

Раздел III

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК 616-018.2-005.4-085

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

С.В.МОСКВИН*

Системный анализ показал, что в биологических эффектах НИЛИ в качестве первичного действующего фактора выступают локальные термодинамические нарушения, вызывающие цепь изменений кальцийзависимых физиологических реакций организма. Причем направленность этих реакций может быть различна, что определяется дозой и локализацией воздействия, а также исходным состоянием самого организма.

В классической фотобиологии, рассматривающей специфическое действие света – фотохимические реакции, фотосинтез и др., изучаются процессы взаимодействия пары акцептор-фотон, обеспечивающей фотобиологический эффект. Для каждого фотоиндуцированного процесса необходимо найти свой акцептор (поглотитель) фотонов света с заданной энергией или, иначе, излучение с определенной длиной волны [31]. Подобный подход (т. е. поиск первичного акцептора) использовался фотобиологами также и при изучении эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Например, Н.Д. Девятков с соавт. [8] или Т.И. Кару [43] предположили, что пусковыми моментами в сложном механизме действия лазерного излучения на биологические объекты является изменение под действием световых лучей физико-химического состояния некоторых ферментов (каталаза, супероксиддисмутазы, цитохромы). Почему именно эти внутриклеточные компоненты, а не тысячи других? Да просто потому, что имеют максимум поглощения, совпадающий с длиной волны излучения гелий-неонового лазера – 0,633 мкм, *единственного в то время инструмента исследователя*. А если бы был лазер с другой длиной волны? Уже иные акцепторы, а эффекты те же?

Автоматический перенос «акцепторной» модели на исследование биологического действия НИЛИ не может удовлетворительно объяснить уже имеющиеся экспериментальные и клинические данные. Почему индуцированные лазерным излучением эффекты наблюдаются в различных спектральных диапазонах? Из множества обнаруженных акцепторов исследователи никак не могут выбрать единственный, самый главный, и вынуждены заниматься бесконечным поиском акцептора для каждой длины волны, предлагают различные варианты механизмов фотобиологического действия. Сколько длин волн, столько акцепторов и механизмов? Но это абсурд! Условно подойти к рассмотрению данного вопроса с принципиально других позиций, в том числе и в методологическом плане. Пусковой механизм индуцированных НИЛИ биологических реакций очевидно единый, универсальный, и обусловлен, скорее всего, универсальностью механизмов поддержания гомеостаза.

Материалы и методы. Статическая модель «фотон-акцептор» не способна объяснить множество имеющихся научных фактов, начиная с исследований на клеточном уровне, до результатов клинического применения НИЛИ. Дальнейшее развитие лазерной терапии как науки и практики настоятельно требует рассматривать НИЛИ как внешний фактор, обеспечивающий всего лишь *запуск физиологических реакций*, т. е. необходимо исследовать биологические эффекты с позиций *динамического* взаимодействия НИЛИ – биологический объект. Живой организм представляет собой сложную управляемую систему, в которой происходит взаимодействие множества переменных внешней и внутренней среды. Ф. Гродинз [6] задает такую систему как «совокупность элементов, определенным образом связанных и взаимодействующих между собой». Общим для всех жи-

вых систем является наличие в х о д н ы х переменных, которые преобразуются в ней в соответствии с ее функциями в в ы х о д н ы е переменные [17]. Зависимость выходных переменных от входных определяется законом поведения системы. Возмущающее действие внешнего фактора приводит к определенной ответной реакции биологического объекта, зависящей от свойств самого объекта [6].

Для исследования механизмов биологического действия НИЛИ нами выбран системный подход к анализу данных, для чего условно выделяется из целого организма какая-то часть, объединенная типом анатомического строения или типом функционирования, но каждая часть рассматривается исключительно в плане взаимодействия как единой системы. Система кровообращения никогда не выступает как нечто отдельное, ибо это было бы nonsensом физиологии. В полноценном организме кровообращение всегда ведет к получению какого-то приспособительного результата (уровня кровяного давления, скорости кровотока и т. д.). Ни один из этих результатов нельзя получить только за счет системы кровообращения. Сюда непременно включаются нервная и эндокринная системы и др. И все эти компоненты объединены по принципу взаимодействия (термин П.К. Анохина). Поэтому при новом системном подходе речь идет об акценте не на отдельном анатомическом или биохимическом признаке участвующего компонента, а на принципах организации многих компонентов, из многих анатомических систем, с получением результата деятельности этой гетерогенной системы. Ключевым моментом такого подхода является определение системообразующего фактора [2]. Предложенная П.К. Анохиным [2] схема демонстрирует непрерывность исследовательского процесса, обеспечивающего непосредственный переход от системного уровня к тонким физиологическим деталям системы до молекулярного уровня включительно (рис. 1).

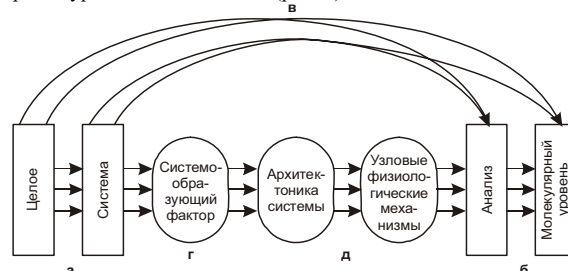


Рис. 1. Схематическое изображение «концептуального моста» между системным уровнем и аналитическими процессами [Анохин П.К., 1973]. а) уровень целостной системной деятельности; б) уровень тонких аналитических процессов; в) путь обычных корреляционных отношений; г) включение системообразующего фактора, который объясняет процесс упорядочивания между множеством компонентов системы; д) операциональная архитектоника системы и ее узловые механизмы

Разработанная на основе такого анализа общая теория должна соответствовать определенным критериям: теория может получить право стать общей только в том случае, если она вскрывает и объединяет собой такие закономерности процессов или механизмов, которые являются изоморфными (общими) для различных классов явлений; изоморфизм явлений различных классов может быть выявлен только в том случае, если мы найдем достаточно убедительный критерий изоморфности. Чем более значимым является этот критерий для разбираемых явлений, тем более выраженным является их изоморфизм; для принятия общей теории наиболее важным критерием является изоморфность системообразующего фактора.

