

УДК 616.5-001.27:615.8

АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ И ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КАК КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КРЫС С ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЛУЧЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

Н.В. Красносельский

д-р мед. наук, проф., директор
ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (067) 573-85-92
e-mail: patphysiologia_imr@ukr.net
ORCID 0000-0001-5329-5533

Л.И. Симонова

д-р мед. наук, проф., главн. научн. сотр.
лаборатория радиационной онкологии
ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (067) 573-85-92
e-mail: patphysiologia_imr@ukr.net
ORCID 0000-0001-6136-3030

В.З. Гертман

канд. биол. наук, старш. научн. сотр.
лаборатория радиационной онкологии
ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (067) 573-85-92
e-mail: patphysiologia_imr@ukr.net
ORCID 0000-0003-1129-3518

Е.С. Пушкарь

врач-интерн
отделение ядерной медицины и лучевой патологии
ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (067) 573-85-92
e-mail: patphysiologia_imr@ukr.net
ORCID 0000-0001-9028-5422

В эксперименте на крысах изучено влияние фотодинамической терапии с метиленовым синим на элиминацию патогенной микробной флоры лучевых язв, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*. Показано системное влияние локального воздействия фотодинамической терапии на восстановление показателей про-, антиоксидантной системы организма. Пики повышения содержания малонового диальдегида сыворотки крови в динамике развития лучевой язвы могут быть критерием тяжести течения последней (некроз, воспаление). Доказана целесообразность применения фотодинамической терапии для деконтаминации микрофлоры раневой поверхности лучевой язвы и восстановления собственной системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, крысы, лучевые язвы кожи, инфекция, *Pseudomonas aeruginosa*, перекисное окисление липидов.

АНТИМИКРОБНИЙ ЕФЕКТ ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЩУРІВ З ІНФІКОВАНИМИ ПРОМЕНЕВИМИ УШКОДЖЕННЯМИ

М.В. Красносельський, Л.І. Симонова, В.З. Гертман, О.С. Пушкар

ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

В експерименті на щурах вивчено вплив фотодинамічної терапії з метиленовим синім на елімінацію патогенної микробної флори променевиx виразок, інфікованих *Pseudomonas aeruginosa*. Показано системний вплив локальної дії фотодинамічної терапії на відновлення показників про-, антиоксидантної системи організму. Піки підвищення вмісту малонового диальдегіду у сироватці крові в динаміці розвитку променевої виразки можуть бути критерієм тяжкості її течії (некроз, запалення). Доказано доцільність застосування фотодинамічної терапії з метою деконтамінації мікрофлори ранової поверхні променевої виразки і відновлення власної системи антиоксидантного захисту.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, щури, променеві виразки шкіри, інфекція, *Pseudomonas aeruginosa*, перекисне окиснення ліпідів.

THE ANTIBACTERIAL EFFECT AND LIPID PEROXIDATION INDEX AS AN EFFICIENCY CRITERION OF PHOTODYNAMIC THERAPY APPLICATION IN RATS WITH INFECTED RADIATION INJURIES

N.V. Krasnoselskiy, L.I. Simonova, V.Z. Gertman, E.S. Pushkar

SI "Grygoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

In the experiment with rats we studied the impact of photodynamic therapy with methylene blue on elimination of pathogenic bacteria in radiation ulcers infected by *Pseudomonas aeruginosa*. We showed the system impact of local photodynamic therapy on pro- and antioxidant system recovery. The spike of increase

of blood serum malondialdehyde level in radiation ulcers dynamic development may be used as a criterion of process severity (necrosis, inflammation). The expediency is proved of photodynamic therapy effectiveness for decontamination of bacterial flora on the wound surface of the radiation ulcer and self antioxidant protection system recovery.

Key words: photodynamic therapy, rats, radiation skin ulcers, infection, *Pseudomonas aeruginosa*, lipid peroxidation.

