

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(6)

2011 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень  
научных изданий Респуб-  
лики Беларусь для опубликова-  
ния диссертационных иссле-  
дований по медицинской и  
биологической отраслям науки  
(31.12.2009, протокол 25/1)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Компьютерная верстка  
А.А. Гурин

Подписано в печать 22.09.11.  
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 155 экз.  
Усл. печ. л. 16,75. Уч.-изд. л. 11,9.  
Зак. 938.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии  
человека»  
ЛИ № 0230/0131895 от 3.01.2007 г.

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ  
РНИУП «Институт радиологии».  
220112, г. Минск,  
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

## Главный редактор

В.П. Сытый (д.м.н., профессор)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.М. Дорофеев (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), А.В. Коротаев А.В. (к.м.н.), Н.Б. Кривелевич (к.м.н.), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н.), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), А.В. Рожко (к.м.н., доцент), Г.Н. Романов (к.м.н.), А.М. Скрябин (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.)

## Редакционный совет

С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), И.А. Новикова (д.м.н., профессор, Гомель), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Ситников (д.м.н., профессор, Гомель), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

## Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.rcrm.by>  
e-mail: [mbpr@rcrm.by](mailto:mbpr@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр радиационной  
медицины и экологии человека», 2011

№ 2(6)

2011

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

**Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© *Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology*

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- Ю.И. Ефремова, Л. Навратил  
Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на продукцию цитокинов 6

**Медико-биологические проблемы**

- А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, Е.В. Пестриков, О.М. Либуркин, А.А. Задорожнюк, Э.А. Повелица, С.М. Мартыненко, А.А. Силина, И.Б. Тропашко, А.В. Воропаева Статус метилирования промоторных областей 11 генов-супрессоров при злокачественном новообразовании предстательной железы 14

- А.М. Скрябин, Н.Н. Савва, Ю.А. Бельский, А.Н. Матарас Ретроспективная оценка уровня облучения детей в ранние сроки после чернобыльской аварии на примере реальных случаев врожденного лейкоза 20

- А.В. Тарасова, Т.В. Шман Определение репарации двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах крови по накоплению фосфорилированной формы гистона H2AX 28

- В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, Т.С. Студеничник, Г.И. Эрм, Н.А. Щурская, А.В. Буйницкая, Е.В. Чернышова, Т.В. Козловская Новый комплексный биологический препарат «Гулливер»: особенности вредного действия на организм 34

**Клиническая медицина**

- Т.В. Бобр Применение чрескожной электростимуляции в лечении частичной атрофии зрительного нерва сосудистого генеза 42

- А.В. Богданович, В.Н. Шиленок, Л.Н. Кирпиченок Энтеральная дезин-

**Reviews and problem articles**

- Yul. Efremova, L. Navrátil Effects of low level laser irradiation on cytokine production

**Medical-biological problems**

- A. Silin, V. Martinkov, E. Nadyrov, E. Pestrikov, O. Liburkin, A. Zadorozhnyuk, E. Povilitsa, S. Martynenko, A. Silina, I. Tropashko, A. Voropayeva DNA methylation status of promoter regions of 11 suppressor genes in malignant neoplasm of prostate

- A.M. Skryabin, N.N. Savva, Yu.A. Belsky, A.N. Mataras Retrospective population-based study of irradiation exposure in infant leukemia cases registered within the early period after Chernobyl accident (reconstruction of the individualized accumulated doses)

- A. Tarasova, T. Shman DNA double-strand breaks repair detection in lymphocytes based on histone H2AX phosphorylation

- V. Shevlaykov, V. Filanyuk, T. Studenichnik, G. Erm, N. Stchurskaya, A. Buinitskaya, E. Chernyshova, T. Kozlovskaya New complex biological product «Gulliver»: peculiar features of harmful effects on the organism

**Clinical medicine**

- T. Bobr Estimation of transcutaneous electrostimulation application in patients with partial optic nerve atrophy of vascular origin

