

ного анализа ритмических составляющих флаксомаций свидетельствует о некотором увеличении вклада спектра в зоне HF- и CF-ритма и снижении его в зоне VLF- и LF-ритма, что сопровождается и некоторым снижением ИФМ. Подобная динамика свидетельствует о целесообразности проведения повторного курса лазерной рефлекторной стимуляции микроциркуляции через 6 месяцев.

Заключение

Применение лазерной рефлекторной стимуляции микроциркуляции и местной лазеротерапии в комплексном лечении больных с венозными язвами активизирует транскапиллярный обмен, способствует восстановлению структуры и функции микроциркуляторного русла за счет повышения миогенной активности гладкомышечных клеток артериол и прекапилляров и нормализации артериоло-венозных взаимоотношений, что обеспечивает ускорение образования и созревания грануляционной ткани и эпителизации язв в 2,1 раза по сравнению с традиционной методикой.

Литература

1. Беленцов С.М. Хирургическое лечение пациентов с варикозной болезнью, осложненной трофическими язвами // Флебология. – 2012. – Т. 6. – № 2 – С. 101–102.
2. Гавриленко А.В., Мусаев М.М., Вахрамьян П.Е. Лазерные технологии в лечении трофических язв венозной этиологии // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 58–62
3. Дуванский В.А., Калинин М.Р., Промоненков В.К. и др. Способ получения перевязочного материала // Патент на изобретение RUS 2149648 06.07.1999.
4. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия и NO-терапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8. – № 1–2. – С. 5.

5. Дуванский В.А., Дзагидзе Н.С., Бисеров О.В. и др. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 46–49.
6. Дуванский В.А., Елисеенко В.И. Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 10–14.
7. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина. – 2001. – 664 с.
8. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. – М.: Практическая медицина, 2015. – 232 с.
9. Коробоев У.М., Толстых М.П., Дуванский В.А. Изучение антибактериальной активности ФДТ на заживление ран // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5. – № 2. – С. 23.
10. Лебедьков Е.В., Калинин М.Р., Кривихин В.Т. и др. Способ лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Патент на изобретение RUS 2157207 06.07.1999.
11. Рыльцев В.В., Филатов В.Н., Толстых М.П. и др. Способ получения перевязочного материала // Патент на изобретение RUS 2143923 06.11.1998.
12. Странадоко Е.Ф., Дуванский В.А., Толстых М.П. и др. Способ лечения гнойных заболеваний мягких тканей // Патент на изобретение RUS 2164427 06.07.1999.
13. Странадоко Е.Ф., Дуванский В.А., Толстых М.П. и др. Способ лечения длительно незаживающих ран и трофических язв // Патент на изобретение RUS 2164426 06.07.1999.
14. Толстых М.П., Промоненков В.К., Дуванский В.А. и др. Способ лечения длительно существующих трофических язв // Патент на изобретение RUS 2195930 05.01.2001.
15. Skobelkin O. K., Kozlov V.I. et al. Blood microcirculation under laser-physio- and reflexotherapy in patients with lesions in vessels extremities // Lasur. – John Wiley & Sons, Ltd. – 1990 – P. 69–77.

Поступила в редакцию 09.03.2016 г.

Для контактов: Мусаев Мирзабала
E-mail: mirza2450@mail.ru

УДК 615.45:547.979.733:616-073

Алексеев Ю.В.¹, Румянцева В.Д.², Шилов И.П.³, Иванов А.В.⁴, Шумилова Н.М.¹, Миславский О.В.⁵

Перспективы применения иттербиевых комплексов порфиринов в клинической практике

Alekseev Yu.V., Rumiantzeva V.D., Shilov I.P., Ivanov A.V., Shumilova N.M., Mislavsky O.V.

