

# Перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в иммунологии

К.ф.н. О.В. Миславский<sup>1</sup>, д.м.н. Ю.В. Алексеев<sup>2</sup>, д.м.н. Т.Г. Федоскова<sup>1</sup>, д.ф.н. В.В. Смирнов<sup>1</sup>, д.ф.-м.н. А.В. Иванов<sup>3</sup>, С.Р. Маштакова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ООО «Лаборатории ЦИР», Москва

## РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные концепции механизмов биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения, а также экспериментальные модели на животных и современные исследования на культуре клеток, показывающие эффективность использования источников лазерного излучения с мощностью от 30 мВт до 250–400 мВт, — аппаратов для низкоинтенсивной лазерной терапии. Приведены примеры эффективного клинического применения данного вида терапии, оказывающей влияние на иммунную систему животных и человека.

Для уменьшения аллергического воспаления (исходя из рассмотренных модельных случаев на животных) можно рассматривать источники излучения с длиной волны 660 нм, а для снижения воспалительной активности — источники с длиной волны 810, 830 и 904 нм. Источники с длиной волны 1264–1270 нм являются перспективными для дальнейшего изучения их терапевтического воздействия на организм больного аллергией.

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение, лазерная биомодуляция, первичные акцепторы излучения, фотоокислительный эффект.

**Для цитирования:** Миславский О.В., Алексеев Ю.В., Федоскова Т.Г. и др. Перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в иммунологии. РМЖ. 2021;10:63–68.

## ABSTRACT

Prospects for the use of low-level laser radiation in immunology

O.V. Mislavsky<sup>1</sup>, Yu.V. Alekseev<sup>2</sup>, T.G. Fedoskova<sup>1</sup>, V.V. Smirnov<sup>1</sup>, A.V. Ivanov<sup>3</sup>, S.R. Mashtakova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup>Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

<sup>4</sup>Laboratory of the Center of Immunology and Reproduction, Moscow

The article presents modern concepts concerning biological action mechanisms of low-level laser radiation, as well as experimental animal models and modern cell culture studies showing the efficacy of using devices (with power from 30 mW to 250–400 mW) for low-level laser therapy. The article also gives examples of effective clinical use of this therapy type, which affects the immune system of animals and humans. To reduce allergic inflammation (based on the considered modelled cases on animals), it can be considered to study sources with a wavelength of 660 nm, whereas to reduce inflammatory activity — with a wavelength of 810, 830 and 904 nm. Sources with a wavelength of 1264 to 1270 nm are promising for further study of their therapeutic effects on an allergic patient.

**Keywords:** low-level laser therapy, laser biomodulation, primary radiation acceptors, light-oxygen effect.

**For citation:** Mislavsky O.V., Alekseev Yu.V., Fedoskova T.G. et al. Prospects for the use of low-level laser radiation in immunology. RMJ. 2021;10:63–68.

## ВВЕДЕНИЕ

Лазерную терапию активно начали применять в клинической практике с 1980-х гг. во многих странах: Японии [1], Китае [2], Канаде [3], Северной Ирландии [4], Вьетнаме [5], в странах Латинской Америки и Восточной Европы [6–8]. В основу лазерной терапии положен обнаруженный в ходе многочисленных исследований в 1970-х годах так называемый биостимулирующий, или биомодулирующий, как принято (более правильно) называть в настоящее время, эффект низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [9].

## ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ

В СССР изучение механизмов биологического действия НИЛИ началось в 1964 г., сразу после появления лазеров, в период с 1965 по 1972 г. проведены десятки научных конференций и опубликованы сотни исследований. В основном изучали вторичные механизмы, результаты действия НИЛИ на организм больных различными заболеваниями. НИЛИ стали применять в онкологии, хирургии, дерматологии и стоматологии, а с 1974 г. лазерная терапия (ЛТ) входит в стандарт государственной медицинской помощи. С 1981 г. по настоящее время в Москве (ИПЛИТ РАН)

под руководством проф. Т.И. Кару проводятся фундаментальные исследования в области изучения первичных механизмов лазерной биомодуляции, результаты которых известны во всем мире [9].

Лазерная терапия получила новый мощный толчок в развитии после создания в 1986 г. Института лазерной хирургии РФ (позднее переименованного в ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России»), который основал и длительное время возглавлял член-корреспондент РАМН, профессор О.К. Скобелкин.

В ГНЦ ЛМ проводились и проводятся масштабные исследования, в том числе механизмов взаимодействия НИЛИ с живыми тканями, научные конференции и курсы повышения квалификации для врачей, разрабатываются новые методики ЛТ. За годы существования института было издано множество методических рекомендаций для врачей, а также научной и информационно-методической литературы.

## МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЛИ

Лазерная терапия — метод физиотерапии, основанный на иницировании посредством воздействия НИЛИ ответных физиологических реакций организма человека, направленных на восстановление нарушений на всех уровнях регулирования. То есть сам по себе лазерный свет не является терапевтическим агентом, действует абсолютно неспецифично, но как бы устраняет препятствия, мешающие саморегулированию, саногенезу, способствует осуществлению процессов репарации [10].

Лазерный свет в терапии — внешний регулятор клеточной биохимической активности и физиологических функций организма в целом. Принципиально важно понимать взаимодействие НИЛИ с биологическими объектами в виде многоступенчатого процесса, развивающегося после первичного акта поглощения энергии фотона. Обычно выделяют два независимых этапа со своими механизмами: первичный процесс и вторичные ответные реакции. Поскольку при изучении терапевтических эффектов лазерного воздействия также рассматриваются клинические аспекты, в медицинской литературе чаще всего условно добавляют и их *первичные процессы* (изменение состояния электронных уровней молекул живого вещества, стереохимическая перестройка молекул, локальные термодинамические сдвиги, возникновение повышенной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле); *вторичные эффекты* (распространение волн повышенной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке и между клеток, стимуляция (или угнетение)  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых биопроцессов на клеточном уровне, изменение функционального состояния как отдельных систем биологической клетки, так и организма в целом); *эффекты последствия* (образование продуктов тканевого обмена, отклик систем иммунного, нейрогуморального, эндокринного регулирования и т. д.).

Вторичные эффекты представляют собой целый комплекс адаптационных и компенсаторных реакций в тканях, органах и целостном живом организме, направленных на его восстановление, возникающих в результате лазер-индуцированных изменений исходно на клеточном уровне, а именно: усиление метаболизма клеток и повышение их функционального состояния; активация пролиферации, синтеза и высвобождения факторов роста; подавление избыточной пролиферативной активности (иногда);

нормализация репаративных процессов; противовоспалительное действие; улучшение микро- и макрогемодинамики; повышение уровня трофического обеспечения тканей; анальгезия; иммуномодулирующее действие; повышение функционального состояния различных органов и систем через рефлекторные механизмы регулирования [10].

Следует отметить, что первоначально существовала гипотеза, что для первичного воздействия лазерного излучения на клеточные структуры необходимо существование акцепторов воздействия. Для широко применявшегося в 1970–1980-х гг. гелий-неонового лазера (633 нм) первичными акцепторами излучения считались супероксиддисмутаза (СОД) и гематопорфирин, которые действительно обладают небольшим поглощением при данной длине волны. С одной стороны, опровержением данной гипотезы является терапевтическое действие инфракрасного (ИК) лазера, излучение которого осуществляется при 904 нм, где нет полос поглощения, связанных с электронными переходами у биологически важных молекул [10]. С другой стороны, по эффективности (а также величине коэффициента поглощения) имеющийся арсенал излучающих головок для аппарата лазерной терапии (АЛТ) «Матрикс» можно условно разделить на 2 основные группы: длина волны НИЛИ более 0,63 мкм и менее 0,53 мкм. Этим и определяются различия в мощности излучения и времени экспозиции. Напрашивается предположение, что наиболее эффективно использовать лазерное излучение с длиной волны 0,405 мкм (405 нм), при которой отмечается максимум поглощения как для эритроцитов (стимуляция трофического обеспечения тканей), так и для иммунокомпетентных клеток (стимуляция иммунитета). Эта длина волны является классической полосой Соре, характеризующей максимум поглощения для гематопорфирина, входящего в структуру гемоглобина эритроцитов, а также эндогенных порфиринов, связанных с ДНК лимфоцитов и в зависимости от концентрации способных влиять на пролиферацию этих клеток [11–13]. Это объясняет изменение выработки интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6) лимфоцитами после облучения гелий-неоновым лазером. Центром «Матрикс» разработана и серийно выпускается излучающая головка «КЛ-ВЛОК-405» к АЛТ «Матрикс-ВЛОК» для реализации методики внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) с оптимальными параметрами как по длине волны, так и по мощности лазерного излучения — методики «ВЛОК-405» [11].

Концепция механизма биологического действия НИЛИ, предложенная С.В. Москвиным, основана на том, что для объяснения принципов воздействия НИЛИ на клетки и ткани организма человека и животных нельзя полагаться только на механизмы рецепторного действия конкретной длины волны лазерного излучения. Эта точка зрения справедлива и не ограничивает возможности использования лазерных аппаратов ближнего ИК-диапазона. Однако в ЛТ существует направление фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения онкологических заболеваний, которое базируется на использовании акцепторов лазерного излучения (фотосенсибилизаторов) и источников лазерного излучения в спектре поглощения каждой группы фотосенсибилизаторов (порфирины, хлорины, фталоцианины). Механизм действия представляет собой фотодинамический эффект (ФДЭ). Возникает при переносе энергии от возбужденных молекул фотосенсибилизатора на молекулы кислорода с переводом их в высокорективное синглетное состояние. В дальнейшем в клетках развивается цепь более или менее

одинаковых реакций, связанных с активными формами кислорода, приводящих при ФДТ к гибели патогенной ткани, например опухолевой [14].