- A.V. Bogdanovich, V.N. Shilenok, I.N. Kirpichenok Enteral dezintoxica-

токсикация в раннем послеоперационном периоде у больных острой спаечной кишечной непроходимостью	47	tion in early postoperative period in treatment patients with acute adhesive intestinal obstruction	
<i>Н.В. Галиновская, Н.Н. Усова, О.В. Лыщенко, Е.В. Иванашко, В.Я. Латышева</i> Особенности биохимического спектра у лиц с преходящими нарушениями мозгового кровообращения	53	<i>N.V. Galinovskaya, N.N. Usova, O.V. Lyshchenko, E.V. Ivanashko, V.Ja. Latysheva</i> Features of a biochemical spectrum in persons with transient ischaemic attack	
<i>В.И. Григорьев, С.А. Игумнов, И.В. Григорьева</i> Применение ароматерапии в системе реабилитации пациентов с артериальной гипертензией	59	<i>V. Grigoryev, S. Igumnov, I. Grigoryeva</i> Application of aromatherapy in rehabilitation of the patients suffering arterial hypertension	
<i>И.А. Давыдова, М.Г. Русаленко</i> Психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа	65	<i>I. Davydova, M. Rusalenko</i> Psychoemotional state and quality of life in patients with type 1 diabetes	
<i>И.Г. Деменкова, В.И. Ковалева</i> Генетическая характеристика детей, родители которых подверглись радиационному воздействию в детском и подростковом возрасте вследствие аварии на ЧАЭС	74	<i>I.G. Demenkova, V.I. Kovaleva</i> Genetic characteristic of children whose parents were subject to radiation impact in their childhood or at puberty as a result of the Chernobyl accident	
<i>Н.В. Николаева</i> Прогнозирование возникновения ИБС с помощью математической модели, построенной по результатам дискриминантного анализа	80	<i>N.V. Nikolaeva</i> Prediction of coronary heart disease using a mathematical model, constructed from the results discriminant analysis	
<i>В.М. Мицура</i> Оценка выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, роль непрямых маркеров фиброза	87	<i>V.M. Mitsura</i> Assessment of liver fibrosis extent in patients with chronic hepatitis C, role of indirect markers of liver fibrosis	
<i>Г.К. Молдабек</i> Влияние эмоционального фона на качество жизни у больных гипотиреозом	93	<i>G.K. Moldabek</i> Influence of an emotional background on quality of a life at patients with hypothyroidism	
<i>Г.Н. Романов, Н.Ф. Чернова, Э.В. Руденко</i> Факторы риска в развитии низкотравматичных переломов у пациентов с нарушением минеральной плотности костной ткани	98	<i>G.N. Romanov, N.F. Chernova, E.V. Rudenko</i> Risk factors in development of fragility fractures at patients with deficit of bone mineral density	
<i>Г.Н. Хованская, Т.А. Новицкая, Н.А. Филина</i> Практическая реализация методики медицинской реабили-		<i>G.N. Hovanskaya, T.A. Novitskaya, N.A. Filina</i> Practical realization of the technique of medical aftertreatment	

---

тации пациентов с периферическими невропатиями верхних и нижних конечностей	103	of patients with peripheric neuropathies of the upper and lower extremities
<i>Н.П. Шилова, И.А. Байкова, О.В.Курс</i> Психоэмоциональные особенности пациентов с рецидивирующим простым герпесом	108	<i>N.P. Shilova, I.A. Baikova, O.V. Kurs</i> Personal features of patients with recurrent herpes simplex
<b>Обмен опытом</b>		<b>Experience exchange</b>
<i>М.Г. Зубрицкий, М.К. Недзведь</i> Морфологическая диагностика герпетических инфекций при хроническом гастрите у взрослых	114	<i>M.G. Zubritsky, M.K. Nedzvedz</i> Morphological diagnostics of the herpetic infections at chronic gastritis in adults
<i>А.В. Рожко, В.Б. Масыкин, Э.А. Надыров, А.В. Башилов, В.К. Иванов, М.А. Максютков</i> История создания, структура и функции Единого чернобыльского регистра России и Беларуси	122	<i>A.V. Rozhko, V.B. Masyakin, E.A. Nadyrov, A.V. Bashylau, V.K. Ivanov, M.A. Maksutov</i> History of creation, structure and functions of the Common Chernobyl Register of Russia and Belarus

## ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ

*Чешский Технический Университет, факультет биомедицинской инженерии,  
г. Прага, Чешская Республика*

Проведен анализ литературных данных, касающихся исследований степени экспрессии или изменения концентрации некоторых цитокинов после облучения низкоинтенсивным лазерным излучением. После применения лазера в течение первых 24 часов происходит значимое снижение концентрации некоторых цитокинов, что проявляется клинически в виде ускорения заживления, уменьшения воспалительной реакции и снижения болевой чувствительности.