Perspectives for Ytterbium porphyrin complexes in clinical practice

¹ ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

² Московский технологический университет (МИТХТ), г. Москва

³ ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, г. Фрязино, Московская область

⁴ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

⁵ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Цель исследования. Изучение возможностей применения иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП) с люминесценцией в инфракрасном диапазоне для дифференциальной диагностики различных новообразований и контроля за лечением ряда патологических процессов. **Материалы и методы.** В основу исследований были положены экспериментальные и клинические данные, характеризующие ИКП как эффективные люминофоры, имеющие тропность к измененным

тканям с преобладанием пролиферативных и воспалительных процессов. Исследования проведены в экспериментах на мышцах с привитой карциномой Льюиса при различных способах введения ИКП, а также при наружном применении в виде лекарственных композиций на кожу и слизистые у ряда больных с неонкологическими заболеваниями. *Результаты исследования.* Показано, что ИКП могут эффективно применяться для вышеуказанных целей при внутривенном, внутрисполостном, пероральном и наружном способах введения. *Ключевые слова:* иттербиевые комплексы порфиринов, люминесцентная диагностика, лазерно-волоконный флуориметр.

Purpose. To study possibilities of ytterbium porphyrin complexes (IPC) with luminescence in the infrared range of the spectrum for differential diagnostics of various neoplasms and for controlling some pathological processes. *Materials and methods.* In the presented work the authors used experimental and clinical findings which characterize IPC as effective luminophores having the tropism to changed tissues with prevailing proliferative and inflammatory processes. In the experimental studies mice with inoculated Lewis carcinoma and different ways of ICP administration were used. Some patients with non-oncologic lesions were externally applied medicinal compositions on their skin and mucous too. *Results.* As it has been shown, ICP may be effectively applied for the above mentioned purposes using various ways of administration: intravenous, intracavitary, peroral and external. *Key words:* ytterbium porphyrin complexes, fluorescent diagnostics, laser-optic fluorometer.

Введение

Уб-комплексы порфиринов (ИКП) ранее были предложены для диагностики злокачественных новообразований в виде водных растворов или липосомальных форм [7]. Использование методов волоконно-лазерной спектрофлуориметрии позволяет получать информацию о накоплении Уб-комплексов в патологически измененных тканях как доброкачественного, так и злокачественного типа.

Наличие порфирина в составе фармацевтической композиции (ФК) обеспечивает преимущественное накопление металлокомплекса в патологически измененных тканях и слизистых оболочках, а ион иттербия при облучении с длиной волны ≈ 405 нм люминесцирует в ближней ИК-области (900–1050 нм), где практически полностью отсутствует фоновая флуоресценция собственных тканей организма.

Введение тяжелого металла в порфириновый макроцикл резко уменьшает выход синглетного кислорода и, следовательно, фотодинамическую активность порфирина [6]. При этом они не вызывают побочных реакций в живом организме, так как ИКП практически не обладают фотодинамическим действием при поглощении света и малотоксичны.

Нашей задачей являлась апробация разработанной нами новой фармацевтической композиции, которая может быть использована при наружном применении в ранней люминесцентной диагностике патологически измененной кожи и слизистых оболочек, включая злокачественные новообразования даже при отсутствии визуальных изменений, а также способствовать контролю за эффективностью проводимой терапии.

Для диагностики новообразований были предложены Уб-комплексы гидрофобных [3, 2] и водорастворимых порфиринов [8]. Диагностические свойства этих соединений успешно испытывали на экспериментальных животных с различными перевитыми опухолями. Введение препарата осуществляли внутривенно в хвостовую вену мыши. В патенте РФ [4] для диагностики злокачественных новообразований использовали ввиду лучшей растворимости дикалиевую соль Уб-2,4-диметоксигематопорфирина IX (Уб-ДГП). Молекулярный кислород не тушит люминесценцию иона металла в Уб-комплексах, что облегчает проведение диагностических процедур и повышает чувствительность метода [9, 5].

Также были созданы композитные наночастицы на основе Au-Ag-наноклеток и Уб-ДГП, сочетающие в себе плазмонный резонанс в области наименьшего поглощения биотканей, флуоресценцию порфирина в видимой области спектра и люминесценцию иона Уб в ближнем инфракрасном диапазоне. Недостатками этих нанокompозитных частиц являются: а) трудоемкий многостадийный химический синтез и построение многофункциональных наночастиц на основе золото-серебряных наноклеток, покрытых диоксидом кремния, и функционализированных Уб-ДГП, требующие дорогостоящих реактивов; б) длительное время накопления данных нанокompозитов в новообразованиях, которое составляет не менее 24 час [10].