Генерация синглетного кислорода светом в биосистемах возможна и без сенсбилизации [15, 16]. Для этого необходимо узкополосное (квазимонохроматическое) излучение в определенных спектральных интервалах видимого и ближнего ИК-диапазона, соответствующих полосам поглощения растворенного в водной среде молекулярного кислорода.

В начале 1990-х годов С.Д. Захаровым, А.В. Ивановым с коллегами в цикле исследований на эритроцитах (ЭЦ) человека [15, 17–19] и растворах альбумина [20] были сняты «спектры действия», которые были идентифицированы как кислородные полосы поглощения с максимумами при 587, 639, 762, 1264 нм. Из сравнения этих спектров следует, что биологические эффекты (изменение упругости мембраны ЭЦ) обусловлены прямой фотогенерацией синглетного кислорода, причем наиболее эффективным является излучение в полосе 1264–1270 нм.

Согласно мнению авторов акцептором фотонов, запускающую наблюдаемые биологические эффекты во всех исследованных спектральных участках видимого и ближнего ИК-диапазона, является молекула кислорода. Присутствуя во всех живых биосистемах, кислород является неспецифическим первичным фотоакцептором, чем можно объяснить удивительную широту терапевтических эффектов НИЛИ. Явление, названное светокислородным эффектом (СКЭ) [16], представляет собой один из основных однозначно установленных механизмов низкоинтенсивной лазерной терапии (НЛТ).

Проведенное Ю.В. Алексеевым, Т.Г. Бархиной, А.В. Ивановым с соавт. (2018) исследование впервые показало, что СКЭ и ФДЭ оказывают специфическое воздействие на клетки белой крови. Общность механизмов СКЭ и ФДЭ создает основу для разработки методик беспрепаратной фототерапии ряда заболеваний — светокислородной терапии и является основой для разработки медико-технических требований на новые образцы лазерной медицинской аппаратуры. Варьируя параметры лазерного излучения, можно добиться как цитотоксического, цитостатического эффектов, так и эффектов ускорения репаративных процессов [21].

С использованием лазерного излучения с длиной волны 1270 нм нами было показано дозозависимое угнетение реакции антиген-антитело в эксперименте на мышцах за счет конформационного изменения стафилококкового белка (50 кДа, что по молекулярной массе соответствует белку А — 40–60 кДа) после облучения различными дозами — от 140 Дж/см<sup>2</sup> до 374 Дж/см<sup>2</sup>. Этот эксперимент можно использовать для калибровки уровня воздействия лазерного излучения.

В научной литературе в настоящее время распространена концепция механизма биологического действия НИЛИ, автором которой является Т.Й. Кару (2000). Первичные механизмы биологического действия НИЛИ на клеточном уровне начинаются с активации работы митохондрий и усиленного высвобождения АТФ вследствие (как вариант) фотовозбуждения определенных центров в молекуле цитохром-с-оксидазы эукариотических клеток (например, CuA и CuB) или в цитохромных комплексах митохондрий, что в целом влияет на редокс-состояние этих центров и скорость передачи электронов в молекуле [23, 24].

В научной литературе также представлен возможный механизм действия суперимпульсного лазерного излучения с длиной волны 904 нм для НЛТ ожоговых ран. По мнению А. Gupta et al. (2014), первоначально свет поглощается митохондриальным хромофором (фотоакцептором) и вызывает увеличение выработки АТФ, активных форм кислорода (АФК) и диссоциацию оксида азота (NO), что, в свою очередь, приводит к изменениям клеточного окислительно-восстановительного потенциала, уровней Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, цАМФ и рН и индуцирует несколько факторов транскрипции (HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, AP-1). Цепочка трансдукции и амплификации фотосигнала, индуцированная фотонами, приводит к увеличению пролиферации клеток, их подвижности, продукции факторов роста и аккумуляции внеклеточного матрикса. Низкоэнергетический суперимпульсный лазер (904 нм) при мощности 0,4 мВт/см<sup>2</sup> с дозой облучения 0,2 Дж/см<sup>2</sup> снижает воспалительную реакцию за счет снижения уровней ФНО- $\alpha$  и экспрессии белка NF- $\kappa$ B, а также активирует маркеры ангиогенеза (VEGF, HIF-1), усиливает клеточную пролиферацию и миграцию клеток (FGFR-1), способствуют накоплению коллагена [25].