Для проведения исследования была проанализирована научная литература, начиная с 1982 года, в первую очередь, касающейся изучения механизмов биологического действия НИЛИ,

* Государственный НЦ лазерной медицины Росздрава

использования НИЛИ в клинической практике, а также современных представлений о биохимии и физиологии живой клетки и человека. На основе полученных данных сделаны выводы и предположения, которые были подтверждены в ходе экспериментальных и клинических исследований.

Результаты. Основная сложность, стоящая перед исследователями механизмов терапевтического действия НИЛИ, заключается в многообразии процессов, происходящих в живых тканях и организмах. В любой живой клетке практически одновременно осуществляется >3000 биохимических реакций! Еще больше проблем вызывает изучение межклеточных взаимодействий и физиологических процессов на органном уровне. В настоящее время исследованы только некоторые локальные участки регуляции биологических процессов и совсем мало обнаружено общих закономерностей. Однако известно, что в организации живой природы определяющую роль играют электромагнитные силы. Например, все процессы, происходящие в живой клетке: химические реакции, ионный обмен, протонный перенос в митохондриях и др., – и есть на самом деле проявления электромагнитных сил. Не являются исключением и физиология на уровне организма. Сокращение сердечной мышцы, кровоток, пищеварение, передача нервных импульсов и др. – все это электромагнитные взаимодействия. С другой стороны, процессы, развивающиеся при поглощении энергии НИЛИ, имеют также электромагнитную природу – происходит трансформация энергии электромагнитного поля в биологические реакции на всех уровнях организации живого организма, регулирование которых, в свою очередь, осуществляется уже очень многими путями, – в этом кроется причина необычайной многогранности эффектов, проявляющихся в результате такого воздействия. Мы имеем дело лишь с внешним запуском процессов саморегуляции, самовосстановления нарушенного гомеостаза. Поэтому нет ничего удивительного в универсальности лечебного действия НИЛИ, – это лишь результат устранения патологической фиксации организма за пределами границ нормальной физиологической регуляции.

Накоплен колоссальный объем научных данных о характере именно таких ответных реакций различных биологических структур на возмущение, вызванное лазерным излучением. Необходимо проанализировать результаты научных исследований с указанных выше позиций, и не только под иным углом зрения взглянуть на проблему механизмов биологического действия НИЛИ, но, самое главное, обосновать максимально эффективные параметры терапевтического воздействия лазерным излучением.

Первым обращает на себя внимание дозозависимый характер биологического действия НИЛИ, заключающийся в том, что результат вызывает только оптимальная доза воздействия. При уменьшении или увеличении дозы в достаточно узком диапазоне эффект уменьшается или отсутствует вовсе. В этом принципиальное отличие действия НИЛИ от фотобиологических явлений, где зависимость от дозы носит нарастающий в широких пределах характер. Например, чем больше солнечного света, тем интенсивнее фотосинтез и больше растительной массы. Противоречит дозозависимый характер биологического действия НИЛИ законам фотобиологии? Вовсе нет! Это лишь частный случай проявления физиологического закона зависимости ответной реакции от силы действующего стимула. В фазе «оптимума» после достижения порогового уровня по мере нарастания силы стимула наблюдаются усиление ответной реакции клеток и тканей и постепенное достижение максимума реакции. Дальнейшее увеличение силы стимула ведет к угнетению реакций клеток и организма, в тканях развивается торможение реакций или состояние парабиоза [24]. Другой, удивительный, на первый взгляд факт, – отсутствие так называемого, спектра действия, т. е. специфической зависимости биологического действия НИЛИ от длины волны падающего света. Эффекты проявляются во всем исследованном спектральном диапазоне от ультрафиолета (0,337 мкм) до дальней ИК области (10,6 мкм) [44]. С позиций фотобиологии вроде бы опять возникает противоречие. Действительно, каждый акцептор в биологической структуре имеет достаточно узкую полосу поглощения (спектр действия) и излучение с другой длиной волны не может вызвать фотобиологической реакции. Например, конформацион-

ные превращения родопсина, обеспечивающие нам зрение, могут происходить только при воздействии света только в видимом спектральном диапазоне – от 0,4 до 0,7 мкм. По непонятным причинам некоторые исследователи ограничивают лазерную терапию только одним источником излучения – гелиево-неоновым лазером. Логика такая – нашли первичные акцепторы на этой длине волны, значит, в другом спектральном диапазоне, например инфракрасной области, эффектов быть не должно. Но они есть! А неразрешенность этого вопроса обусловлена отсутствием как такового специфического спектра действия биоэффектов, вызываемых НИЛИ.