Ранее нами были проведены эксперименты на животных с введением ИКП в хвостовую вену мышей линии Balb/c с привитой карциномой Эрлиха. Диагностика (измерение интенсивности люминесценции ИКП) проводилась *ex vivo* спустя 20 час после введения препарата. Было показано их значительные накопления в опухолевых тканях по сравнению со здоровыми тканями. Эти данные позволяют решать следующие задачи: а) упрощать процесс проведения диагностики на патологически измененной коже и слизистых оболочках, что дает врачу возможность при необходимости проводить более углубленные исследования, в том числе прицельную биопсию для гистологических исследований; б) облегчать контроль за лечением, так как уменьшение люминесценции является показателем его эффективности; в) помогать выявлять возникновение патологических процессов в местах их локализации, не определяемых визуально; г) значительно сокращать оптимальное время накопления препарата в различных новообразованиях до значений менее 1 часа, что крайне важно для проведения процесса диагностических исследований в клинике на реальных пациентах.

Все это осуществляется за счет создания фармацевтических композиций с использованием Уб-ДГП в виде гелей.

Для решения поставленной задачи нами были разработаны амфифильные фармацевтические композиции ИКП в виде гелей как для эпикутанного применения, так и для нанесения на слизистые оболочки.

Цель и задачи исследования

Выяснить возможность применения ИКП для дифференциальной диагностики патологических изменений

кожи и слизистой оболочки желудка у экспериментальных животных и у пациентов с дерматологическими и гинекологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Нами были проведены исследования у больных, показавшие эффективность данного метода. Открытым оставался вопрос о возможности применения ИКП при эндоскопических вмешательствах, так как измерение возможно с использованием световода. Например, актуальной является дифференциальная диагностика патологических изменений в слизистой оболочке желудка. Известно, что ИКП в кислой среде инактивируются с выходом иона иттербия из центрального положения в тетрапирроле. Мы нашли возможность применения ИКП с инактивацией соляной кислоты в желудке гидрокарбонатом натрия. Также были проведены исследования интенсивности люминесценции ИКП при перевиваемой карциноме Льюиса у экспериментальных животных и их эпикутанном нанесении.

В первой серии опытов использовались мыши F1(CBAxС57Bl/6) (введение *per os*) с использованием зонда и раствора Yb(acac)-2,4-диметоксигематопорфирина IX с добавлением 5% раствора пищевой соды объемом 2 мл. Состав смеси: раствор Yb(acac)-2,4-диметокси-гематопорфирина IX 0,2 мл, с содержанием ИКП 0,4 мг (концентрация комплекса – 2 мг/мл, растворитель – физиологический раствор) + 5% раствор пищевой соды, приготовленный на физиологическом растворе, объемом 1,8 мл. Через 40 мин мышей усыпляли эфиром, препарировали с извлечением желудка, затем вскрывали желудок и проводили измерение сигнала ИК-люминесценции. Во второй серии опытов – мыши F1(CBAxС57Bl/6), с введением *per os* и с использованием зонда, раствора ИКП с добавлением 5% раствора пищевой соды объемом 2 мл. Состав смеси: раствор ИКП 0,2 мл с содержанием ИКП 0,04 мг + 5% раствор пищевой соды, приготовленный на физиологическом растворе, объемом 1,8 мл. Через 40 мин мышей усыпляли, препарировали с извлечением желудка, затем вскрывали желудок и проводили измерение сигнала ИК-люминесценции. В третьей серии опытов эксперименты выполнены на мышах-самцах гибридах BDF₁(C57BL/6 * DBA/2), весом 20–23 г, разводки питомника «Столбовая» (Московская обл.). В качестве модели солидной опухоли была выбрана карцинома легких Льюиса (LLC), полученная из Банка опухолевых штаммов ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Она перевивается на 12–14-е сутки роста, метастазирует гематогенно в лёгкие практически в 100% случаев. Считается, что эта опухоль по чувствительности к противоопухолевым препаратам аналогична солидным опухолям человека. В рассматриваемых экспериментах опухоль перевивали внутрикожно в области бедра по стандартной методике. Опыт проводили на шестые сутки после перевивки опухоли. Препарат «Флюроскан» (№ РОСС RU.0001.510608) наносился на область опухоли и здоровых тканей за 40 мин до проведения измерения, затем остатки препарата удалялись с поверхности кожи слабым спиртовым раствором непосредственно перед измерением.