Было разработано контролируемое исследование *ex vivo*, в котором бронхи крысы Wistar были вскрыты и помещены в устройство для ванн для органов с ФНО- $\alpha$  или без него. НИЛИ с длиной волны 655 нм и дозой 2,6 Дж/см<sup>2</sup>, направленные перпендикулярно точке в середине рассеченных бронхов, частично снизили гиперреактивность бронхиальной гладкой мускулатуры (БГМ) к холинергическим агонистам, восстановили релаксацию БГМ к изопротерену и уменьшили ФНО- $\alpha$  мРНК экспрессию. Антагонист NF- $\kappa$ B блокировал воздействие НИЛИ на дисфункцию воспаленного БГМ. Результаты, полученные в этой работе, показывают, что влияние НИЛИ на изменения реактивности гладких мышц дыхательных путей, наблюдаемые при экспериментальном остром воспалении легких, индуцированном ФНО- $\alpha$ , по-видимому, зависит от активации NF- $\kappa$ B [26].

НИЛИ контролирует гиперреактивность бронхов (ГРБ), связанную с повышенной экспрессией RhoA, а также провоспалительные медиаторы, связанные с NF- $\kappa$ B при остром воспалении легких. V.R. Silva et al. (2014) проведено исследование, показывающее возможность НИЛИ снизить как ГРБ, так и цитокины Th2 при аллергической астме. В эксперименте на мышцах проведено исследование реактивности бронхов и оценена воспалительная реакция легких после провокации антигеном. ГРБ измеряли с помощью кривых доза — ответ для ацетилхолина. Некоторых животных предварительно обрабатывали ингибитором RhoA перед антигеном. НИЛИ (660 нм, 30 мВт и 5,4 Дж) направляли на кожу над правым верхним бронхом, в работе использовали два протокола облучения. Снижение ГРБ после НИЛИ совпало с более низкой экспрессией RhoA в бронхиальных мышцах, а также с уменьшением содержания эозинофилов и эотаксина. НИЛИ также снижает экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)) и цитокинов Th2, а также уровни преобразователя сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6) в легких зараженных мышей. Результаты исследования показали, что НИЛИ снижает ГРБ с помощью RhoA и уменьшает аллергическое воспаление легких с помощью STAT6 [27].

На экспериментальной модели, вызванной клещами домашней пыли (House dust mite, HDM), проведен вы-

бор оптимальной дозы НИЛИ. Мышам Balb/c вводили 100 мкг/животное НДМ и НИЛИ (диодный лазер: 660 нм, 100 мВт и 4 различные дозы: 1 Дж, 3 Дж, 5 Дж и 7,5 Дж) в течение 16 дней. Через 24 ч проводили исследование воспалительных, функциональных и структурных параметров. Результаты показали, что НИЛИ способно модулировать наблюдаемое воспаление легких за счет уменьшения количества клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а также снижения процента нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. С другой стороны, НИЛИ повышало уровень ИЛ-10 и снижало уровни ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в БАЛ. НИЛИ удалось снизить выработку слизи, перибронхиальных эозинофилов, отложения коллагена, индекса бронхоспазма, а также утолщения бронхов и мышц органов респираторного тракта. Авторы пришли к выводу, что использование НИЛИ при лечении хронического воспаления дыхательных путей ослабляет воспалительный процесс и снижает функциональные и структурные параметры. Лазерное излучение с дозами 1 Дж и 3 Дж показало лучшие результаты. Таким образом, фотобиомодуляция может считаться перспективным средством лечения хронического легочного аллергического воспаления, наблюдаемого, например, при бронхиальной астме [28].

Макрофаги и резидентная микроглия играют важную роль во вторичной реакции нейровоспаления после повреждения спинного мозга. Перепрограммирование поляризации макрофагов/микроглии является важной стратегией восстановления повреждений спинного мозга. НИЛИ широко используется при нейротравмах и нейродегенеративных заболеваниях. В исследовании применялась НЛТ на модели крысы с раздавливанием спинного мозга. При использовании иммунофлуоресценции, проточной цитометрии, количественной ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени и методов вестерн-блоттинга было обнаружено, что НЛТ изменяет состояние поляризации до тенденции М2. Больше количество нейронов выжило в месте повреждения, что сопровождалось более высокими показателями по шкале локомоторной оценки Бассо — Битти — Бреснахана у крыс в группе НИЛИ. Кроме того, НЛТ повышала экспрессию ИЛ-4 и ИЛ-13. Результаты этого исследования показывают, что НИЛИ может уменьшить воспаление, регулировать поляризацию макрофагов/микроглии и способствовать выживанию нейронов. Это свидетельствует о том, что данный вид терапии может эффективно использоваться в клиническом лечении травм спинного мозга [29].