**Ключевые слова:** лазер, интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин

### **Введение**

Низкоинтенсивное лазерное излучение используется в медицине уже достаточно давно. Первый лазер был сконструирован в 1960 году, а первые эксперименты в офтальмологии и дерматологии проводились уже в 1961 [1]. С тех пор интерес к лазерной технике продолжает расти. Клинически показаны основные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения, среди которых стимулирующий, анальгезирующий, противовоспалительный эффекты. Последнему биологическому свойству лазерного излучения уделяют особое внимание, и вот почему.

Воспаление лежит в основе многих патологических состояний. Поиск наилучшей терапии воспалений является целью работ многих ученых и клиницистов. Ученые пытаются «взять под контроль» процесс воспаления посредством разработки новых фармацевтических препаратов, медицинской техники или применения других методов. Как правило, большая часть экспериментов – клинические наблюдения. Исследуемый метод лечения проверяется на эффективность, безопасность, но немногие исследования проводятся с целью выяснить – так за счет каких процессов в клетке наблюдается лечебный эффект.

При исследовании различных воспалительных состояний часто наблюдают за

изменением концентрации некоторых цитокинов. Предполагается, что за счет приведения в равновесие соотношения про- и противовоспалительных цитокинов наблюдается терапевтический противовоспалительный эффект.

До сих пор в научной литературе нет единой теории влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на цитокины, хотя некоторые исследования и мнения были уже высказаны. Большинство авторов ссылается на первостепенную роль митохондрий и связанных с ними сигнальных путей [2-4]. В результате активации митохондрий и различных сигнальных путей активируются процессы синтеза белков, в их числе могут быть и цитокины. Наблюдается также зависимость эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения от состояния клетки на момент облучения (стадии клеточного цикла), что может быть объяснено неэффективностью лазерной терапии. Свой вклад могут внести также гомеостаз (уровень pH, соотношение ионов и др.) [2-6]. Но первостепенным все же является правильный выбор параметров низкоинтенсивного лазерного излучения.

В нашей работе мы попытались проанализировать литературу с целью обобщить данные об эффективности применения низкоинтенсивного лазерного излучения с определенными параметрами, а глав-

ное – получить информацию о его влиянии на некоторые цитокины.

### **Материал и методы исследования**

Перед началом работы мы определили для себя зону интересов. Принципы отбора состояли в следующем:

Год издания – 2000-2010 (включительно).

Рассматривалось лазерное излучение низкой интенсивности.

Интерес представляли такие цитокины, как интерлейкины, факторы некроза опухоли, интерфероны.

Отбор статьи не зависел от используемой в эксперименте методики определения концентрации цитокинов в субстрате.

Не рассматривалась фотодинамическая терапия.

Нами были отобраны статьи, опубликованные в период с 2000 до 2010 года. В поиске были задействованы такие базы данных, как PubMed, ISI Web of Science, InterScience, BioMedCentral, EBSCOhost, ScienceDirect. Ключевыми словами поиска были: «*laser therapy, laser treatment, LLLT, low level laser therapy, cytokine, tumor necrosis factor, interleukin, interferon*».

### **Результаты исследования**

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения показано на многих типах клеток в исследованиях *in vitro*: например, на фибробластах [7], синовиоцитах [5, 8, 9], скелетной мускулатуре [10], клетках иммунной системы [11-13]. В проанализированных работах большее внимание уделяется следующим цитокинам – интерлейкин-1 $\beta$  [14, 15, 16], интерлейкин-2 [12], интерлейкин-6 [5, 7, 12], интерлейкин-8 [17], интерлейкин-10 [11, 18], фактор некроза опухоли- $\alpha$  [12], интерферон- $\gamma$  [12]. В экспериментах исследуют экспрессию генов указанных выше цитокинов [10, 11, 19, 20]. Исследования *in vivo* проводятся чаще всего на ранах [19], элементах центральной нервной системы [16, 18], ротовой полости [15, 20] и др. Ниже мы рассмотрим найденную литературу по про- и противовоспалительным цитокинам отдельно.