Введение и цель работы

Процессы перекисного окисления липидов относятся к неспецифическим реакциям, участвующим в адаптации и поддержании гомеостаза организма. Активность перекисного окисления липидов регулируется и ограничивается многокомпонентной антиоксидантной системой, конечным итогом деятельности которой является создание оптимальных условий для метаболизма и обеспечения физиологического функционирования клеток и тканей организма. Определенный уровень свободных радикалов в организме необходим, поскольку они участвуют в процессах апоптоза, клеточного и гуморального иммунитета, передачи нервных импульсов и многих других. [1,2,3,4]

Процессы перекисного окисления липидов, играющие важную роль в нормальном функционировании клетки, могут рассматриваться как ранние ключевые звенья ответной реакции организма на физические и стрессорные нагрузки. [1,4]

Ионизирующая радиация, микробная и эндогенная интоксикация являются одним из активнейших индукторов перекисного окисления липидов, что проявляется целым рядом осложнений как на организменном, так и на местном уровне — прежде всего, синдромом перекисидации и постепенным истощением антиоксидантных резервов в процессе нейтрализации активных продуктов лучевого и инфекционного воздействия (кислородных радикалов и др.). [1,2,5,6]

В результате развивается так называемый «окислительный стресс», характеризующийся резким выбросом в кровь свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, разрушающих здоровые клетки. Потому повышение или снижение концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов могут служить маркером эффективности лечения.

Основная стратегия лечения инфицированных лучевых повреждений кожи направлена на уничтожение инфекционного фактора и нормализацию процессов перекисного окисления липидов для предотвращения дальнейшего прогрессирования лучевого повреждения тканей и распространения патогенной микрофлоры.

Известно, что фотодинамическая терапия (ФДТ) может применяться как эффективное антимикробное средство. [7,8] Использование света в профилактике и лечении местных лучевых пора-

жений, возникающих при лучевой терапии онкологических заболеваний, с 1990-х гг. исследуется в лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии радиационных поражений Института медицинской радиологии имени С.П. Григорьева НАМН Украины (в настоящее время — лаборатория радиационной онкологии). Изучены возможности фототерапии и фото-магнитной терапии с применением низкоинтенсивного излучения лазеров и светодиодов при лучевых дерматитах, лучевых фиброзах, лучевых язвах в эксперименте и в клинике; выявлена достаточно высокая эффективность этих немедикаментозных методов (см., например, [9,10]). С 2014 г. в качестве перспективного способа лечения и профилактики местных лучевых повреждений кожи в лаборатории изучается ФДТ, при которой действие света сочетается с действием вещества-фотосенсибилизатора. [11,12,13]

Цель настоящей работы, продолжающей вышеуказанный цикл исследований, состояла в изучении антибактериального действия и клинической значимости показателей перекисного окисления липидов как маркеров эффективности лечения инфицированных лучевых повреждений кожи крыс с помощью антимикробной ФДТ.

Материал и методы

В работе использованы 100 самцов крыс линии Вистар с массой тела 180–200 г.

Лучевые повреждения подопытные животные получали при локальном облучении участка кожи на внешней поверхности бедра в дозе 85,0 Гр на рентгенотерапевтическом аппарате TUR-60. Условия рентгеновского облучения были следующими: напряжение 50 кВ, анодный ток 10 мА, фильтр 0,6 мм Al, эффективная энергия 18 кэВ.

Животных содержали в одинаковых стандартных условиях вивария (еда и вода *ad libitum*). Все манипуляции с животными и эвтаназию выполняли под наркозом, что соответствует требованиям [14] и методическим рекомендациям [15].

Подопытные животные были разделены на четыре группы: I) интактные животные (норма); II) крысы с лучевой язвой кожи (контроль 1); III) крысы с лучевой язвой, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa* (контроль 2); IV) крысы с лучевой язвой, инфицированной *P. aeruginosa*, получавшие лечение методом ФДТ (опытная группа).

