Vol. 27. — № 3. — P. 255-261.
27. Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart / T. Yaakobi, Y. Shoshany, S. Levkovitz et al. // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 90. — № 6. — P. 2411-2419.
28. Low power laser protects human erythrocytes In an In vitro model of artificial heart-lung machines / T. Itoh, H. Murakami, K. Orihashi et al. // Artif. Organs. — 2000. — Vol. 24. — № 11. — P. 870-873.
29. Low-energy laser irradiation promotes the survival and cell cycle entry of skeletal muscle satellite cells / G. Shefer, T.A. Partridge, L. Heslop et al. // J. Cell. Sci. — 2002. — Vol. 1. — № 115 (Pt 7). — P. 1461-1469.
30. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils / Y. Fujimaki, T. Shimoyama, Q. Liu et al. // J Clin. Laser Med. Surg. — 2003. — Vol. 21 (3). — P. 165-170.