Эти и другие данные, например, зависимость эффекта от частоты модуляции, когерентности, поляризации и т. д. – вынуждают рассматривать данное явление совсем не как фотобиологическую реакцию. Здесь, на наш взгляд, для характеристики сторонников «акцепторного», статического подхода к изучению механизмов биологического действия НИЛИ, уместно привести слова американского писателя Г. Гаррисона: «Факты они раскладывали по полочкам. Тогда как анализировали сложнейшую замкнутую систему с такими элементами, как положительная и отрицательная обратная связь, и переменная коммутация. Да и находится вся система в динамическом состоянии в силу непрерывной гомеостатической коррекции. Неудивительно, что у них ничего не выходило». Но разобраться именно с первичными механизмами принципиально важно, т. к. заблуждение на начальном этапе приведет (и приводит сейчас!) к неправильным выводам уже в клинической практике. А мы опять остаемся без теоретической базы с голым эмпиризмом. Но ведь нужно еще и развивать лазерную терапию, научиться прогнозировать результат воздействия, разрабатывать наиболее эффективные методики лечения. Все это можно сделать, лишь имея твердую теоретическую основу. Так как же на самом деле развиваются индуцированные НИЛИ биологические процессы? Можно проследить всю цепочку от первичного акта поглощения до выздоровления пациента? Можно ли полно и достоверно объяснить имеющиеся научные факты и на их основе разрабатывать максимально эффективные методики лечения? На наш взгляд, есть все основания для утвердительного ответа на эти вопросы.

Механизмы биологического (терапевтического) действия НИЛИ на организм необходимо рассматривать только с позиции общности природы, как воздействующего излучения, так и организации живой материи. Тогда все становится на свои места, и мнимые противоречия, которые якобы существуют для фотобиологов, разрешаются достаточно легко. На рис. 2. представлена схематично практически вся последовательность реакций, начиная от первичного акта поглощения фотона и заканчивая реакцией различных систем организма. Данная схема может быть лишь дополнена деталями патогенеза конкретного заболевания.



Рис. 2. Последовательность развития биологических эффектов от лазерного воздействия

С чего все начинается? Исходя из того факта, что НИЛИ вызывает различные эффекты *in vitro* у одиночной клетки можно предположить, что начальным пусковым моментом является взаимодействие электромагнитного излучения лазера с какими-то внутриклеточными компонентами. Постараемся разобраться, с какими именно. Представленные выше факты и полученные Г.И. Кагу с соавт. [44] данные убедительно доказывают, что подобные

эффекты могут быть вызваны только *термодинамическими нарушениями* при поглощении лазерного (когерентного, монохроматического и поляризованного) излучения внутриклеточными компонентами. Теоретические оценки показывают, что при воздействии лазерным излучением возможен локальный нагрев акцепторов на десятки градусов. Хотя процесс длится очень короткий промежуток времени – около 10^{-12} с, – этого вполне достаточно для весьма значительных термодинамических изменений как в группе хромофоров непосредственно, так и в окружающих областях, что приводит к существенным изменениям свойств молекул, и является пусковым моментом индуцированной лазерным излучением реакции. Подчеркнем еще раз, что в качестве акцептора может выступать *любой* внутриклеточный компонент, имеющий полосу поглощения для данной длины волны. Т. е. начальным пусковым моментом биологического действия НИЛИ является не фотобиологическая реакция как таковая, а *локальный нагрев*. Это принципиально важный момент. При незначительных локальных возмущениях, недостаточных для перевода молекулы в новое конформационное состояние, может сравнительно сильно измениться геометрия, конфигурация молекул. Структурно молекулы как бы «ведет», чему способствует возможность поворотов вокруг одинарных связей главной цепи, не очень строгие требования, предъявляемые к линейности водородных связей, и т. д. Это свойство макромолекул может решительным образом влиять на их функционирование. Для эффективного преобразования энергии достаточно возбуждать такие степени свободы системы, которые медленно обмениваются энергией с тепловыми степенями свободы. Способность к направленным конформационным изменениям, т. е. к механическому движению под действием локальных возмущений, есть особенность белковых макромолекул, и требуемые релаксационные изменения вполне могут быть индуцированы лазерным излучением низкой, «терапевтической» интенсивности [7, 20].

Функционирование большинства внутриклеточных компонент тесно связано не только с характером их конформаций, но, главное, с их конформационной подвижностью, зависящей от присутствия воды. Вследствие гидрофобных взаимодействий вода существует не только в виде объемной фазы свободного растворителя (цитозоля), но также в виде связанной воды, состояние которой зависит от природы и мест локализации белковых групп, с которыми она взаимодействует (цитогеля). Время жизни слабосвязанных молекул воды в такой гидратной оболочке молекул невелико ($t \sim 10^{-12} \div 10^{-11}$ с), но около центра оно намного больше ($t \sim 10^{-6}$ с). В целом около поверхности белка может удерживаться устойчиво до двух-трех слоев воды. Небольшие изменения в количестве и состоянии относительно небольшой фракции молекул воды, образующих гидратный слой макромолекулы, приводит к резким изменениям термодинамических и релаксационных параметров всего раствора в целом [4, 26].

Становится понятным, почему эффект достигается при воздействии именно *лазерным* излучением и наиболее важным является такое его свойство как монохроматичность или малая ширина спектральной линии. Если она будет сравнима с полосой поглощения макромолекулы (30 нм и более), то такое излучение вызовет колебание *всех* энергетических уровней и произойдет лишь слабый, на доли градусов, нагрев *всей* молекулы. Тогда как узкий спектр, характерный для лазерного излучения (менее 3 нм) вызовет так необходимый нам для эффекта *локальный* нагрев уже на десятки градусов, когда вся энергия лазера будет выделяться на *небольшом локальном участке* макромолекулы, вызывая термодинамические изменения, достаточные для запуска дальнейшего физиологического отклика. Проводя условную, но вполне наглядную аналогию, процесс можно представить так, – при концентрации увеличительным стеклом солнечного света на точку можно поджечь бумагу, тогда как при освещении рассеянным светом всей ее поверхности, ничего не происходит. Следствием фотоиндуцированного «поведения» макромолекул является, с одной стороны, изменение структуры воды – переход в жидкую фазу, с другой стороны, высвобождение ионов кальция из кальциевого депо. При этом увеличивается концентрация Ca^{2+} в цитозоле (свободной части воды).