Лучевые повреждения кожи у животных из групп III и IV инфицировали штаммом бактерий

Pseudomonas aeruginosa на 7-е сутки после локального облучения при появлении признаков развития лучевой язвы. Для инфицирования использовали музейный штамм *P. aeruginosa* ATCC 27853, полученный из музея живых микроорганизмов лаборатории специфической профилактики капельных инфекций отдела микробиологии ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И.Мечникова НАМН Украины».

Фотодинамическую терапию проводили через 24 часа после инфицирования с применением фотосенсибилизатора 0,1 % водного раствора метиленового синего (*Methylenum coeruleum*), наносимого на раневую поверхность лучевой язвы, а затем, через 30 минут экспозиции — красного излучения светодиодного аппарата «Барва-LED/630».

Доступный краситель метиленовый синий, хорошо распределяющийся и поглощаемый поверхностью раны, легко растворимый (что позволяет добиться любой концентрации), хорошо зарекомендовал себя как фотосенсибилизатор для антибактериальной ФДТ. Мы проводили специальное тестирование с изучением антимикробных свойств метиленового синего в отдельных экспериментах *in vitro* (в чашках Петри с культурой *P. aeruginosa*) и *in vivo* на отдельной группе крыс с инфицированными лучевыми язвами. В обоих случаях метиленовый синий сам по себе не оказывал антимикробного эффекта на патогенный бактериальный штамм. Однако после последовательного воздействия фотосенсибилизатора и света, т. е. ФДТ, уже через сутки была зафиксирована 100 % гибель синегнойной палочки.

Аппарат «Барва-LED/630» изготовлен в лаборатории квантовой биологии и квантовой медицины (руководитель А.М. Коробов) радиофизического факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Технические характеристики устройства предоставлены изготовителем. Аппарат представляет собой единственный светодиод; площадь светового потока соответствует начальной площади лучевой язвы у крыс. Мощность красного излучения 25 мВт, длина волны — 630–650 нм. Продолжительность облучения светом язвы с нанесенным фотосенсибилизатором — 30 минут, энергетическая доза за сеанс — 45 Дж/см².

Забор материала для микробиологических и биохимических исследований проводили на 7-е, 14-е, 21-е, 30-е и 45-е сутки после инфицирования.

Показателем состояния перекисного окисления липидов служило содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови. Содержание диеновых конъюгатов определяли по методу И.Д. Стальной в модификации Е.И. Львовской и соавт. с использованием смеси гептана с изопропанолом (1:1). [16] Уровень малонового диальдегида определяли по методу

Uchiyama M., Michara M. в модификации [17] по тесту с тиобарбитуровой кислотой.

В данной работе также изучалась активность важнейших клеточных антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы. В живых клетках супероксиддисмутаза инактивирует супероксидный анион-радикал путем рекомбинации (дисмутации) радикалов с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода. Перекись водорода в клетках в основном разрушается ферментом каталазой.

Активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы мы оценивали методом окисления кверцетина в модификации В.О. Костюка и соавт. [18]. Активность другого антиоксидантного фермента — каталазы — определяли по методу М.А. Королюка и соавт. [19] с использованием перекиси водорода и молибдата аммония.

Кроме того, микробиологически исследовали плотность колонизации инфицированных лучевых язв, а также динамику их заживления путем визуальных наблюдений, планиметрического метода и ряд гистологических методов, в том числе морфометрического.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0, используя параметрические и непараметрические методы статистики, критерии достоверности: t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 (хи-квадрат), точный метод Фишера. Достоверность различий между средними значениями показателей считали значимой при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Локальное облучение кожи в дозе 85,0 Гр вызывало у крыс развитие лучевой язвы на 6–7-е сутки. После инфицирования лучевой язвы крысы плотность микробной колонизации была практически одинакова в опытной и контрольной группе ($7,62 \pm 0,03$ лг КУО/см² против $7,61 \pm 0,14$ лг КУО/см² в контроле).

