

сти от процессов ПОЛ, иммунологических нарушений. Применение НИЛИ-терапии в сочетании с базисными средствами и НПВП достоверно положительно влияет на динамику содержания МАД, показатели цитокинового обмена, что клинически проявляется положительной динамикой суставного и кожного синдромов у больных ПсА.

Литература

1. *Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Лобеева Н.В.* Показатели перекисного окисления липидов и их взаимосвязь с клиническим течением заболевания при лечении больных остеоартрозом артрофоном в комбинации с НИЛИ // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8. № 2. С. 98–99.
2. *Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Ильина Т.Н. и др.* Продукция цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов псориазом // Мед. иммунол. 2009. Т. 11. № 4. С. 364–365.
3. *Касимова С.Г., Бадюкин В.В.* Нарушение костного метаболизма у больных псориазическим артритом: Мат. X Всероссийского съезда дерматовенерологов М., 2008. С. 24.
4. *Коротаева Т.В., Насонов Е.Л., Ипатов О.М. и др.* Применение фосфолипидного гепатопротекторного препарата фосфоглив у больных псориазическим артритом (ПА) (предварительные результаты) // Научно-практ. ревматол. 2004. № 3. С. 40–45.
5. *Коротаева Т.В.* Современные возможности терапии псориазического артрита (ПсА) // Совр. ревматол. 2008. № 2. С. 13–19.
6. *Москвин С.В.* Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: ИПЛЦ «Техника», 2003. 125 с.
7. *Cuchacovich R.S., Japa S., Aris A. et al.* Cytokine profile in psoriatic arthritis: predominance of Th1 derived proinflammatory cytokines // Arthritis Rheum. 2000. 43 (Suppl. 9): 102.
8. *Melchiorri C. et al.* Enhanced and coordinated *in vivo* expression of inflammatory cytokines and nitric oxide synthesis by Chondrocytes from patients with osteoarthritis // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. P. 2165–2174.
9. *Hellivell P., Taylor W.* Classification criteria for psoriatic arthritis: results from the CASPAR study. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm, 2006. № 97.
10. *Yanysheva A.V., Badokin V.V., Alexandrova E.N. et al.* Role of inflammation in the development of atherosclerosis in psoriatic arthritis // Ann. Europ. Congr. of rheumatol. Abstracts // Annals of the Rheumatic Diseases. 2009. Vol. 68. Suppl. 3. P. 654.
11. *Salvarani C., Lo Scocco G., Macchioni P.* Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients // J. Rheumatol. 1995. 22: 1499–1503.

Поступила в редакцию 05.07.2011 г.

Для контактов: Никитин Анатолий Владимирович
E-mail: solar@inbox.ru

УДК 613.495:615.849.19

Москвин С.В.¹, Миненков А.А.²

Механизмы лазерофореза биологически активных веществ, применяемых в медицине и косметологии

Moskvin S.V., Minenkov A.A.

Mechanisms of laserophoresis with biologically active substances applied in medicine and cosmetology

¹ ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России»;

² ФГУ «РНЦ восстановительной медицины и курортологии» Минздрава РФ, г. Москва

В медицине и косметологии известна методика лазерофореза биологически активных веществ, но отсутствие понимания механизмов проникновения вещества через верхние слои кожи под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) не позволяет более широко применять метод и обосновывать оптимальные параметры методики. Целью работы является попытка объяснения биологических и биофизических процессов, происходящих при реализации лазерофореза. Методами системного анализа было показано, что проникновение вещества в кожу происходит через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством транцитоза. Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз как часть транцитоза являются Ca²⁺-зависимыми процессами и в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальцийзависимых процессов, то лазерофорез обоснованно является наиболее оптимальным, что и было экспериментально показано ранее. Эффективное введение возможно только гидрофильного вещества с молекулярной массой до 1000 кДа и имеющего физические размеры одной макромолекулы не более 250–300 нм. Предложенная модель легла в обоснование известной технологии лазерофореза ЛАЗМИК® (LASMİK®). *Ключевые слова:* низкоинтенсивное лазерное излучение, лазерофорез, гиалуроновая кислота, механизмы действия.