В ответ на стимулы в микросреде макрофаги принимают фенотип М1 или М2 для координации процесса восстановления тканей. Фотобиомодуляция (ФБМ) играет важную роль в модуляции острого воспаления, включая приток клеток, поляризацию макрофагов и высвобождение медиаторов воспаления. Целью приведенного исследования было оценить влияние красных и инфракрасных низкоинтенсивных лазерных излучений на экспрессию мРНК цитокинов и хемокинов в макрофагах, поляризованных по фенотипам М1 и М2. Макрофаги J774, активированные для индукции фенотипов М1 (липолисахарид + интерферон гамма) или М2 (ИЛ-4), облучали красным или инфракрасным лазерным излучением (1 Дж). Через 4 ч и 24 ч экспрессию генов анализировали с помощью кПЦР. НИЛИ при 660 нм снижало экспрессию мРНК CCL3, CXCL2 и ФНО- $\alpha$  в макрофагах М1 и CXCL2 в макрофагах М2 через 4 ч после облучения. Аналогичным образом НИЛИ при 780 нм снижало

уровни экспрессии мРНК CCL3 и ИЛ-6 макрофагами М1 через 24 ч после облучения. Более того, НИЛИ при 780 нм увеличивало экспрессию мРНК TGF- $\beta$ 1 через 4 ч после облучения и снижало экспрессию этого гена через 24 ч в макрофагах М2. Хотя красные и инфракрасные НИЛИ были способны модулировать и уменьшать маркеры, связанные с М1/М2а, инфракрасное лазерное облучение способствовало временному увеличению экспрессии TGF- $\beta$ 1 в макрофагах М2. Таким образом, в зависимости от времени, в течение которого ФБМ применяется на поврежденной ткани, различные параметры могут способствовать достижению оптимальных результатов за счет модуляции определенных фенотипов макрофагов [30].

Эффекты, полученные при использовании НИЛИ с длиной волны 655–660 нм, могут быть опосредованы через возможную активацию эндогенных порфиринов или активацию супероксиддисмутазы по фотоакцепторному механизму воздействия НИЛИ. Возможно, полученные с помощью ФБМ эффекты обусловлены локальными термодинамическими сдвигами вследствие повышенной концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле, согласно теории С.В. Москвина. Также не исключен механизм действия НИЛИ на клетки через активацию работы митохондрий и усиленного высвобождения АТФ. Вопрос конкретного механизма действия является дискуссионным, но имеющим под собой основание из нескольких версий. Для биологического действия лазерного излучения с длиной волны 904 нм подходит концепция С.В. Москвина. Однако А. Gupta et al. (2014) считают, что первоначально излучение с длиной волны с 904 нм поглощается митохондриальным хромофором (фотоакцептором) и вызывает увеличение выработки АТФ. Хотя в представленном перечне длин волн, способных увеличить синтез АТФ в выделенных митохондриях, длины волны 904 нм нет, что может говорить о появлении новых исследовательских данных.

Проведено исследование влияния НИЛИ с использованием источника лазерного излучения с длиной волны 810 нм, выходной мощностью 80 мВт и дозой 8 Дж/см<sup>2</sup> на бронхиальную астму (БА) у крыс в сравнении с действием глюкокортикоида будесонида. Обострение БА вызывали провокацией и повторным воздействием яичного альбумина. Затем крыс лечили НИЛИ или суспензией будесонида. Было показано, что НИЛИ при 8 Дж/см<sup>2</sup> 1 р/сут в течение 21 дня может облегчить патологическое повреждение и воспаление дыхательных путей при БА у крыс. Исследование показало, что НИЛИ может снизить общее количество клеток и эозинофилов в ЖБАЛ. НИЛИ может снижать уровни ИЛ-4 и повышать уровни IFN- $\gamma$  в ЖБАЛ и сыворотке, в то же время снижая уровни общего IgE. Анализ проточной цитометрии показал, что НИЛИ может регулировать дисбаланс Th1/Th2 у крыс с БА. НИЛИ оказывало воздействие, аналогичное действию будесонида. Эти данные позволяют предположить, что механизм лечения БА НИЛИ заключается в корректровке дисбаланса Th1/Th2. Таким образом, НИЛИ может заменить некоторые эффекты будесонида при лечении БА, тем самым уменьшая риск возникновения побочных эффектов ГКС [31].