В IV (опытной) группе крыс уже через 24 часа после одного сеанса ФДТ наступала полная элиминация тест-штамма синегнойной палочки при сохранении их высокого титра в контроле 2 (группа III без лечения) вплоть до 45 суток. Следовательно, микробиологические исследования в зоне инфицированной лучевой язвы продемонстрировали принципиальную возможность высокой антибактериальной активности ФДТ по разработанной схеме.

Параллельно было установлено, что ФДТ имела также и выраженное системное влияние.

Динамика показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови подопытных животных представлена в табл. 1.

Как видно в ней, изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке

Таблица 1

Содержание в мкмоль/л диеновых конюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови до и после рентгеновского облучения, инфицирования лучевой язвы (ЛЯ) и ФДТ

Группы крыс, число животных	Сроки наблюдения, сутки											
	7		14		21		30		45		МДА	
	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА		
I. Интактная группа n = 10	1,71 ± 0,12 100,0 %	4,55 ± 0,10 100,0 %										
II. Контроль 1 (ЛЯ) n = 10	3,50 ± 0,12* 204,2 %	8,03 ± 0,08* 176,0 %	2,53 ± 0,09* 147,9 %	8,62 ± 0,15 189,5 %	2,42 ± 0,11* 141,5 %	5,99 ± 0,07* 125,3 %	4,04 ± 0,11* 236,2 %	6,4 ± 0,06 92,1 %	4,16 ± 0,20* 243,3 %	6,80 ± 0,18* 149,5 %		
III. Контроль 2 (ЛЯ + <i>P. aeruginosa</i>) n = 10	2,33 ± 0,16*† 136,2 %	7,35 ± 0,089* 153,0 %	2,66 ± 0,41* 155,5 %	7,65 ± 0,15*† 158,3 %	2,94 ± 0,15*† 172,0 %	8,23 ± 0,14*† 180,9 %	3,47 ± 0,25*† 202,9 %	7,42 ± 0,28*† 163,1 %	3,49 ± 0,26*† 204,2 %	6,81 ± 0,18* 149,7 %		
IV. Опыт (ЛЯ + <i>P. aeruginosa</i> + ФДТ) n = 20	2,00 ± 0,12† 117,0 %	4,98 ± 0,24†^ 106,0 %	1,84 ± 0,06†^ 107,5 %	4,67 ± 0,16^ 99,4 %	2,17 ± 0,21†^ 127,1 %	4,38 ± 0,09†^ 93,2 %	2,07 ± 0,16†^ 121,2 %	4,51 ± 0,1^ 96,0 %	1,92 ± 0,06^ 112,3	4,46 ± 0,07†^ 95,0 %		

Примечания: * — различия достоверны между показателями интактной и опытных групп (P < 0,05); † — различия достоверны между показателями группы крыс с лучевой язвой и инфицированных групп (P < 0,05); ^ — различия достоверны между показателями инфицированных групп без лечения и группы с ФДТ (P < 0,05).

крови животных контрольных групп имело одинаковую направленность.

У только облученных рентгеном животных (контроль 1) концентрация диеновых конъюгатов была достоверно выше нормы (группа I) в 2 раза уже на 7-е сутки наблюдений и оставалась стабильно повышенной в 1,4–2,4 раза ($P < 0,05$) до конца эксперимента.

В контроле 2 (инфицированная лучевая язва) содержание диеновых конъюгатов повышалось на 40–50% в ранние сроки с резким подъемом в более отдаленный период (в среднем в 2 раза выше нормы) на 21–45-е сутки. В целом, содержание диеновых конъюгатов в контрольных группах увеличивалось в среднем в 2 раза.

В опытной (IV) группе крыс после ФДТ наблюдалось снижение показателя диеновых конъюгатов до нормальных значений (группа I) с достоверным уменьшением уровня токсического метаболита в 1,5–2 раза относительно инфицированной нелеченной группы III.