Laserophoresis with biologically active substances is a known technique in medicine and cosmetology; however, lack of understanding how the substances penetrate through upper skin layers under low-level laser irradiation restricts wider technique application as well as does not allow to background its optimal parameters. The aim of the present work is to explain biological and biophysical processes which take place during laserophoresis procedure. Using a systemic analysis it has been shown that the examined substances penetrate into the skin through sebaceous and perspiratory glands as well as through hair follicles by means of transcytosis process. As far as pinocytosis and exocytosis as a part of transcytosis are Ca²⁺-dependent processes and triggering calcium-dependent processes lies in the base of biological mechanisms in low-level laser therapy, laserophoresis is evidently the most optimal technique. Earlier it has been shown in experimentation. A hydrophilic substance with molecular weight up to 1000 kDa and with physical dimensions of one macromolecule not more than 250–300nm is the only substance which can be effectively

injected into the skin. The proposed model has been taken for backgrounding the known laserophoresis technique LASMIK®.

Key words: low-level laser irradiation, laserophoresis, hyaluronic acid, biological and biophysical processes.

Известно, что методы комбинированной и сочетанной физиотерапии позволяют существенно повысить эффективность лечения. Основные принципы такой методологии были сформулированы в 80-е годы прошлого века [16] и базируются в основном на клиническом опыте, а теоретическое обоснование зачастую отстает от практики [18].

Одной из наиболее известных и эффективных методик сочетанного применения различных лечебных факторов является чрескожный лазерофорез лекарственных препаратов и биологически активных веществ [1, 5]. Метод успешно применяют в комплексном лечении больных с воспалительными, дегенеративно-дистрофическими и сосудистыми патологиями [5], с заболеваниями внутренних органов [20], а также в гинекологии [3, 13], дерматологии [10, 12], офтальмологии [11], стоматологии [2, 9] и других областях медицины. Несколько лет назад в России лазерофорез отечественных препаратов, в частности препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), стали успешно применять и в косметологии [8, 19].

По нашему мнению, непонимание врачами и косметологами механизмов лазерофореза является одной из основных причин сдерживания распространения метода, который того заслуживает. Ведь ответ на вопрос, каким образом осуществляется чрескожное проникновение лекарственных препаратов и активных веществ под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), позволяет прогнозировать результат лечения, понимать, какие вещества и как можно использовать на практике, оптимизировать параметры методики и пр. Целью публикации является обсуждение вопросов, касающихся чрескожного лазерофореза различных веществ.

Проникновение веществ через кожу может проходить тремя основными путями:

- трансэпидермальный путь: как внутриклеточный через роговые конверты (этот путь ставится под сомнение большинством ученых и вклад этого пути в абсорбцию оценивается как пренебрежимо малый);
- межклеточный путь: гидрофильные молекулы низкой массы диффундируют через «полярный» водный путь гидратированного рогового слоя, липофильные молекулы растворяются и диффундируют через липидный матрикс;
- дополнительный путь (через шунты): транспорт веществ через потовые железы и волосяные фолликулы с ассоциированными с ними солями железами.

Одна из основных функций кожи – защитная, следовательно, трансэпидермальное проникновение водных растворов различных веществ, т. е. в буквальном смысле напрямую через слой клеток эпидермиса, маловероятно и ограничено многими условиями [6, 22]. Наиболее значимым для введения большинства веществ, безусловно, является третий путь, и нам исключительно важно понимать, какими свойствами должны обладать макромолекулы вводимого вещества, чтобы иметь потенциальную возможность для проникновения.

Кроме этого, имеются и другие факторы, влияющие на абсорбцию и проникновение компонентов в кровотоки:

- кожные специфические факторы (место и площадь аппликации; возраст пациента, состояние, температура и степень гидратации кожи; интенсивность кровоснабжения и др.);
- характеристики проникающего компонента (молекулярная масса, химическое строение, конформация, степень гидрофильности);
- условия аппликации и наличие внешнего воздействующего фактора (свойства окружающей среды; форма, вид, время и доза воздействия).