В четвертой серии исследований препарат применялся у дерматологических и гинекологических больных с воспалительными изменениями различного генеза. Нанесение проводилось по той же схеме.

Для измерения люминесценции использовали лазерно-волоконный флуориметр разработки ФИРЭ им. В.А. Котельникова (рис. 1) [1].

Результаты исследований

В первой серии опытов сигналы ИК-люминесценции составили 45–50 мВ. Во второй серии опытов сигналы составили 1–5 мВ. При исследовании пищевода, всех отделов кишечника, печени, селезенки, почек, легких люминесценция не выявлялась.

В третьей серии опытов результаты представлены на рис. 2.

Как видно из графика, интенсивность люминесценции в опухоли отличается от люминесценции ИКП в здоровой коже почти в 4 раза.

В четвертой серии экспериментов (на пациентах) результаты исследований представлены на рисунках 3–6.

Пациент М., 31 год.

Диагноз: розацеа, папуло-пустулезная форма.

В данном случае исследовалась интенсивность люминесценции и, соответственно, накопление ИКП в различных элементах высыпаний и областях здоровой кожи.

Наблюдается повышенная интенсивность люминесценции (накопление препарата) в воспалительных элементах.

Пациент Д., 21 год.

Диагноз: Угревая болезнь.

Наблюдается повышенная люминесценция в воспалительном элементе (рис. 5).

Пациентка К., 55 лет.

Диагноз: Вульвовагинит атрофический (рис. 6).

Следует отметить, что у всех пациентов в процессе лечения наблюдалось постепенное снижение интенсивности люминесценции ИКП до значений, характерных для здоровых тканей. Интересным является факт, что некоторые визуально не измененные участки кожи у дерматологических больных имели повышенную люминесценцию в местах, где в последующем (через 3–4 дня) появлялись свежие воспалительные элементы.

Заключение и выводы

Таким образом, основываясь на предварительных данных, можно заключить, что метод люминесцентной диагностики и контроля за лечением с использованием ИКП является перспективным. Накопление ИКП в патологически измененных тканях при их различных способах введения особенно актуально в свете открывающихся перспектив дифференциальной диагностики при получении статистически достоверных результатов для каждого вида изучаемых явлений.

Применяемый флуориметр сопряжен с компьютером и имеет программу для сохранения полученных данных

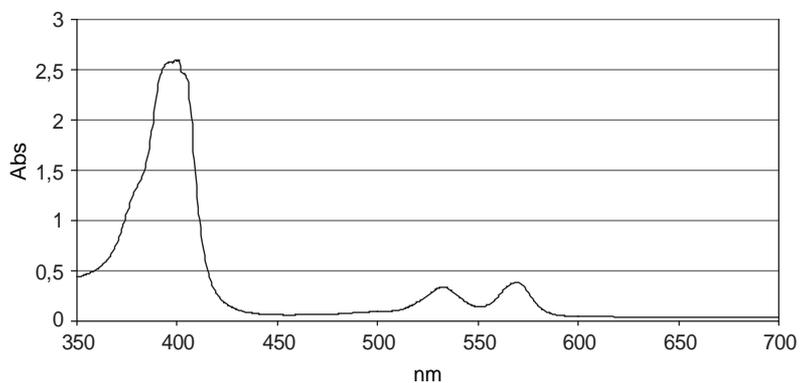


Рис. 1. Внешний вид лазерно-волоконного флуориметра и спектр поглощения Yb(асас)-2,4-диметоксигематопорфина IX (10^{-5} М водный раствор)