Для второго изучаемого показателя перекисного окисления липидов был характерен более ранний и выраженный рост концентрации метаболита. Уровень малонового диальдегида во II группе только облученных животных (контроль 1) уже на 7–14-е сутки повышался на 80–90%, и в последующие сроки наблюдений по мере заживления лучевой язвы постепенно снижался до 140–150% от нормы (группа I, $P < 0,05$).

У нелеченных животных группы III, которых подвергали двум травматическим воздействиям (радиационной и инфекционной природы, контроль 2) содержание малонового диальдегида также было резко повышенным, особенно в более поздние сроки наблюдения (21–30-е сутки) — до 180,9%. Нарастание его концентрации, очевидно, было связано с фазами заживления инфицированной лучевой язвы. Наиболее высокие показатели уровня малонового диальдегида отмечались в период наличия в лучевой язве некротических, гнойно-септических и воспалительных процессов.

В опытной (IV) группе животных с инфицированными лучевыми повреждениями кожи после одного сеанса ФДТ концентрация малонового диальдегида была на уровне нормальных показателей (в пределах 93–97% от нормы — группа I). Весь период наблюдений показатели малонового диальдегида в леченной группе стабильно находились в нормальных пределах.

Динамика показателей состояния антиоксидантной системы подопытных животных после рентгеновского облучения, инфицирования и лечения методом ФДТ приведена в табл. 2.

Полученные данные показывают, что у животных обеих контрольных групп снижался анти-

оксидантный ферментативный потенциал. Так, у только облученных и не леченных крыс (группа II, контроль 1) в период 14–21-х суток активность супероксиддисмутазы снижена в 1,5–2 раза ($P < 0,05$), а каталазы — в 2 раза и более. Однако в более поздний период (30–45-е сутки) активность супероксиддисмутазы восстанавливается практически до нормы.

Инфицирование лучевой язвы у животных группы III (контроль 2) приводило к еще большему угнетению активности изучаемых ферментов. Практически весь период наблюдений значения обоих вышеуказанных показателей ниже не только нормальных (в 1,4–2 раза, $P < 0,05$), но в отдельные сроки достоверно ниже аналогичных показателей только облученного контроля 1 (группа II).

Обращает на себя внимание и тенденция к существенному истощению активности каталазы (на 50% по отношению к норме, $P < 0,05$), наблюдаемая в контрольных группах.

Лечение с инфицированными лучевыми язвами кожи с помощью антимикробной ФДТ позволило быстро восстановить антиоксидантный ферментативный потенциал у животных группы IV. Уже с 7-х суток наблюдения активность супероксиддисмутазы восстанавливалась до нормальных значений и поддерживалась на данном уровне до конца эксперимента.

Активность фермента каталазы после ФДТ также восстанавливалась до нормы, а на стадии репаративной фазы заживления язвы (21–30-е сутки) активность фермента превышала норму на 27–37% ($P < 0,05$). На стадии полного заживления лучевой язвы происходила стабильная нормализация этого показателя.

В целом полученные данные демонстрируют, что локальное облучение кожи и последующее инфицирование этого локуса вызывало развитие оксидативного стресса с высоким (в 1,5–2 раза выше нормы) уровнем в крови продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов. Необходимо отметить раннюю реакцию появления конечного продукта перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) на повреждающие агенты в виде резкого выброса метаболита (в 2 раза выше нормы) практически сразу после воздействия последних. Изменение уровня концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови может служить своеобразным биологическим маркером тяжести течения лучевой язвы.