На наш взгляд, реальными путями проникновения гидрофильных молекул под действием НИЛИ могут являться потовые железы и волосяные фолликулы. Их размеры и плотность расположения на коже вполне допускают такую возможность. Но важным также является то обстоятельство, что именно железистые и эпителиальные клетки обладают возможностью транцитоза крупных гидрофильных молекул.

Единственным известным механизмом, позволяющим осуществить прохождение молекул через клетки, является транцитоз, точнее, его разновидность: пиноцитоз – процесс, объединяющий признаки экзоцитоза и эндоцитоза. На одной поверхности клетки формируется эндоцитозный пузырек (эндосома), который переносится к противоположному концу клетки, становится экзоцитозным пузырьком и выделяет свое содержимое во внеклеточное пространство. При этом весь процесс (полное прохождение вещества) занимает не более 1 мин. Важно, что для пиноцитоза характерно отсутствие специфичности плазмалеммы, т. е. любая поверхность клетки может участвовать в транцитозе. Данный механизм известен как основной, обеспечивающий поглощение клетками мелких капелек воды, белков, гликопротеинов и макромолекул с максимальным размером до 1000 нм (1 мкм) [4, 24]. Например, в известной технологии лазерофореза гиалуроновой кислоты (ГК) ЛАЗМИК® этим обусловлены рекомендации ограничения времени местного воздействия 0,5–1 мин и постоянного смачивания поверхности кожи дистиллированной водой, что способствует пиноцитозу [8].

Таким образом, для реализации лазерофореза вещество должно быть гидрофильным и иметь размеры составляющих его фрагментов до 1 мкм. Понятно, что никаких проблем не должно возникнуть (и не возникает) в случае лазерофореза водных растворов низкомолекулярных соединений, которые в основном и используются в медицине [5]. Иная ситуация с гиалуроновой кислотой, которая в естественном состоянии склонна к образованию длинных нитей размером, например, в хряще от 450 нм (0,45 мкм) до 4200 нм (4,2 мкм). Однако в водном растворе та же самая молекула ГК (1000 кДа), имеющая в растянутом состоянии длину 2500 нм (2,5 мкм), образует сферу диаметром всего 200 нм [15]. Чаще всего применяют нативную ГК (1,5% гиалуронат натрия) с молекулярной массой 250–750 кДа, и физические размеры одной молекулы не более 250 нм [8].

Недавно было доказано, что первичным механизмом биологического действия НИЛИ является термодинамический запуск Ca^{2+} -зависимых процессов. При поглощении НИЛИ световая энергия преобразуется в тепло, вызывая локальное нарушение термодинамического равновесия, вследствие чего из внутриклеточного депо высвобождаются ионы кальция, которые затем распространятся в виде волн повышенной концентрации [7].

Поскольку Ca^{2+} -зависимыми являются как эндоцитоз, так и экзоцитоз [4, 24], то высвобождение Ca^{2+} под действием НИЛИ приводит к активации трансцитоза в целом. Кроме того, известен феномен значительного усиления эндоцитоза после экзоцитоза.

Лазерофорез – не только самый простой в реализации и экономически целесообразный метод, но и наиболее эффективный, что самое важное. Исследования А.А. Миненкова [5] убедительно показали, что НИЛИ в качестве основного физического фактора, стимулирующего форетические свойства лекарственных препаратов, выбрано не случайно, это наиболее эффективный способ чрескожного введения вещества.

Итак, сейчас мы понимаем механизм лазерофореза и предельные размеры фрагментов, которые могут пройти через мембранные барьеры клеток различных придатков кожи, однако немаловажным является и вопрос относительно того, какой молекулярной массы ГК *нужно* вводить чрескожно и с какой целью.

Показано, что у женщин с возрастом концентрация ГК в коже снижается, особенно значительно этот процесс происходит после 60 лет [23]. Кожа сильно обезвоживается, увеличивается ломкость кровеносных сосудов, появляются новые и углубляются старые морщины, уменьшается толщина и тургор кожи. Предположительно это связано в том числе и с дефицитом ГК, что служит обоснованием для введения ГК в кожу. Но какой кислота должна быть по молекулярной массе и составу?