Рис. 2. Интегральная интенсивность люминесценции от патологического очага и здоровой ткани мыши

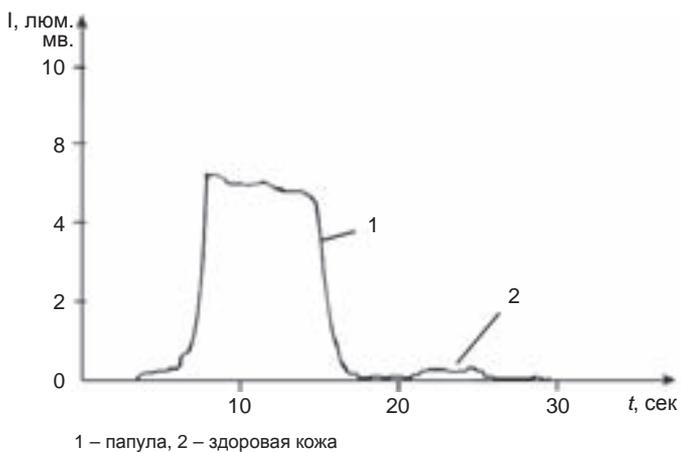


Рис. 3. Интегральная интенсивность люминесценции с поверхности папулы и здоровой кожи

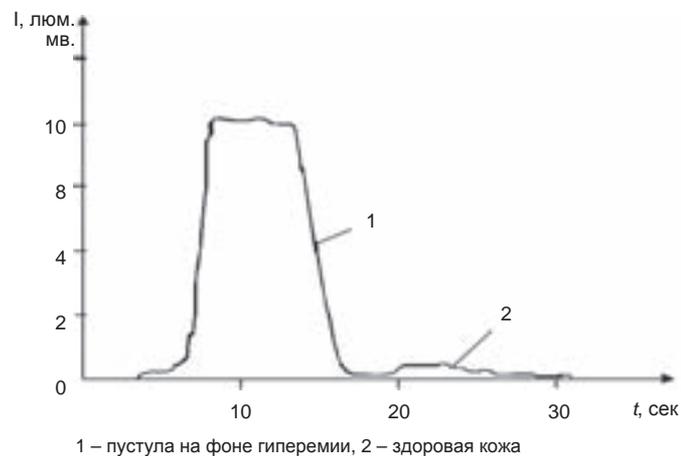


Рис. 4. Интегральная интенсивность люминесценции с поверхности пустулы и здоровой кожи

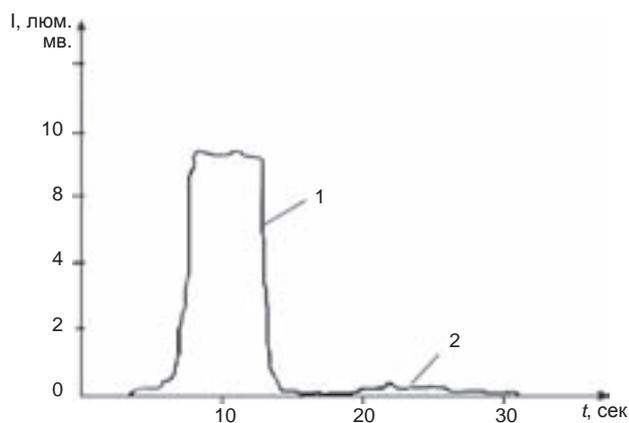
в его памяти. Поэтому не представляется сложным не только отслеживание динамики изменений люминесценции в зависимости от правильности подбора адекватной терапии пациентов с различными заболеваниями кожи и слизистых оболочек, но и, возможно, ориентирование врачей на раннее выявление онкологических заболеваний. В связи с чем дальнейшие исследования должны быть направлены на определение критериев, позволяющих отличать пролиферацию клеток при раковых заболеваниях от других неопластических процессов, то есть найти «порог настороженности», при котором врачи, пользуясь этим методом, смогут подключать дополнительные способы исследования. Методы флуоресцентной диагностики в видимом диапазоне спектра, в том числе с использованием других порфиринов, также применяются в сходных целях в клинической практике, однако они менее информативны, а на определенных участках кожи, где интенсивно флуоресцируют эндогенные порфирины, их применение значительно менее эффективно.