Первым предположение о возможном участии ионов кальция в лазериндуцированных эффектах сделал Н.Ф. Гамалея [3]. Позднее было подтверждено, что концентрация внутриклеточного кальция в цитозоле при воздействии НИЛИ увеличивается многократно [32, 33, 35]. Во всех исследованиях эти изменения

отмечались лишь в совокупности с другими процессами, не выделяя это явление каким-то образом, и только нами впервые было высказано предположение, что *увеличение* концентрации Ca^{2+} в цитозоле является именно *основным механизмом*, запускающим лазериндуцированные процессы, а также замечено, что *все* физиологические изменения происходящие вследствие этого на самых различных уровнях, – кальциево-зависимые [20].

Кальций в наибольшей степени находится в специфически и неспецифически связанном состоянии, как в клетках (99,9%), так и в крови (70%) [45]. Т.е. принципиально существует возможность увеличения концентрации свободных ионов кальция, и этот процесс обеспечивается не одним десятком механизмов. Универсальность действия Ca^{2+} на всех уровнях регулирования физиологических процессов. Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} чрезвычайно мала – 0,1-10 мкм/л, поэтому высвобождение даже небольшого абсолютного количества этих ионов из связанного состояния, приводит к существенному относительному повышению концентрации Ca^{2+} в цитозоле [32, 35]. О роли кальция в поддержании гомеостаза с каждым днем становится известно все больше. Например, Ca^{2+} -индуцированное изменение митохондриального мембранного потенциала и увеличение внутриклеточного рН, приводит к увеличению продукции АТФ и в конечном итоге стимулирует пролиферацию [11, 49]. Стимуляция видимым светом приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ, практически синхронно с изменением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , в первые минуты после воздействия [38], способствуя регуляции, осуществляемой кальциевыми насосами.

Важно отметить, что сама организация клетки обеспечивает ее гомеостаз в большинстве случаев именно через влияние кальция на энергетические процессы. Конкретным координирующим механизмом выступает при этом общеклеточный колебательный контур: кальций цитозоля – кальмодулин (CaM) – система циклических нуклеотидов [16]. Также действует и другой механизм, через Ca^{2+} -связывающие белки: кальбиндин, кальретицин, парвальбумин и эффекторы, такие как тропонин С, CaM, синаптотаксин, белки S100 и аннексины, которые отвечают за активацию различных Ca^{2+} -чувствительных процессов в клетках [42,46].

Наличие различных колебательных контуров тесно связано с динамикой высвобождения и регуляции уровня кальция. Локальное повышение концентрации Ca^{2+} не заканчивается равномерной диффузией ионов в цитозоле или включением механизмов закачивания излишков кальция во внутриклеточные депо, а *сопровождается распространением волны повышенной концентрации Ca^{2+} внутри клетки*, и вызывающей кальциево-зависимые процессы [35, 50]. Ионы кальция, высвобождаемые одним кластером специализированных каналцев, диффундируют к соседним и активируют их. Этот механизм скачкообразного распространения позволяет начальному местному сигналу запустить глобальные волны и колебания концентраций Ca^{2+} [36].

В некоторых случаях волны Ca^{2+} очень ограничены в пространстве, например, в амакриновых клетках сетчатки, в которых местные сигналы с дендритов используются для расчета направления движения [39]. Вдобавок к таким внутриклеточным волнам, информация может распространяться от клетки к клетке посредством межклеточных волн, как это было описано для эндокринных клеток [40], гастролы позвоночных [52] и для интактной перфузируемой печени [47]. Межклеточные волны могут переходить с одного типа клеток на другие, как это бывает в случае эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры [54]. Факт такого распространения волн Ca^{2+} очень важен, например, для объяснения механизма генерализации лазерного воздействия при заживлении значительной по размеру раны (например, ожог) при локальном воздействии НИЛИ.

Что происходит после того, как волны повышенной концентрации Ca^{2+} стали распространяться под влиянием НИЛИ в цитозоле клетки и между группы клеток? Использование НИЛИ получило широкое распространение в различных областях медицины именно благодаря тому, что немногочисленные универсальные по своей природе первичные фотобиологические реакции вызывают самые разнообразные биохимические и физиологические реакции в организме. Вторичные эффекты представляют собой комплекс адаптационных и компенсационных реакций, возникающих при реализации первичных эффектов в тканях, органах и целостном живом организме, и направленных на его восстановление. Среди этих реакций в [12] выделяют следующие: активизацию метаболизма клеток и повышение их функциональ-

ной активности; стимуляцию репаративных процессов; противовоспалительное действие; активизацию микроциркуляции крови и повышение уровня трофического обеспечения тканей; анальгезирующее действие; иммуностимулирующее действие; рефлексогенное действие на функциональную активность различных органов и систем. Здесь следует обратить внимание на два важнейших момента. Во-первых, везде априорно задана однонаправленность влияния НИЛИ (стимуляция, активация и др.). Как будет показано ниже, это не совсем так, и лазерное излучение может вызывать прямо противоположные эффекты, что хорошо известно из клинической практики. **Во-вторых, все эти процессы – кальциево-зависимые!** Вот, действительно, на что никто раньше не обращал внимания! Рассмотрим, как происходят физиологические изменения, но в качестве примера из-за ограниченности объема публикации, приведем лишь небольшую часть известных путей их регулирования.

Активизация метаболизма клеток и рост их функциональной активности происходит в первую очередь, вследствие кальциево-зависимого повышения редокс-потенциала митохондрий, их функциональной активности и синтеза АТФ [11, 41, 49].