### **Провоспалительные цитокины**

Провоспалительные цитокины в настоящее время изучены лучше, чем противовоспалительные. Как уже упоминалось выше, чаще всего исследуют ИЛ-2, интерлейкин-6, и фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Gavish и др. [11] наблюдали, что лазерное облучение (780 нм, 2 мВт/см<sup>2</sup>, 2,2 Дж/см<sup>2</sup>) воздействует на моноциты/макрофаги, стимулированные липополисахаридом, не вызывало изменений экспрессии фактора некроза опухоли- $\alpha$ , но значительно снижало экспрессию интерлейкина-6, интерлейкина-1 $\alpha$  и концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  в супернатанте.

Sousa и др. [13] применяли лазерный диод (780 нм, 70 мВт, 3 Дж/см<sup>2</sup>, 1,5 с, размер точки 4,0 мм<sup>2</sup>) к макрофагам двукратно с интервалом в 6 часов. Макрофаги были активированы интерфероном- $\gamma$  и липополисахаридом, а измерение концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  проводилось методом иммуоферментного анализа. Они нашли, что действие лазерного диода на макрофаги с указанными выше параметрами приводит к снижению продукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$ .

Moreira и др. [18] исследовали влияние лазерного света на криогенноповрежденную область мозга. В тканях мозга и в крови было проанализировано содержание интерлейкина-1 $\alpha$  и  $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Облучение проводилось лазерным диодом (780 и 660 нм, 40 мВт, 3 и 5 Дж/см<sup>2</sup>) и в первые 24 часа после облучения происходило уменьшение концентраций указанных цитокинов в крови и ткани мозга. Понижение уровня интерлейкина-1 $\beta$  наблюдалось в группах облученных 780 нм (5 Дж/см<sup>2</sup>) и 660 нм (3 Дж/см<sup>2</sup>), также как и в контроле. Уровни фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-6 повысились по истечении 24 часов в образцах крови за исключением группы животных, облученных 660 нм (3 Дж/см<sup>2</sup>). Также авторами отмечено, что уровень интерлейкина-6 был значительно

ниже по сравнению с контролем при воздействии лазерного диода с параметрами 780 нм и 3 Дж/см<sup>2</sup>.

Aimbire и др. [21] в своем исследовании пытались проверить влияние 660 нм-вого лазерного диода (30 мВт, 7,5 Дж/см<sup>2</sup>, размер пятна 0,785 см<sup>2</sup>) на легочную проницаемость, экспрессию гена интерлейкина-1 $\beta$  в трахее крыс и концентрацию его в бронхоальвеолярном лаваже. Ученые предположили, что интерлейкин-1 $\beta$  может играть ключевую роль в возникновении и поддержании воспаления легких и, следовательно, его устранение коррелирует с уменьшением воспалительной реакции. Лазерная терапия была эффективна и значительно уменьшала содержание интерлейкина-1 $\beta$  и его экспрессию при липополисахарид-стимулированном воспалении легких.

Albertini и др. [10] выявили, что лазерные диоды 660 нм и 684 нм (7,5 Дж/см<sup>2</sup>) одинаково значимо снижают экспрессию провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 в карагенан-индуцированном воспалении мышцы. Экспрессия генов цитокинов снижалась на 30-40% через 3 часа после облучения зоны воспаления.

Viegas и др. [19] выдвинули мнение, что низкоинтенсивное лазерное излучение не обладает противовоспалительным эффектом при лечении ран. Фибробласты были облучены лазером с длиной волны 830 нм и 685 нм. Экспрессия матричной РНК интерлейкина-1 $\beta$  не была значимо изменена по сравнению с группой, пролеченной мелоксикамом, и контрольной группой.

Quadri и др. [15] также не выявили значимого изменения концентрации интерлейкина-1 $\beta$  при воздействии лазерного света на воспаленную десну (периодонтит). Облучению 635 нм и 830 нм лазера (10 и 70 мВт, 90 и 25 с, 4,5 и 8,75 Дж/см<sup>2</sup>) подверглись воспаленные области десны 17 пациентов. Лечение проводилось 1 раз в неделю, в течение 6 недель. Контрольная группа пациентов была облучена плацебо лазером.