Известно, что для внутрикожных инъекций применяют высокомолекулярную ГК (более 2000–6000 кДа), а использование низкомолекулярной кислоты при неинвазивном (лазерном) способе введения обосновывают тем, что молекулы «малого» размера могут пройти через кожу [21]. С другой стороны, известно, что через кожу самостоятельно (без применения внешнего воздействия) проходит синтезированная ГК (гиалуронат натрия) с молекулярной массой 350–400 кДа и даже 600 кДа [23, 24].

Если нам теперь понятны размеры молекул ГК, которые могут проникать через кожу, то остается вопрос: а надо ли стремиться к минимизации этих размеров, ведь имеются существенные различия в биологическом ответе на высоко- и низкомолекулярную ГК? Последние данные показывают, что необходимо вводить ГК с максимально высокой молекулярной массой [17], и ограничения ее размеров определяются именно механизмом лазерофореза, объяснению которого посвящена настоящая публикация и исходя из нашего понимания которого мы утверждаем, что этот размер не должен превышать 1000 кДа.

Выводы

Проникновение вещества в кожу происходит через потовые железы и также волосяные фолликулы посредством трансцитоза.

Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз как часть трансцитоза являются Ca^{2+} -зависимыми процессами и в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальцийзависимых процессов, то лазерофорез обоснованно является наиболее оптимальным, что и было экспериментально показано ранее [5].

Эффективное введение возможно только гидрофильного вещества с молекулярной массой до 1000 кДа, имеющего физические размеры одной макромолекулы не более 250–300 нм.

Литература

1. *А.с. 1012923 SU*, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм / И.Н. Данилова, А.А. Миненков, Т.М. Каменецкая и др. № 3354461; Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
2. *Болатова Л.Х.* Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2010. 20 с.
3. *Великова Е.В.* Применение фотофореза пантовегина в восстановительном лечении больных хроническим сальпингоофоритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
4. *Глебов Р.Н.* Биохимия мембран: Эндоцитоз и экзоцитоз. М.: Высшая школа, 1987. 95 с.
5. *Миненков А.А.* Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетанных методах физиотерапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1989. 44 с.
6. *Михайлов И.Н., Виноградова Е.В.* Строение кожи // Кожа: строение, функция, общая патология и терапия / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982. С. 19–59.
7. *Москвин С.В.* Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тула, 2008. 38 с.
8. *Москвин С.В., Гейнциц А.В., Хазов М.Б., Федорищев И.А.* Лазерофорез гиалуроновой кислоты и лазерные антицеллюлитные программы в косметологии (технология ЛАЗМИК^С). М.–Тверь: Триада, 2010. 96 с.
9. *Пат. 2162719 RU*, МКИ А61N 5/067. Способ лечения больных стоматитом / М.Ю. Герасименко; В.Ф. Прикулс. № 000112372/14; Заяв. 19.05.2000. Оpubл. 10.02.2001.
10. *Пат. 2278660 RU*, МКИ А61N 5/067. Способ лечения псориаза / М.Ю. Герасименко, В.А. Молочков, Г.Н. Шувалов и др. № 2004133539/14; Заявлено 17.11.2004. Оpubл. 27.06.2006.
11. *Пат. 2300351 RU*, МКИ А61F 9/00. Способ лечения патологии зрительного нерва и сетчатки / Е.Э. Иойлева, С.Н. Зеленцов, А.Г. Дугинов. № 2005132023/14; Заяв. 18.10.2005. Оpubл. 10.06.2007.
12. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Комплексное лечение больных кандидозным баланитом и баланопоститом // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 2. С. 90–93.
13. *Поносова М.А.* Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2003. 26 с.
14. *Рязанова Е.А.* Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2007. 23 с.
15. *Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.* Основы биохимии: В 3 томах. М.: Мир, 1981. Т. 3. 726 с.
16. *Улащик В.С.* Очерки общей физиотерапии. Минск: Наука и техника, 1994. 200 с.
17. *Фарвик М., Лерч П., Штрютц Г.* Низкомолекулярная гиалуроновая кислота: влияние на генетический аппарат кератиноцитов и старение кожи // Косметика @ медицина. 2009. № 1. С. 36–39.
18. *Физиотерапия: национальное руководство* / Под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
19. *Хадарцев А.А., Рязанова Е.А.* Лазерофорез комплекса гиалуроновой и янтарной кислот в восстановительной терапии