Наиболее выраженные изменения активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы отмечались в группе III облученных животных с дальнейшим инфицированием лучевой язвы (контроль 2), что обуславливалось увеличением стрессорной нагрузки и усилением поступления в кровь факторов, инициирующих

Таблица 2

Активность супероксиддисмутазы (СОД, усл. ед.) и каталазы (мкат/л) в сыворотке крови до и после рентгеновского облучения, инфицирования лучевой язвы (ЛЯ) и ФДТ

Группы крыс, число живот- ных	Сроки наблюдения, сутки											
	7		14		21		30		45		каталаза	
	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза		
I. Интактная группа n = 10	4,80 ± 0,33 100,0 %	16,52 ± 1,61 100,0 %										
II. Контроль 1 (ЛЯ) n = 10	4,83 ± 0,10 100,6 %	22,15 ± 0,74* 134,1 %	3,56 ± 0,13* 74,2 %	8,45 ± 0,82* 51,2 %	2,53 ± 0,17* 52,7 %	12,70 ± 0,46* 76,9 %	4,07 ± 0,10 84,8 %	8,12 ± 1,17* 49,2 %	4,29 ± 0,22 89,4 %	8,52 ± 0,86* 51,6 %		
III. Контроль 2 (ЛЯ + P. aeu- ginosa) n = 10	4,52 ± 0,14 94,2 %	15,24 ± 0,93† 92,2 %	2,51 ± 0,15*† 52,3 %	12,09 ± 1,07*† 73,2 %	2,22 ± 0,17* 46,3 %	10,73 ± 0,33* 65,0 %	2,47 ± 0,33*† 51,5 %	10,03 ± 0,33* 60,7 %	3,27 ± 0,27*† 68,1 %	8,20 ± 1,34* 49,6 %		
IV. Опыт (ЛЯ + P. aeu- ginosa + ФДТ) n = 20	4,62 ± 0,25 96,23 %	15,82 ± 1,23† 95,8 %	5,27 ± 0,17†^ 109,8 %	13,62 ± 0,58†^ 82,4 %	4,51 ± 0,12†^ 93,9 %	21,00 ± 0,99*†^ 127,1 %	5,40 ± 0,16†^ 112,5 %	22,74 ± 0,97*†^ 137,6 %	5,47 ± 0,10†^ 113,9 %	17,50 ± 0,31†^ 105,9 %		

Примечания: * — различия достоверны между показателями интактной и опытных групп (P < 0,05); † — различия достоверны между показателями группы крыс с лучевой язвой и инфицированных групп (P < 0,05); ^ — различия достоверны между показателями инфицированных групп без лечения и группы с ФДТ (P < 0,05)

гипероксидацию (ионизирующая радиация, микробная интоксикация).

Повышение уровня антиоксидантных факторов в крови после ФДТ является благоприятным признаком, свидетельствующим о достаточных компенсаторных возможностях организма, тогда как их снижение отображает его неспособность противостоять росту содержания активных форм кислорода и их производных. Выявленное состояние антиоксидантного потенциала в периферической крови свидетельствует об активации антирадикальной и антиперекисной защиты после ФДТ.

Что касается сроков полного заживления лучевых язв (неинфицированных и инфицированных) в контрольных и опытной группах, то у нелеченных животных группы II спонтанное заживление было достаточно длительным и вялым; у половины крыс этой группы полное заживления язв не происходило и к 60-м суткам. Дополнительное инфицирование лучевых язв *P. aeruginosa* (группа III, контроль 2) оказывало ожидаемое негативное воздействие на течение лучевого повреждения: полное спонтанное заживление кожного дефекта в этой группе отсутствовало весь период наблюдений. После применения ФДТ в группе IV темп заживления инфицированных лучевых язв значительно ускорялся и к 45-м суткам у 80% животных было отмечено их полное заживление, а у остальных наблюдались остатки видимого лучевого дефекта с 10-кратным уменьшением площади раны.

Хорошо известно, что продукты перекисного окисления липидов (и вообще свободные радикалы) вносят значительный вклад в общий синдром эндогенной интоксикации, причем отдельно оценить вклад микробной интоксикации и нарушений гомеостаза вследствие локального действия ионизирующей радиации практически невозможно. Безусловно, антимикробный эффект ФДТ способствовал восстановлению про-, антиоксидантного статуса в организме подопытных животных. Мы считаем, что об этом достаточно убедительно свидетельствует ускорение заживления инфицированной лучевой язвы после ФДТ параллельно с нормализацией про-, антиоксидантного статуса организма.