Проведено исследование, направленное на изучение воздействия НИЛИ на ЛПС-индуцированный легочный и внелегочный острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у мышей Balb/c. Лазер (длина волны — 830 нм, мощность — 35 мВт, доза — 9 Дж/см<sup>2</sup>, время облучения — 80 с на точку, 3 точки на облучение) применялся при пря-

мом контакте с кожей через 1 ч после введения липополисахарида (ЛПС). Мышей распределяли по контролю (n=6; фосфатный буферный раствор), с ОРДС (n=7; ЛПС оротрахеально 10 мкг/мышь), ОРДС (n=7; ЛПС внутрибрюшинно 100 мкг/мышь), ОРДС ОТ + лазер (n=9; ЛПС интратрахеально 10 мкг/мышь), ОРДС + Laser (n=9; ЛПС внутрибрюшинно 100 мкг/мышь). Через 24 ч после последнего введения ЛПС мышей изучали на предмет воспаления легких по общему и дифференциальному количеству клеток, а также уровням цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, КС и ФНО- $\alpha$ ) в ЖБАЛ путем анализа количества нейтрофилов в паренхиме легких. Отмечено, что НИЛИ значительно снижает легочное и внелегочное воспаление при ЛПС-индуцированном ОРДС, о чем свидетельствует снижение общего количества клеток ( $p < 0,001$ ) и нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) в ЖБАЛ, снижение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, КС и TNF- $\alpha$  в БАЛ и сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), а также количество нейтрофилов в паренхиме легкого ( $p < 0,001$ ). НИЛИ эффективно для уменьшения легочного воспаления как в легочной, так и во внелегочной модели ЛПС-индуцированного ОРДС [32].

В настоящее время разработана высокопроизводительная система визуализации одноклеточной ФБМ с помощью мультиспектральных лазеров в ближней инфракрасной (БИК) области в культивируемых Т-клетках. Обычно биологические хромофоры показывают несколько пиков поглощения, что дало основание для проведения авторами исследования по выявлению эффектов ФБМ комбинацией двух длин волн только в определенном диапазоне освещенности, а не одной длиной волны БИК-света. Для эффективного анализа широкого спектра комбинаций мультиспектрального БИК-света при различных уровнях освещенности W. Katagiri et al. (2020) разработали новую оптическую платформу, оснащенную двумя различными длинами волн БИК-лазеров, путем высокопроизводительного многократного дозирования для получения изображений в реальном времени с одной клетки. Две длины волн — 1064 и 1270 нм были выбраны на основании их фотобиомодулирующих эффектов, описанных в литературе. Специальная комбинация длин волн при низкой плотности мощности (от 250 до 400 мВт/см<sup>2</sup> для 1064 нм и от 55 до 65 мВт/см<sup>2</sup> для 1270 нм) модулирует ретроградную передачу сигналов митохондрий, включая внутриклеточный кальций и активные формы кислорода в Т-клетках. Расчет связывания оксида азота (NO) с цитохром-с-оксидазой в соответствии с зависимой от времени теорией функционала плотности указывает на то, что освещение БИК-светом может приводить к высвобождению NO, который может быть вовлечен в эти изменения. Представленная в данном исследовании оптическая платформа является мощным инструментом для изучения причинно-следственной связи между определенным параметром БИК-излучения и его биологическими эффектами. Это исследование показывает, что воздействие лазерного излучения в ближнем ИК-диапазоне на клетки организма реализуется через митохондрии и внутриклеточный кальций [33].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Проведение медикаментозной терапии в сочетании с внутривенной ЛТ у пациентов с ревматоидным артритом с использованием аппарата «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) при длине волны 635 нм, мощности 1,5–2,0 мВт с последующей сменой на длину волны 365 нм и мощность

1,0 мВт приводило к более раннему и быстрому снижению активности процесса и способствовало наступлению ремиссии у большего числа пациентов, чем традиционная медикаментозная терапия, а также показало изменение баланса цитокинового профиля: снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и увеличение уровня ИЛ-4. ВЛОК при ревматоидном артрите показало положительную динамику показателей цитокинового профиля и улучшение течения заболевания [34].

Изучение динамики уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  было проведено при обследовании 68 больных с плевральным выпотом различной этиологии под воздействием НИЛИ. Больные случайным методом были разделены на 2 группы: контроля (n=30) и основную (n=38). В зависимости от этиологии плеврального выпота больные обеих групп были разделены на 3 подгруппы. Группу сравнения составили 15 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Больные контрольной группы получали только медикаментозную терапию в соответствии с этиологией плеврального выпота. Больные основной группы дополнительно в комплексном лечении получали ВЛОК. У всех больных определяли уровень содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови до начала терапии, в 1–2-й день госпитализации и через 10–14 дней от начала лечения. ЛТ осуществлялась по методике Н.А. Стоговой аппаратом «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) длиной волны 365 нм, выходной мощностью 1–1,5 мВт в непрерывном режиме длительностью 10 мин. Курс лечения составлял 10 процедур. Содержание ИЛ-1 $\beta$  до лечения в обеих группах у всех больных в сравнении с показателями здоровых людей было повышено независимо от причины, приведшей к возникновению плеврального выпота. После лечения содержание ФНО- $\alpha$  достоверно снизилось только в основной группе. На фоне лечения в основной группе произошло достоверное повышение уровня ИЛ-4. В группе контроля достоверной динамики содержания ИЛ-4 не выявлено. При включении в комплексное лечение больных с плевральным выпотом различной этиологии НИЛИ способствует устранению дисбаланса в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что демонстрирует противовоспалительное действие указанной терапии. Это свидетельствует о возможности применения НИЛИ в комплексном лечении больных с плевральным выпотом различной этиологии [35].