Стимуляция репаративных процессов зависит от Ca^{2+} на самых различных уровнях. Кроме активизации работы митохондрий при повышении концентрации свободного внутриклеточного кальция активируются протенинказы, принимающие участие в образовании мРНК [53]. Также ионы кальция являются аллостерическими ингибиторами мембраносвязанной тиоредоксинредуктазы, фермента, контролирующего сложный процесс синтеза пуриновых дикоксирибонуклеотидов в период активного синтеза ДНК и деления клеток. В физиологии раневого процесса, кроме того, активно участвует основной фактор роста фибробластов (bFGF), синтез которого и активность зависят от концентрации Ca^{2+} . Противовоспалительное действие НИЛИ и его влияние на микроциркуляцию обусловлено в частности кальциево-зависимым высвобождением медиаторов воспаления, таких как цитокины [51], или также кальциево-зависимым выделением клетками эндотелия оксида азота (NO) – предшественника фактора расслабления стенок кровеносных сосудов (EDRF) [45]. Т.к. кальциево-зависимым является экзоцитоз [37] высвобождение нейромедиаторов из синаптических везикул [46], то процесс нейрогуморальной регуляции контролируется уровнем Ca^{2+} и подвержен влиянию НИЛИ. Ca^{2+} является внутриклеточным посредником действия ряда гормонов, в первую очередь медиаторов ЦНС и ВНС [5], что также предполагает участие эффектов, вызванных лазерным излучением в нейрогуморальной регуляции.

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем не изучено в достаточной степени, но установлено, что цитокины, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6, действуют в обоих направлениях, играя роль модуляторов взаимодействия этих двух систем [25]. НИЛИ может влиять на иммунитет как опосредованно через нейроэндокринную регуляцию, так и непосредственно, через иммунокомпетентные клетки (что доказано в экспериментах *in vitro*). К числу ранних пусковых моментов бласттрансформации лимфоцитов относится кратковременное повышение концентрации свободного внутриклеточного кальция, который активирует протенинказу, принимающую участие в образовании мРНК в Т-лимфоцитах [53], что в свою очередь, является ключевым моментом лазерной стимуляции Т-лимфоцитов [14]. Воздействие НИЛИ на клетки фибробластов *in vitro* приводит также к повышенной генерации внутриклеточного эндогенного γ -интерферона [34, 48]. Более высокий уровень регулирования физиологических функций организма, связывающий все в единое целое – нервная система. Надо рассматривать НИЛИ как *неспецифический фактор*, действие которого направлено не против возбудителя или симптомов болезни, а на повышение сопротивляемости организма. Это биорегулятор клеточной биохимической активности и физиологических функций организма, – нейроэндокринной, эндокринной, сосудистой и иммунной систем.

Некоторые данные позволяют говорить о том, что НИЛИ не является основным терапевтическим агентом на уровне организма в целом; оно как бы устраняет препятствия, дисбаланс в центральной нервной системе, мешающий саногенетической функции мозга. Это осуществляется возможным изменением под действием НИЛИ физиологии тканей, как в сторону усиления, так и в сторону угнетения их метаболизма и функций (в зависимости от исходного состояния), что и приводит к затуханию процессов патологического характера, к нормализации функций

организма, к восстановлению регулирующих функций нервной системы. Лазерная терапия в таком случае позволяет организму восстановить нарушенное системное равновесие [22, 28]. Рассмотрение ЦНС и ВНС как независимых систем регулирования уже перестало устраивать многих исследователей. Находится все больше фактов, подтверждающих их самое тесное взаимодействие. На основе анализа данных исследований была предложена модель единой регулирующей и поддерживающей гомеостаз системы, названной «нейродинамический генератор – НДГ» [20].

Основная идея модели НДГ заключается в том, что дофаминергический отдел ЦНС и симпатический отдел ВНС объединены в единую структуру, названную В.В. Скупченко [28] физическим моторно-вегетативным (ФМВ) системомокомплексом, тесно взаимодействует с другой, зеркально взаимодействующей структурой, – тоническим моторно-вегетативным (ТМВ) системомокомплексом. Представленный механизм функционирует не только и не столько, как рефлекторная система реагирования, а как спонтанный нейродинамический генератор, перестраивающий свою работу по принципу самоорганизующихся систем. Такой механизм, обладая определенной нейродинамической пластичностью, способен обеспечивать непрерывно меняющуюся адаптивную настройку регуляции не только всей гаммы энергетических, пластических и метаболических процессов, но, по сути, всей иерархии регулирующих систем от клеточного уровня до центральной нервной системы, включая эндокринные и иммунологические перестройки [20]. В клинической практике первые положительные результаты подобного подхода к механизму нейрогуморальной регуляции были получены в неврологии [29] и при лечении келоидных рубцов [30]. На рис. 3 представлена предложенная нами общая схема, демонстрирующая концепцию НДГ как универсального регулятора гомеостаза. Основная идея такой систематизации – показать единство всех регулирующих систем, вокруг которого строится методология терапии сочетанного воздействия однонаправленных лечебных факторов, задается направление исследования состояния пациента для определения оптимальной тактики лечения [20].

Схема очень условна и демонстрирует лишь способность одного и того же лечебного фактора, эффекты действия, что является характерным свойством большинства неспецифических методов лечения. НИЛИ представляется наиболее универсальным лечебным фактором, далеко выходящим за рамки просто одного из физиотерапевтических методов.