Yamaura и др. [8] предположили, что, возможно, в основе механизма усиления суставной боли лежит повышенное выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов, продуцируемых синовиоцитами. В эксперименте синовиоциты от больных ревматоидным артритом были стимулированы добавлением фактора некроза опухоли- $\alpha$  до и после применения 810 нм (5 Дж/см<sup>2</sup>, 5 мин, 16,7 мВт/см<sup>2</sup> и 25 Дж/см<sup>2</sup>, 83,3 мВт/см<sup>2</sup>). Облучение 810 нм (5 Дж/см<sup>2</sup> и 25 Дж/см<sup>2</sup>) в не зависимости от времени добавления стимулятора вызывало снижение экспрессии матричной РНК фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$  в синовиоцитах, но не влияло на остальные цитокины (интерлейкин-8 и интерлейкин-6). Облучение 810 нм (25 Дж/см<sup>2</sup>) в не зависимости от добавления стимулятора фактора некроза опухоли- $\alpha$  уменьшало также и внутриклеточные концентрации интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-8, но не влияло на содержание интерлейкина-6. Также было исследовано влияние 810 нм (25 Дж/см<sup>2</sup>) на изменение концентрации нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa$ B после активации его стимулятором. Лазерное излучение с вышеуказанными параметрами не снижало концентрацию нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa$ B, повышенную за счет воздействия фактора некроза опухоли- $\alpha$ .

Burnes и др. [16] не обнаружили значимых различий в экспрессии фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  при лечении 810 нм лазерным диодом крыс с повреждением спинного мозга. После инициирования повреждения мышцы были пролечены лазером (1,589 Дж/см<sup>2</sup>, 150 мВт, 2,997 с). В целом было заявлено по результатам эксперимента, что лазер с указанными параметрами может с успехом использоваться в лечении больных с повреждениями спинного мозга.

Kandolf-Sekulovic и др. [22] анализировали иммуномодулирующий эффект низкоинтенсивного лазерного излучения на кожную реакцию контактной гиперчув-



ствительности. Лазерный свет оказывал иммуномодулирующее действие, но значимых изменений в концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  в необлученной и облученной группах (904 нм, 60 мВт/см<sup>2</sup>, 3,6 Дж/см<sup>2</sup>) обнаружено не было.

Shiba и др. [23] описали эксперимент с Nd:YAG лазером. Ученые пытались выявить эффект воздействия указанного выше лазера на экспрессию матричной РНК интерлейкина-6 в клетках человеческой пульпы. По данным авторов, Nd:YAG лазер снижал экспрессию цитокина клетками, стимулированными пептидогликаном. Также лазерное излучение подавляло активность фосфорелированного фактора р38.

Inoue и Nishimura [9] исследовали эффект Nd:YAG лазера на содержание цитокинов. Синовиоциты больных ревматоидным артритом пациентов были отобраны и разделены на 4 группы: не облученные, облученные параметрами 1 Вт за 1 мин (30 Дж/см<sup>2</sup>), группу облученную 1 Вт в течении 5 минут (150 Дж/см<sup>2</sup>) и группу, получившую дозировку 3 Вт за 5 мин (450 Дж/см<sup>2</sup>). Значимые изменения наблюдались в последних двух группах: была зафиксирована значимая ингибиция интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (только в группе с дозировкой 150 Дж/см<sup>2</sup>). Уровни же интерлейкина-6 и интерлейкина-8 значимо изменены не были.

Hawkins and Abrahams [7] предположили, что свет широкого спектрального диапазона и инфракрасный свет могут оказывать совместное влияние на эффективность лазерной терапии. Раневые фибробласты были пролечены лазерами с длиной волны 632,8 нм, 830 нм и 1064 нм (5 Дж/см<sup>2</sup>) в комбинации с инфракрасным светом, отсутствием света (темнотой) и при освещении. Результаты выявили, что наибольший уровень интерлейкина-6 наблюдался в комбинации «632,8 нм + темнота» по сравнению с другими комбинациями.

Ferreira и др. [14] описали, что гелий-неоновое лазерное излучение снижало концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  *in vivo* в ране, вызванной паракокцидиомикозом.

632,8 нм лазер (в дозе 3 Дж/см<sup>2</sup>, 75 с, 5 мВт) приводит к заживлению раны и снижению воспаления.

Safary и др. [20] исследовали влияние гелий-неонового лазерного излучения на заживление ран десен. В исследовании раны крыс были облучены лазером (632,8 нм, 17 мВт, 7,5 Дж/см<sup>2</sup> в течение 300 с) дважды и трижды с интервалом в 24 часа. Наблюдалось изменение экспрессии провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и интерферона- $\gamma$  в качестве одних из главных участников воспалительного процесса. Однако значимое снижение генной экспрессии было найдено лишь у интерлейкина-1 $\beta$  и интерферона- $\gamma$  в облученных группах по сравнению с контролем. Уровень же фактора некроза опухоли- $\alpha$  значимо не изменился.