Исследовано влияние гелий-неонового лазера на отложение внеклеточного матрикса, экспрессию хемокинов и ангиогенез в экспериментальных поражениях при параккоцидиоидомикозе. На 7, 8 и 9-й день после инфицирования рану каждого животного обрабатывали гелий-неоновым лазером с длиной волны 632,8 нм в дозе 3 Дж/см<sup>2</sup>. На 10-й день после инфицирования раны исследовали гистологическими и иммуногистохимическими методами. Результаты показали, что поражения, обработанные лазером, были менее обширными, чем необработанные, и состояли в основном из макрофагов и лимфоцитов. Высокая экспрессия ИЛ-1 $\beta$  была показана в группе, не получавшей лечения, тогда как у животных, получавших лечение лазером, экспрессия была недостаточной. С другой стороны, было обнаружено, что экспрессия CXCL-10 (интерферон-гамма индуцируемый белок — 10) снижена у нелеченых животных и довольно интенсивна и хорошо распределяется у животных, обработанных лазером. Кроме того, в необработанных поражениях фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) был

представлен на небольшом участке вблизи центра поражения и имел высокую иммунореактивность к индуцируемому гипоксией фактору-1 (HIF-1), тогда как в обработанных лазером поражениях ФРЭС был представлен вокруг кровеносных сосудов, а иммунореактивность к HIF-1 была незначительной. Поражения, обработанные лазером, представляли намного больше ретикулярных волокон и отложений коллагена по сравнению с необработанными поражениями. Результаты исследования показывают, что лазер эффективен для минимизации местных эффектов, наблюдаемых при паракокцидиомикозе, и может быть эффективным средством лечения этой инфекции, ускоряя процесс репарации [36].

Основной причиной смертности от инфекции COVID-19 является ОРДС. Современные методы лечения на основе лекарств имеют ограниченную эффективность, являются дорогостоящими, обладают потенциально отрицательными побочными эффектами. Напротив, ФБМ, которая включает периодическое кратковременное воздействие красного или ИК-света, является неинвазивным, безопасным и доступным методом, который в настоящее время используется для лечения широкого спектра заболеваний с сопутствующими воспалительными состояниями. Воздействие ИК-света в течение двух 10-минутных периодов высокой интенсивности в день вызывает заметное снижение TLR-4-зависимого пути воспалительного ответа, который связан с началом «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Воздействие ИК-света приводило к значительному снижению активности NF-κB и AP1, как измерено с помощью анализа репортерного гена; снижению экспрессии маркерных генов воспаления ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α, INF-α и INF-β, как определено с помощью анализа экспрессии гена qPCR; и снижению секретируемого цитокина ИЛ-6 на 80%. Все эти изменения произошли всего через 48 ч лечения. Предполагается, что лежащий в основе клеточный механизм, включающий модуляцию АФК, может подавлять иммунный ответ хозяина после воздействия ИК-света, что приводит к уменьшению воспаления. Технические параметры, связанные с источниками света и условиями воздействия, по данным наблюдения, возможно использовать в клинической практике для снижения негативных последствий COVID-19 [37].

Многие осложнения обусловлены недостаточным иммунным ответом, интенсивным высвобождением провоспалительных цитокинов, которые могут повредить структуру органов, например, таких, как легкие. Таким образом, возникает гипотеза о том, что ФБМ с использованием НИЛИ может быть союзником в лечении пациентов с COVID-19, поскольку она способствует повышению эффективности ответа иммунной защиты, восстановлению тканей, уменьшению уровня провоспалительных цитокинов. Исследования показали влияние ФБМ на предотвращение развития тромбоза и положительный эффект репаративных процессов во время вирусной инфекции с использованием внутрисосудистого облучения, связанного с фталометиллом D. Показано, что ФБМ улучшила респираторные индексы, уменьшила индекс воспаления у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В одной серии случаев сообщалось о клиническом улучшении после ФБМ у 14 пациентов с острым COVID-19, при реабилитации у 24 пациентов и в качестве профилактического лечения у 70 человек. Одно клиническое исследование 30 пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалась

инвазивная механическая вентиляция, показало, что статическое магнитное поле ФБМ статистически не отличалось от плацебо по продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, но улучшило функцию диафрагмальных мышц и вентиляцию и уменьшило выраженность воспаления. Можно предположить, что ФБМ способна играть положительную роль в лечении COVID-19 [38]. Тем не менее потребность в дополнительных клинических испытаниях в этой области остается, так как нет достаточных научных доказательств относительно эффектов ФБМ и заболевания COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные о клеточных механизмах воздействия НИЛИ, накопленный опыт применения указанного вида терапии при воспалении различного генеза, как специфического, так и неспецифического, доказанная способность НИЛИ оказывать влияние на снижение воспаления, индукцию регенерации, восстановление физиологических свойств различных органов и тканей свидетельствуют о возможности применения НИЛИ и ФБМ в лечении пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе аллергическими.