Предложенная нейродинамическая модель поддержания гомеостаза позволяет по-новому оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного регулирования. Вся совокупность нейродинамических, нейротрансмиттерных, иммунологических, нейроэндокринных, метаболических и других процессов реагирует как единое целое! Когда меняется на организменном уровне вегетативный баланс, то это означает, что одновременно нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной системы внутренней регуляции. Еще более впечатляющим является то, что локальное изменение гомеостаза на клеточном уровне вызывает также реакцию всего нейродинамического генератора, в большей или меньшей степени задействуя различные его уровни [1, 20]. Особо обращаем внимание на использование термина «регуляция», а не «активация», т. к. теперь становится совершенно понятно, что НИЛИ не является однонаправленным фактором воздействия на живой организм, а, как показано нами, в зависимости от дозы воздействия возможен сдвиг гомеостаза в ту или иную сторону. Это становится чрезвычайно важным при выборе доз терапевтического воздействия при одновременно правильной оценке исходного состояния организма и этиопатогенетического обоснования методики лазерной терапии на основе предлагаемой концепции нейродинамической модели патогенеза заболеваний. В норме происходят постоянные переходы из фазического состояния в тоническое и обратно. Например, стресс вызывает включение фазических (адренергических) механизмов регуляции, что описано подробно в работах Г. Селье [27] как общий адаптационный синдром, как ответная реакция на превалирование дофаминергического влияния, запускаются тонические (ГАМК-ергические и холинергические) механизмы регулирования. Последнее обстоятельство осталось за рамками исследований Г. Селье, но является, на самом деле, важнейшим моментом, объясняющим принцип саморегулирующей роли НДГ. В норме две системы взаимодействуя, восстанавливают нарушенный баланс.

Многие заболевания представляются нам связанными с превалярованием одного из состояний данной регулирующей системы. При длительном, некомпенсированном влиянии стрессорного фактора происходит сбой в работе НДГ и патологическая фиксация его в одном из состояний, в физическом, что бывает чаще вследствие высвобождения катехоламинов, или в тонической фазе, как бы переходя в режим постоянной готовности к ответу на раздражение. Таким образом, стресс, или постоянное нервное напряжение, могут сместить гомеостаз и зафиксировать его патологически либо в физическом, либо в тоническом состоянии, что и вызывает развитие соответствующих заболеваний, лечение которых должно быть, в первую очередь, направлено на коррекцию нейродинамического гомеостаза. Сочетание различных причин (наследственная предрасположенность, определенный конституциональный тип, различные экзогенные и эндогенные факторы и др.) ведет к началу развития конкретной патологии у конкретного индивидуума, но причина заболевания общая – устойчивое превалярование одного из состояний НДГ.

Еще раз обращаем внимание на важнейший факт, что не только ЦНС и ВНС регулирует различные процессы на всех уровнях, но и наоборот, локально действующий фактор, например НИЛИ, может привести к системным сдвигам, устраняя истинную причину заболевания – дисбаланс НДГ, и при локальном действии НИЛИ устранить генерализованную форму заболевания. Это необходимо обязательно учитывать при разработке методик лазерной терапии. Теперь становится понятной возможность различного влияния НИЛИ в зависимости от дозы воздействия – стимуляция физиологических процессов или их угнетение. Чаще всего на практике используются минимальные, общепринятые дозы лазерного воздействия (2-3 Дж/см² для непрерывного излучения), но иногда в клинической практике требуется нестимулирующее действие НИЛИ.

Например, при псориазе неспецифически многократно повышена пролиферация кератиноцитов. Это заболевание типично для тонического состояния, при котором активизируются пластические процессы. Минимальные дозы НИЛИ, стимулирующие пролиферацию, в данном случае неуместны. Необходимо воздействовать сверхбольшими дозами с целью подавления избыточного деления клеток. Но если клинические исследования применения НИЛИ при лечении псориаза еще продолжаются, то сделанные из предложенной нами модели НДГ выводы блестяще подтвердились на практике при обосновании эффективных методик лечения витилиго [1, 20] и болезни Пейрони [10].

Чем объяснить дозозависимый характер эффектов? При увеличении дозы растёт и локальная температура, что вызывает высвобождение Ca²⁺, но как только количество ионов кальция в цитозоле начинает превышать определенный уровень, включаются механизмы закачивания Ca²⁺ в кальциевые депо и эффект исчезает. Почему в импульсном режиме эффект выше, при дозах, в 100-1000 раз меньших? Потому что время термодинамической релаксации макромолекул (10⁻¹² с) значительно меньше длительности импульса (10⁻⁷ с) и очень короткий импульс мощностью в ватты оказывает большее влияние на локальное термодинамическое равновесие, чем непрерывное излучение в единицы милливатт. Эффективно ли применение лазерных источников с 2-мя различными длинами волн? Да, т. к. различные длины волн вызывают высвобождение Ca²⁺ из разных внутриклеточных компонент, обеспечивая потенциально больший градиент концентрации и более высокий эффект.

Ранее было сделано предположение, что необходимо разработать импульсный источник лазерного излучения в красной области спектра излучения (0,63-0,65 мкм), а также то, что наиболее эффективным будет его сочетание применение с импульсным инфракрасным (0,89 мкм) лазером. Такой лазер был нами разработан и изготовлен – излучающая головка ЛОК2 для АЛТ «Мустанг-2000» (длина волны 0,63-0,65 мкм, импульсная мощность 5 Вт). Проведенные исследования подтвердили эффективность использования импульсных лазеров в красной и ИК области в эксперименте с оптимизацией параметров НИЛИ при аутодермопластике [9]. Максимально эффективными оказались такие методики лазерной терапии при лечении заболеваний ЛОР-органов [23], хронического обструктивного бронхита [21], кожных ангиитов (васкулитов) [22], церебральных инсультов [13].

Выводы. Применение системного анализа позволило разработать единую, универсальную теорию механизмов биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Данная

теория соответствует всем критериям П.К. Анохина [2] и главному из них – изоморфности системообразующего фактора, в качестве которого выступает зависимость физиологических реакций от концентрации ионов кальция. В биоэффектах НИЛИ в качестве первичного действующего фактора выступают локальные термодинамические нарушения, вызывающие цепь изменений кальциево-зависимых физиологических реакций организма. Причем направленность этих реакций может быть различна, что определяется дозой и локализацией воздействия, а также исходным состоянием самого организма. Разработанная теория позволяет объяснить уже имеющиеся факты и на ее основе прогнозировать результаты влияния НИЛИ на физиологические процессы и повысить эффективность лазерной терапии.