Подытоживая вышесказанное, разработка сертифицированных препаратов ИКП и средств определения интенсивности их люминесценции, по нашему мнению, может существенно дополнить имеющиеся возможности в практической медицине.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ, № проекта 4.128.2014/К.

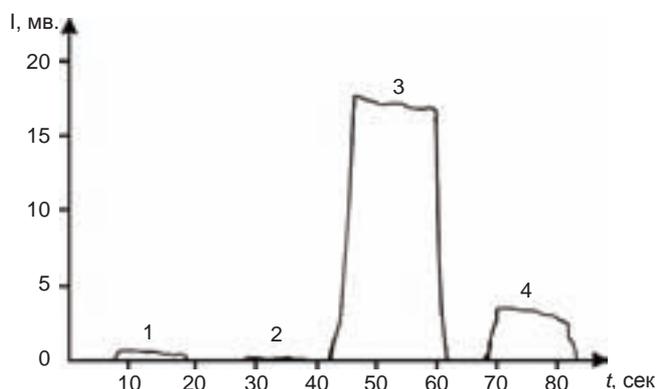
Литература

1. Блинов Л.М., Гуляев Ю.В., Панас А.И. и др. Устройство для люминесцентной диагностики новообразований // Патент РФ № 2483678, опублик. 10.06.2013.
2. Румянцева В.Д., Маркушев В.М., Панас А.И. и др. Иттербиевые комплексы тетрапиразолпорфиринов как флуоресцентные метки для диагностики злокачественных новообразований // Патент РФ № 2372099, опублик. 10.11.2009.
3. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Вендило Н.В. и др. Иттербиевые комплексы порфиринов в качестве люминесцентных веществ для диагностики злокачественных опухолей // АС СССР № 1340087, 20.06.1985.
4. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Шилов И.П. и др. Иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX как флуоресцентная метка для ранней диагностики рака // Патент РФ № 2411243, опублик. 10.02.2011.
5. Сташевский А.С., Кнюкито В.Н., Иванов А.В. и др. Флуоресцентные свойства Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX – перспективного соединения для диагностики злокачественных опухолей // Ж. прикладной спектроскопии. – 2014. – Т. 81. – № 6. – С. 850–855.
6. Таубер А.Ю., Нижник А.Н., Миронов А.Ф. и др. Фотофизическая активность порфириновых сенсibilizаторов в водных растворах // Биофизика. – 1989. – Т. 34. – № 3. – С. 364–367.
7. Шилов И.П., Иванов А.В., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф. В кн.: Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии. В 2 томах. Т. 2 // Под ред. Григорьева А.И. и Владимировой Ю.А. – М.: Макс Пресс. – 2015. – С. 110–144.
8. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F. et al. Fibre-laser IR luminescence diagnostics of malignant tumors using rare earth porphyrins // J. Photochem. Photobiol. – 1990. – V. 7. – P. 15–20.



1 – пустула, 2 – здоровая кожа

Рис. 5. Интегральная интенсивность люминесценции с поверхности пустулы и здоровой кожи



1 – здоровая кожа с нанесением препарата, 2 – здоровая кожа без применения препарата, 3 – малая половая губа – истонченная слизистая, эрозия на фоне гиперемии, 4 – слизистая оболочка, визуально не измененная

Рис. 6. Интегральная интенсивность люминесценции при исследовании поражений слизистых оболочек в зависимости от времени накопления сигнала при применении геля на калгеле

9. Ivanov A.V., Romyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P. Luminescence diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range Yb-porphyrin metallocomplexes // *Laser Physics*. – 2010. – V. 20. – № 2. – P. 2056–2065.
10. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V. et al. Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: multifunctional capability of IR

luminescence detection, photosensitization, and photothermolysis // *ACS Nano*. – 2011. – V. 5. – № 6. – P. 7077–7089.