Интересные данные были получены Novoselova и др. [12]. Ученые попытались найти какие-либо побочные эффекты длительного применения низкоинтенсивного лазерного излучения. В результате применения лазера (632,8 нм, 0,2 мВт/см<sup>2</sup>) по 1 минуте с интервалом в 48 часов в течение 30 дней не наблюдались изменения в продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  перитонеальными макрофагами при облучении зоны тимуса. Через 24 часа и 48 часов после облучения фиксировалось значимое снижение концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  в перитонеальных макрофагах и спленоцитах как при облучении зоны тимуса, так и при облучении зоны бедра. При одиночном облучении через 24 часа уровень интерлейкина-2 повысился как внутри клетки, так и в плазме. При длительном облучении уже после 10 дней наблюдалось снижение концентрации интерлейкина-2 в плазме и внутри клетки.

Nagib и др. [24] проверяли гипотезу о том, что терапия гелий-неоновым лазером может быть использована альтернативой к лекарственному лечению паракокцидиомикоза. В исследованиях на мышках было показано, что такое лечение снижает концентрацию фактора некроза опухоли- $\alpha$  и способствует лучшему заживлению.

Quadri и др. [17] выявили, что при воздействии лазерного излучения (632,8 нм, 3 мВт, 180 с и 650 нм, 3 мВт, 180 с) 1 раз в неделю в течение 6 недель на воспаление при периодонтите не наблюдается изменения концентрации интерлейкина-8 в слюне.

#### *Противовоспалительные цитокины*

Исследований занимающихся непосредственно противовоспалительными цитокинами гораздо меньше. Больше всего интересует исследователей интерлейкин-4, интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста- $\beta$  (который не является объектом нашего анализа).

Moreira и др. [18] при исследовании влияния лазерного света на криогенноповрежденную область мозга анализировали содержание провоспалительных цитокинов (см. выше) в тканях мозга и в крови, но также и изменение концентрации интерлейкина-10. Облучение проводилось лазерным диодом (780 и 660 нм, 40 мВт, 3 и 5 Дж/см<sup>2</sup>) и концентрация интерлейкина-10 оставалась на одном и том же уровне в крови и ткани мозга.

Gavish и др. [11] наблюдали за тем, как лазерное облучение (780 нм, 2 мВт/см<sup>2</sup>, 22 Дж/см<sup>2</sup>) воздействует на моноциты/макрофаги, стимулированные липополисахаридом. Также, помимо исследования провоспалительных цитокинов, следили за изменением экспрессии интерлейкина-10, которая значимо снижалась.

Nagib и др. [24] обнаружили снижение концентрации интерлейкина-10 при использовании терапии лазером с длиной волны 632,8 нм. Она проводилась для лечения параккокцидиомикоза у мышей.

Omi и др. [25] исследовали влияние 585 нм лазера на активацию иммунологических процессов в коже, и в том числе экспрессию клетками интерлейкина-4. Через одну неделю после облучения во всех клетках, участвующих в эксперименте, была найдена экспрессия указанного цитокина.

#### *Обсуждение*

Изначально цитокины были определены как молекулы, с помощью которых

клетки иммунной системы могут общаться между собой. Затем было показано, что мишенью цитокинов являются не только клетки иммунной системы, но и другие клетки организма. Например, фибробласты, эндотелиоциты, синовиоциты, кератиноциты и т.д. Условно цитокины можно разделить на 2 группы: провоспалительные и противовоспалительные. Провоспалительные цитокины имеют свое название в связи с их способностью влиять на клетки и вызывать воспалительную реакцию. Также они могут косвенно влиять на возникновение боли. Противовоспалительные цитокины, в свою очередь, способствуют уменьшению воспаления.

Продуцируются цитокины локально. Но не смотря на локальность, продукция цитокинов – избыточна. Одни и те же цитокины могут продуцироваться различными клетками на разных этапах воспаления. Цитокины оказывают влияние друг на друга – образуются так называемые «цитокиновые сети» с отрицательным и положительным обратными связями. Таким образом, воздействие на любое звено этой сети приводит к вовлечению всех остальных ее составляющих.