Литература

1. Адашева О.В., Москвин С.В. // Лаз. медицина.– 2003.– Т.7, вып.2.– С.41–42.
2. Анохин П.К. // Принципы системной организации функций.– М.: Наука, 1973.– С.5–61.
3. Гамалея Н.Ф. Лазеры в эксперименте и клинике.– М.: Медицина, 1972.– 232 с.
4. Гейльбрун Л. Динамика живой протоплазмы.– М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1957.– 347 с.
5. Греннер Д. Действие гормонов // Биохимия человека / Под. ред. Р. Марри и др. Т.2.– М.: Мир, 1993.– С.158–169.
6. Гродинз Ф. Теория регулирования и биологические системы.– М.: Мир, 1966.– 254 с.
7. Гудвин Б. Временная организация клетки.– М.: Мир, 1966.– 251 с.
8. Девятков Н.Д. и др. // Успехи совр. биол.– 1987.– Т. 103, Вып. 1.– С. 31–43.
9. Жуков Б.Н. и др. // Лаз. медицина.– 2003.– Т.7, Вып.3-4.– С.45–54.
10. Иванченко Л.П. и др. // Мат-лы XX межд. научно-практ. конф. Применение лазеров в медицине и биологии.– Ялта, 2003.– С.26–29.
11. Кару Т.Й. // Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина.– М.: Техника, 2000.– С.71–94.
12. Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением АЛТ «Мустанг».– М.: Фирма «Техника», 1998.– 148 с.
13. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом.– Тверь: Триада, 2004.– 51 с.
14. Мантейфель В.М., Кару Т.Й. // Докл. Акад. наук.– 1999, Т.365, №2.– С.267–269.
15. Марри Р. и др. Биохимия человека: в 2-х томах.– М.: Мир, 1993.– Т. 1–2.
16. Меерсон Ф. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.– М.: Медицина, 1984.– 272 с.
17. Милсум Дж. Анализ биологических систем управления.– М.: Мир, 1968.– 501 с.
18. Москвин С.В. // Мат-лы 1-го межд. конгр. «Лазер и Здоровье».– Лимассол-М.: Фирма «Техника», 1997.– С.102–107.
19. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии.– М.: НПЛЦ «Техника», 2003.– 256 с.
20. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго.– М., 2003.– 125 с.
21. Москвин С.В. и др. // Лаз. медицина.– 2002.– Т.6, Вып.2.– С.17–19.
22. Москвин С.В., Куани А. // Мат-лы XX межд. научно-практ. конф. Применение лазеров в медицине и биологии.– Ялта, 2003.– С.34–36.
23. Наседкин А.Н. и др. // Сб. тез. 8-th International Congress of the European Medical Laser Association.– М., 2001.– С.63–64.
24. Насонов Д. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение.– М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1992.– 426 с.
25. Ройт А. и др. Иммунология.– М.: Мир, 2000.– 592 с.
26. Рубин А.Б. Биофизика: В 2-х кн. Кн. 1. Теоретическая биофизика.– М.: Высш. шк., 1987.– 319 с.
27. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.– М.: Медгиз, 1960.– 255 с.
28. Скупченко В.В. Фазотонный мозг.– Хабаровск: ДВО АН СССР, 1991.– 138 с.
29. Скупченко В.В., Маховская Т.Г. Лазерная терапия в неврологии.– Самара-Хабаровск, 1993.– 81 с.

30. Скупченко В.В., Миллюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание. – Самара: Сам. ГМУ, 1994. – 256 с.
31. Смит К., Хэнеуолт Ф. Молекулярная фотобиология. – М.: Мир, 1972. – 272 с.
32. Смольянинова Н.К. и др. // Докл. Акад. наук СССР. – 1990. – Т. 315, № 5. – С. 1256–1259.
33. Толстых П.И. и др. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв. – М: ЭКО, 2002. – 240 с.
34. Adachi Y. et al. // J. Immunol. – 1999. – Vol. 163. – P. 4367–4374.
35. Alexandratou E. et al. // Photochemical & Photobiological Sciences. – 2003. – Vol. 1 (8). – P. 547–552.
36. Berridge M.J. et al. // Nature Rev. Mol. Cell Biol. – 2000. – Vol. 1. – P. 11–21.
37. Carafoli E. et al. // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2001. – Vol. 36. – P. 107–260.
38. Daniolos A. et al. // Pigment Cell Res. – 1990. – Vol. 3, №1. – P. 38–43.
39. Euler T. et al. // Nature. – 2002. – Vol. 418. – P. 845–852.
40. Fauquier T. et al. // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 8891–8896.
41. Filippin L. et al. // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 10. – 1074.
42. John L.M. et al. // J. Physiol. (Lond.). – 2001. – Vol. 535, №3. – P. 16.
43. Karu T.I. Photobiology of Low-Power Laser Therapy. – London, Paris, New-York: Harwood Acad. Publishers, 1989. – 187 p.
44. Karu T. et al. // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. – 1994. – Vol. 24. – P. 155–161.
45. Murrey R.K. et al. Harper's Biochemistry. – Appleton & Lange, 1996. – 700 p.
46. Palecek J. et al. // J Physiol (Lond.). – 1999. – Vol. 520. – P. 485.
47. Robb-Gaspers L.D., Thomas A.P. // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 8102–8107.
48. Rosenspire A.J. et al. // Biophys. J. – 2000. – Vol. 79. – P. 3001–3008.
49. Schaffer M. et al. // J of Photochem and Photobiol B: Biology. – 1997. – Vol. 40(3). – P. 253–257.
50. Tsiens R., Poenie M. // TIBS. – 1986. – №11. – P. 450–455.
51. Uhlen P. et al. // Nature. – 2000. – Vol. 277. – P. 694–697.
52. Wallingford J.B. et al. // Curr. Biol. – 2001. – №11. – 652–661.
53. Watman N.P. et al. // Cellular Immun. – 1988. – Vol. 111, №1. – P. 158–166.
54. Yashiro Y., Duling B. // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 1048.