Поступила в редакцию 18.05.2016 г.

Для контактов: Алексеев Юрий Витальевич
E-mail: ural377@mail.ru

УДК: 616.211-08: 615.841

Григорьева А.А.

Применение низкоинтенсивной лазеротерапии в послеоперационном периоде у больных с септопластикой

Grigorieva A.A.

Low-level laser therapy at postoperative period in patients with septoplasty

Астраханский филиал «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Цель исследования: изучить результаты сочетанного использования низкоинтенсивного лазерного излучения в красном и инфракрасном спектре воздействия в послеоперационном периоде у пациентов с септопластикой. *Материалы и методы исследования:* работа выполнена в Астраханском филиале «Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России» и оториноларингологическом отделении Александрo-Марининской областной клинической больницы г. Астрахань. Пролечено 113 пациентов с посттравматическим искривлением носовой перегородки, которым была выполнена септопластика. Больные были поделены на 2 группы. Первая группа (56 человек) – ведение послеоперационного периода проводилось по общепринятой методике без применения каких-либо физиотерапевтических воздействий. Вторая группа (57 человек) – в послеоперационном периоде после септопластики контактно проводилось магнитолазерное инфракрасное стабильное накожное воздействие в импульсном режиме с длиной волны 890 нм, мощностью 7 Вт, частотой 80 Гц, по 1,5 минуты последовательно на четыре точки, из которых две расположены у крыльев носа, а две – на скатах носа. Процедура проводилась в течение 3 дней по 1 процедуре в сутки. После удаления тампонов из носа методика еще на 3 дня дополнялась процедурой эндоназального воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением в красном диапазоне с длиной волны 635 нм, в непрерывном режиме мощностью 5 мВт по 1,5 мин в каждую половину полости носа. Результаты лечения оценивались в зависимости от сроков разрешения жалоб пациентов и объективных симптомов восстановления физиологии полости носа. Установлено, что проведение низкоинтенсивной лазерной терапии в красном и инфракрасном спектре воздействия после септопластики позволяет сократить сроки восстановления функционального состояния полости носа, а как следствие – улучшить качество жизни пациентов в кратчайшие сроки. *Ключевые слова:* септопластика, магнитолазерная терапия, инфракрасное, красное излучение.

Objective. To study results of combined application of low-level laser irradiation in red and infrared spectrum at the postoperative period in patients with septoplasty. *Materials and methods.* The work is done in the Clinical and Research Center of Otorhinolaryngology in Astrakhan branch and in the ENT department at Alexander-Mariinsky Hospital in Astrakhan. 113 patients with deviated septum had septoplasty. Patients were divided into two groups. In Group 1 (n – 56) no physiotherapeutic procedures were included into the standard treatment at postoperative period. In Group 2 (n – 57) after septoplasty patients were prescribed magnet-laser infrared contact subcutaneous irradiation in pulsed mode (890 nm, 7W, 80 Hz) for 1.5 minutes in sequence on four points; two of them were located at nose wings and two on nasal slopes. The procedure was done for 3 days (one procedure per day). After the tampon removal the procedure was added with intranasal low-level laser irradiation with red light: 635 nm, 15 mW, continuous mode, exposure 5 min in each nostril for three more days. *Results.* Outcomes were assessed by patients' complaints and by objective restoration of nasal functioning. *Conclusion.* Low-level laser therapy with laser light of red and infrared spectrum after septoplasty reduces recovery of functional state of nasal cavities and consequently, quickly improves the quality of life of patients. *Key words:* septoplasty, magnetic-laser therapy, infrared, red light.

Введение

Хирургическая коррекция искривлений перегородки носа продолжает оставаться одной из актуальных проблем оториноларингологии в связи с тем, что самой

частой причиной оперативных вмешательств в полости носа является затруднение носового дыхания, патогенез которого тесно связан с состоянием носовой перегородки. При профилактических осмотрах выявляется