Исходя из результатов обзора литературы, можно заметить, что большая часть работ проведена с исследованием провоспалительных цитокинов. Это не случайно. В последнее время все больше экспериментов подтверждают ключевую роль фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$  в поддержании и тяжести воспалительного процесса [8, 9]. Конечно, основная масса таких экспериментов проводится на синовиоцитах и других клетках суставов больных ревматоидным артритом [8, 9]. Интерлейкин- $1\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , как правило, «ведут себя» одинаково и их концентрация или экспрессия гена практически всегда уменьшается после облучения. Интерлейкин-6, наоборот, очень непредсказуем, и изменение его содержания не поддается обоснованию. Возможно, все дело в том, что передача сигнала о начале активации синтеза ма-

тричной РНК цитокинов осуществляется разными сигнальными путями. Сигнальный путь нуклеарного фактора транскрипции  $\kappa\text{B}$  связан с синтезом фактора некроза опухоли- $\alpha$  [5, 21, 26, 27]. Этот цитокин влияет на сократительный ответ гладких мышц через изменение концентрации  $\text{Ca}^{++}$ , которое происходит через инозитол-3-фосфатный путь.

Xuejuan Gao и Da Xing описывают другие сигнальные пути, такие, как Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt/eIF4E, PI3K/Akt/eNOS и PLC-gamma/PKC пути, которые тесно взаимодействуют с митохондриями [28]. Синтез матричной РНК интерлейкина-6 происходит через р38-митогенактивированный протеин киназный ингибитор сигнальный путь [5]. Низкоинтенсивное лазерное излучение уменьшало активность фосфорелированного р38 после стимуляции клеток человеческой пульпы пептидогликаном.

Было показано, что при длительном применении лазерный свет выступает в роли иммунодепрессанта [12]. Такое свойство низкоинтенсивного лазерного излучения может быть полезно при лечении болезней с повышенной активностью иммунитета. И требует дальнейшего исследования.

В литературе описаны и другие результаты. Многие авторы пишут о неэффективности низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения тех или иных заболеваний, воспалительных в том числе. Вот некоторые из них.

Viegas [19] не наблюдал значимого изменения уровня экспрессии мРНК ИЛ-1 $\beta$ . Статистически значимого повышения уровня интерлейкина-8 после облучения гелий-неоновым лазером не наблюдалось [17], также как и уровня интерлейкина-1 $\beta$  [15]. Параметры эксперимента, такие как плотность мощности и энергии излучения, а также и его длительность, очень сильно варьируют. Нередко разница между подобными параметрами в разных экспериментах отличается на десятки, а то и сотни единиц. Но тем не менее, какую-либо зависимость проследить трудно.

## Заключение

Мы считаем, что в настоящий момент все еще мало исследований, проанализировав которые можно было бы уверенно говорить о механизмах влияния лазерного света на клетку. Работы ведутся во всех областях – исследование сигнальных путей, исследование взаимосвязи параметров облучения и последующего эффекта на клетку. Необходимо включать в исследование новые биологически активные вещества, роль которых немаловажна в процессах деления, передачи информации.

## Библиографический список:

1. Федоров, Б. Лазеры. Основы устройства и применения / Б. Федоров // М.: ДОСААФ, 1998. – 190.
2. Karu, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells / T. Karu // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. – 1999. – V. 49. – P. 1-17.
3. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation / Yu.A. Vladimirov [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2004. – V. 69, N 1. – P. 103-113.
4. Владимиров, Ю. А. Лазерная терапия: настоящее и будущее / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 12. – С. 2-8.
5. Effective therapeutic modality for delayed wound healing / D. Hawkins [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. – V. 1056. – P. 486-493.
6. Smith, K.S. The photobiological basis of low-level laser radiation therapy / K.S. Smith // Laser Therapy. – 1991. – V. 3. – P. 19-25.
7. Hawkins, D. Influence of broad-spectrum and infrared light in combination with laser irradiation on the proliferation of wounded skin fibroblasts / D. Hawkins, H. Abrahamse // Photomed Laser Surg. – 2007. – V. 25, N 3. – P. 159-169.
8. Low level light effects on inflammatory cytokine production by rheumatoid arthritis synoviocytes / M. Yamaura [et al.] // Lasers Surg Med. – 2009. – V. 41, N 4. – P. 282-290.