## Литература

- Ohshiro T. Light and life: a review of low reactive-level laser therapy, following 13 year's experience in over 12000 patients. *Laser Therapy*. 1993;5(1):5–22.
- Zhou Y.C. LLLT in the people's republic of China. *Laser Therapy*. 1991;3(1):5–9.
- McKibbin L.S., Downie R. LLLT in Canada. *Laser Ther*. 1991;3(1):45–47.
- Baxter G.D., Bell A.J., Allen J.M., Ravey J. Low level laser therapy: current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy*. 1991;77(3):171–178.
- Lap V.C., Duet T.C., Cuong D.K. Low-level laser therapy: The experience in Vietnam. *Laser Therapy*. 1994;6(1):62.
- Ailioae C., Chiran D.A., Ailioae L.M. Laser blood irradiation in juvenile idiopathic arthritis — case study. Conference WALT. Abstracts. Lemesos, Cyprus. 2006:181.
- Korepanov V.I. State of the art of laser therapy in Russia: a brief overview. *Laser Therapy*. 1997;9(1):41–42.
- Skobelkin O. Achievements low level laser therapy in Russia. *Laser Therapy*. 1994;6(1):12.
- Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Т. 1. Москва — Тверь: Триада; 2016:15–16. [Moskvin S.V. Fundamentals of laser therapy. T. 1. Moskva — Tver': Triada; 2016:15–16 (in Russ.).]
- Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Т. 2. Москва — Тверь: Триада; 2014:48–103. [Moskvin S.V. Efficiency of laser therapy. T. 2. Moskva — Tver': Triada; 2014:48–103 (in Russ.).]
- Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». Москва — Тверь: Триада; 2010:14–19. [Heinitz A.V., Moskvin S.V. New technologies of intravenous laser irradiation of blood: «VLOK+UFOK» and «VLOK-405». Moskva — Tver': Triada; 2010:14–19 (in Russ.).]
- Muzyka V., Bogovski S., Viitak A., Veidebaum T. Alterations of heme metabolism in lymphocytes and metal content in blood plasma as markers of diesel fuels effects on human organism. *Sci. Total Environ*. 2002;286(1–3):73–81. DOI: 10.1016/S0048-9697(01)00964-0.
- Novoselova E.G., Cherenkov D.A., Glushkova O.V., Novoselova T.V. et al. Effect of low-intensity laser radiation (632.8 nm) on immune cells isolated from mice. *Biofizika*. 2006;51(3):509–518.
- Алексеев Ю.В., Захаров С.Д., Иванов А.В. Фотодинамический и светокислородный эффекты: общность и различия. *Лазерная медицина*. 2012;16(4):4–9. [Aleksseev Yu.V., Zakharov S.D., Ivanov A.V. Photodynamic and light-oxygen effects: commonality and differences. *Lazernaya medicina*. 2012;16(4):4–9 (in Russ.).]
- Захаров С.Д., Еремеев Б.В., Перов С.Н. Сравнение эффектов лазерного воздействия на длинах волн 1,26 и 0,63 мкм на эритроциты. Краткие сообщения по физике ФИАН. 1989;1:15–16. [Zakharov S.D., Eremeyev B.V., Perov S.N. Comparison of the effects of laser exposure at wavelengths of 1.26 and 0.63 μm on erythrocytes. Short reports on physics at the Russian Academy of Sciences. 1989;1:15–16 (in Russ.).]
- Захаров С.Д., Иванов А.В. Светокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей. *Квантовая электроника*. 1999;29(3):192–214. [Zakharov S.D., Ivanov A.V. Light-oxygen effect in cells and prospects for its application in tumor therapy. *Kvantovaya e'lektronika*. 1999;29(3):192–214 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЖИЗНЬ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ (ГФФ)

КОГДА ЖИЗНЬ - БОЛЬ...\*



\* По результатам исследований HIPS/HOST 86.4% детей с гипофосфатазией испытывают болевой синдром<sup>1</sup>

Литература: 1. Rush, E.T., Moseley, S. & Petryk, A. Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview. Orphanet J Rare Dis 14, 201 (2019).

Реклама

**Swixx** BioPharma

ООО «Свикс Биофарма»  
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул.,  
д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4  
Тел. +7 495 229 06 61

PM-RU-2021-10-2153

**СНИЖЕНА  
ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА?  
ИСКЛЮЧИТЕ  
ГИПОФОСФАТАЗИЮ!**