- и косметологии // Тез. докл. IV конф. «Пробл. качества жизни в здравоохранении». М., 2006. № 4. С. 28.
20. Хадарцев А.А., Куреев В.Г., Зилов В.Г. и др. Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Пособие для врачей. Тула, 2001. 26 с.
21. Яковлев Е. Технология лазерной биоревитализации кожи // Современные тенденции в косметологии, 2008. № 12. С. 28–31.
22. Norle'n L., Plasencia I., Bagatolli L. Stratum corneum lipid organization as observed by atomic force, confocal and two-photon excitation fluorescence microscopy // Internat. J. of Cosmetic Science, 2008, 30: 391–411.
23. Tammi R., Ripellino J.A., Margolis R., Tammi M. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe // J. Invest. Dermatol. 1988, 90 (3): 412–414.
24. Tammi R., Saamanen A.-M., Maibach H.I., Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture // J. Invest. Dermatol. 1991, 97 (1): 126–130.

Поступила в редакцию 13.09.2010 г.

Для контактов: Москвин Сергей Владимирович
E-mail: 765261@mail.ru

УДК 577.158.1-615.275.4:616.329-002+615.849.19

Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я.

Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под влиянием лазерной терапии

Burduli N.M., Tadtajeva D.Ya.

Laser therapy and dynamics of microcirculation indexes, peroxide lipid oxidation and antioxidant defense in patients with gastroesophageal reflux disease

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Владикавказ

Цель: изучить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микроциркуляции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). **Материалы и методы:** обследованы 95 больных ГЭРБ в возрасте от 19 до 79 лет. 70 пациентам осуществлялся десятидневный курс внутривенной лазерной терапии, который проводился с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК» (производства фирмы «Матрикс», Россия) с длиной волны 0,405 мкм, мощностью излучения на выходе из магистрального световода 1–1,5 мВ, непрерывный режим излучения. Исследуемые показатели определялись до и после лечения. **Результаты:** полученные данные свидетельствуют о снижении содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышении активности ферментов антиоксидантной защиты, улучшении показателей микроциркуляции. **Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антиоксидантная система, микроциркуляция.

Purpose: to study effects of low level laser irradiation at some indexes of peroxide lipid oxidation, antioxidant defense system and microcirculation in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). **Material and methods:** 95 patients aged 19–70 with GERD were examined and divided into two groups: 25 patients – control group and 70 patients – main group. The patients from the main group had daily intravenous laser blood irradiation for 10 days. Laser therapy was made with laser therapeutic device «Matrix-VLOK» (firm Matrix, Russia), wave length 0.405µm, output power at the lightguide tip 1.0–1.5 mW, continuous mode. The studied parameters were assessed before and after the treatment. **Results:** The findings obtained have shown a marked decrease in products of peroxide lipid oxidation and microcirculation, an increased activity of enzymes of antioxidant defense. **Key words:** gastroesophageal reflux disease, antioxidant system, microcirculation.

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) как в европейских странах, так и странах Азии. Однако истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ. В настоящее время ГЭРБ является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике [9].

В прогрессировании патологического процесса при многих заболеваниях важную, а иногда основную роль играют нарушения в микроциркуляторном русле. При

воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной области происходят значительные изменения в кровоснабжении слизистой, в то время как рубцевание язв сопровождается определенным улучшением микроциркуляторных показателей [11].

В современной гастроэнтерологии участие окислительного стресса в патогенезе ГЭРБ широко обсуждается. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об активации свободнорадикального окисления при формировании рефлюкс-эзофагита и пищевода Баррета [1, 10].

В практической медицине в последние два десятилетия появилось новое направление – лазерная медицина,