ABOUT MECHANISM OF THERAPEUTIC INFLUENCE OF LOW-FREQUENCY LASER RADIATION

S.V. MOSKVIN

Summary

The systemic analysis proves that in biological effects low-frequency laser radiation as important factor the local thermodynamic disorders cause a change of calcium depending physiological reactions of organism.

Key words: low-frequency laser radiation

УДК 611.13/16-018:616-018.2-005.4-085.849.19+612.015.13

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ (МОЩНОСТИ И ДЛИНЫ ВОЛНЫ) ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

С.В. МОСКВИН*

В вышедшей в октябре 2006 года книге [4] впервые была представлена концепция повышения эффективности внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) варьированием мощностью и длиной волны лазерного излучения. Лазерный терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК», благодаря уникальной вари-

бельности параметров (длина волны от 0,36 до 0,9 мкм и мощность от 1 до 35 мВт), обеспечивает все режимы для максимально эффективной работы. Многочисленные его обладатели хотят задействовать все потенциальные возможности этого оборудования, но не хватает теоретической и практической базы.

Мы показали [4], что для обеспечения максимально высокого эффекта ВЛОК необходимо учитывать три основных параметра: длину волны излучения, мощность на конце световода и время воздействия. Поскольку два последних параметра связаны (их произведение является той самой дозой, оптимум которой необходимо обеспечить), то нас интересует в первую очередь мощность излучения для данной длины волны. Вариации параметров в подавляющем большинстве методических рекомендаций были в пределах 1-2 мВт по мощности, и 10-20 мин по времени. И все только для одной длины волны лазерного излучения – 0,63 мкм. Такие параметры наиболее эффективны для большинства заболеваний, что и показали многочисленные исследования.

Однако при ряде патологических состояний такие дозы (назовем их стимулирующие) оказались недостаточно эффективными. Поиск оптимальных доз привел к необходимости увеличения мощности и времени воздействия. Как нами ранее было показано, это касается заболеваний, так называемого тонического типа [10, 11, 18–19]. Для реализации этих методик необходимо задействовать лазерное излучение мощностью до 15-20 мВт (длина волны 0,63 мкм) и совместно с одноразовыми световодами КИВЛ-01 производства НИЦ «Матрикс», поскольку они имеют лучшие характеристики по пропусканию лазерного излучения [13]. Такие параметры обеспечивает лазерная излучающая головка КЛ-ВЛОК-М к аппарату «Матрикс-ВЛОК».

Из имеющихся данных многочисленных независимых исследований вполне очевидно обнаруживается связь между изменением дозы воздействия (и эффекта!) с разной степенью поглощения компонентами крови и другими тканями НИЛИ лазерного излучения с различной длиной волны. Например, для длины волны лазерного излучения 0,63 мкм оптимальное время стимуляции синтеза ДНК в лимфоцитах составляет 15 мин, а для ультрафиолетовой (УФ) области (254 нм) оптимальным является время 5 мин, тогда как при воздействии в течение 15-20 мин начинают развиваться деструктивные процессы [7].

Для УФ (0,34 мкм) и синей (0,44 мкм) областях спектра оптимальное время (определяемое по максимуму каталазного индекса эритроцитов) составляет 3-5 мин при значительно меньшей мощности, чем для длины волны 0,63 мкм [2, 5, 17]. При воздействии в течение этого времени предотвращается трансформация эритроцитов из дискоидной формы в стоматоцитную [2]. Близкие параметры для лазерного излучения и в зеленой (0,53 мкм) области спектра [3]. Эффективная доза напрямую связана с длиной волны излучения и степенью поглощения. Можно сделать вывод, что для коротковолнового диапазона спектра излучения (УФ, синий и зеленый диапазоны) и мощности излучения на конце световода 0,5-1,0 мВт время воздействия снижается в 2-3 раза по сравнению с длиной волны 0,63 мкм, и может составлять от 3 до 10 минут. Приведем примеры [4] некоторых исследований и практических рекомендаций по использованию в методике ВЛОК разных длин волн и мощностей лазерного излучения.

Л.Я. Лившиц с соавт. [8] показали возможность достаточно эффективного купирования вертеброгенной поясничной боли при включении в лечебный комплекс метода ВЛОК в ультрафиолетовой области спектра. Пациенты указывали на существенное уменьшение боли уже к концу сеанса ВЛОК при сохранении эффекта в ближайшие часы и закреплении его при последующих процедурах (всего 7-10). Проведенная терапия привела в среднем к снижению интенсивности боли на 52%, что сопровождалось статистически достоверным снижением максимальной скорости агрегации тромбоцитов, степени их агрегации, времени достижения максимальной степени агрегации кровяных пластинок, степени дезагрегации тромбоцитарных агрегатов, т. е. восстановлению агрегационной способности тромбоцитов.

Е.Н. Николаевский с соавт. [12] применили при лечении инфекционного эндокардита (ИЭ) в/в лазерное (0,63 мкм) и УФ-облучение крови, выявив свои особенности при каждом типе воздействия. Применение ВЛОК показано при наличии у больных ИЭ синдрома иммунодефицита, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови 1-2 стадии, сердечной недостаточности II-III ФК по NYHA. Противопоказаниями к назначению ВЛОК авторы в данном случае считают сердечную недостаточ-

* Государственный НИЦ лазерной медицины Росздрава