9. Inoue, K. Effects of laser irradiation on cytokine production of rheumatoid synovial cells / K. Inoue, T. Nishimura // In Lasers in the musculoskeletal system / ed. B.E. Gerber [et al.] // Springer, Berlin Heidelberg. – 2001. – P. 61-64.
10. Cytokine mRNA expression is decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low-level laser therapy / R. Albertini [et al.] // Photomed Laser Surg. – 2008. – V. 26, N 1. – P. 19-24.
11. Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines, but up-regulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: implications for the prevention of aneurysm progression / L. Gaviish [et al.] // Lasers Surg Med. – 2008. – V. 40, N 5. – P. 371-378.
12. Effects of low-power laser radiation on mice immunity / E. G. Novoselova [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2006. – V. 22, N 1. – P. 33-38.
13. Effect of Laser Phototherapy on the Release of TNF- $\alpha$  and MMP-1 by Endodontic Sealer-Stimulated Macrophages / L.R. Sousa [et al.] // Photomedicine and Laser Surgery. – 2009. – V. 27, N 1. – P. 37-42.
14. Effect of low intensity helium-neon (HeNe) laser irradiation on experimental paracoccidiodomycotic wound healing dynamics / M.C. Ferreira [et al.] // Photochem Photobiol. – 2009. – V. 85, N 1. – P. 227-233.
15. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation / T. Qadri [et al.] // J Clin Periodontol. – 2005. – V. 32, N 7. – P. 714-719.
16. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury / K.R. Byrnes [et al.] // Lasers Surg Med. – 2005. – V. 36, N 3. – P. 171-185.
17. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study / T. Qadri [et al.] // Lasers Med Sci. – 2007. – V. 22, N 4. – P. 245-251.
18. Effect of phototherapy with low intensity laser on local and systemic immunomodulation following focal brain damage in rat / M.S. Moreira [et al.] // J Photochem Photobiol B. – 2009. – V. 97, N 3. – P. 145-151.
19. Effect of low-level laser therapy on inflammatory reactions during wound healing: comparison with meloxicam / V.N. Viegas [et al.] // Photomed Laser Surg. – 2007. – V. 25, N 6. – P. 467-473.
20. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva / S.M. Safavi [et al.] // Lasers Med Sci. – 2008. – V. 23, N 3. – P. 331-335.
21. Low level laser therapy (LLLT) decreases pulmonary microvascular leakage, neutrophil influx and IL-1beta levels in airway and lung from rat subjected to LPS-induced inflammation / F. Aimbire [et al.] // Inflammation. – 2008. – V. 31, N 3. – P. 189-197.
22. Immunomodulatory effects of low-intensity near-infrared laser irradiation on contact hypersensitivity reaction / L. Kandolf-Sekulovic [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2003. – V. 19. – P. 203-212.
23. Neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser irradiation abolishes the increase in interleukin-6 levels caused by peptidoglycan through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in human pulp cells / H. Shiba [et al.] // J Endod. – 2009. – V. 35, N 3. – P. 373-376.
24. Effect of HeNe laser irradiation on extracellular matrix deposition and expression of cytokines and chemokines in paracoccidiodomycotic lesions / P.R. Nagib [et al.] // Photochem Photobiol. – 2010. – V. 86, N 4. – P. 920-924.
25. Cutaneous immunological activation elicited by a low-fluence pulsed dye laser / T. Omi [et al.] // Br J Dermatol. – 2005. – V. 153. – P. 57-62.
26. Blackwell, T.S. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation / T.S. Blackwell, J.W. Christman // Am J Respir Cell Mol Biol. – 1997. – V. 17, N 1. – P. 3-9.
27. Low-Level Laser Therapy Induces Dose-Dependent Reduction of TNF $\alpha$  Levels in Acute Inflammation / F. Aimbire [et al.] // Photomedicine and Laser Surgery. – 2006. – V. 24, N 1. – P. 33-37.

28. Xuejuan, G. Molecular mechanisms of radiation / G. Xuejuan, X. Da // Journal of Biomedical Science. – 2009. – V. 16, N 4. – P. 1-16.

**Yul. Efremova, L. Navrátil**

**EFFECTS OF LOW LEVEL LASER IRRADIATION  
ON CYTOKINE PRODUCTION**

We analyzed literature with information about experiments with cytokines. We can support, that during first 24 hours it decreased of concentration of some cytokines. Clinically it accelerated wound healing, reduction of the inflammatory response and sensitivity to pain.

**Keywords:** *laser, cytokine, tumor necrosis factor, interleukin, interferon*

*Поступила 06.09.11*