Выводы

1. Антимикробная ФДТ с использованием метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора обладает высокой специфичностью, направленной на уничтожение патогенной микрофлоры с раневой поверхности.

2. Антимикробная ФДТ по разработанной схеме селективно влияет на ключевой патогенетический механизм нарушения гомеостаза в виде нормализации про-, антиоксидантного статуса, что свидетельствует о мобилизации механизмов

саногенеза с усилением ответных компенсаторных реакций под воздействием фотодинамической терапии.

Литература

1. Барабой ВА, Сутковой ДА. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. Киев: Чернобыльинтеринформ; 1997. 423 с.
2. Барабой ВА, Зинченко ВА, Сорочинский БВ. Радиосенсибилизирующий эффект таксолу на клітини злоякісних пухлин. Цитологія і генетика. 2001;1:16-21.
3. Казимирко ВК, Иваницкая ЛН, Кутовой ВВ, Дубкова АГ, Силантьева ТС. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы. Український ревматологічний журнал. 2014;57(3):92-7.
4. Узденский АБ. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. М.: Наука; 2010. 321 с.
5. Некрасов ЭВ. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012;46:98-108.
6. Савина ЕВ, Слонимская ЕМ, Кондакова ИВ. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы. Российский онкологический журнал. 2001;1:20-2.
7. Devirgiliis V, Panasiti V, Fioriti D, Anzivino E, Bellizzi A, Cimillo M, et al. Antibacterial activity of methyl aminolevulinate photodynamic therapy in the treatment of a cutaneous ulcer. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2011;24(3):793-5.
8. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppelotti O, Dei D, et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg. Med. 2006;38:468-81.
9. Симонова ЛІ, Якімова ТП, Радченко ОА, Гертман ВЗ, Білогурова ЛВ, Пушкар СМ.. Морфологічна картина розвитку променевих ушкоджень шкіри у щурів при спонтанному загосненні та при дії фототерапії. Український радіологічний журнал. 2011;19(3):261-6.
10. Simonova-Pushkar LI, Kulinich GV, Gertman VZ, Belogurova LV. Prevention and treatment of post-radiation skin reactions after radiation therapy of breast cancer with photo-magnetic therapy. Abstracts of Laser Helsinki 2012 International Congress; 24-29 August 2012; Helsinki, Finland. Journal of the European Platform for Photodynamic Medicine. 2012;9(1):S29-30.
11. Симонова-Пушкар ЛІ, Скляр НІ, Гертман ВЗ, Гоні Сімеха АТ. Застосування антибактеріальної фотодинамічної терапії при лікуванні інфікованих променевих ушкоджень шкіри в експерименті. Експериментальна і клінічна медицина. 2015;3(68):34-9.
12. Красносельский НВ, Симонова-Пушкар ЛІ, Гоні Сімеха АТ, Сорокіна ІВ, Мірошніченко МС, Гольєва НВ. Морфологіческая характеристика и особенности заживления лучевой язвы кожи, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa* (экспериментальное исследование). Наука і практика (Київ). 2017;1-2 (9-10):64-70.
13. Красносельский НВ, Симонова ЛІ, Гертман ВЗ, Пушкар ЕС. Влияние фотодинамической терапии на заживление лучевой язвы кожи, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa*. Проблеми радіаційної ме-

- дицини і радіобіології: збірка наукових праць. Вип.22. Київ; 2017; с. 202–7.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg; 1986. 53 p.
 15. Резніков ОГ, Соловйов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації. Вісник фармакології та фармакопеї. 2006;7:47–60.
 16. Львовская ЕИ, Волчегорский ИА, Шемяков СЕ, Лифшиц РИ. Спектрофотометрическое определение ко-
нечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопросы медицинской химии. 1991;4:92–4.
 17. Карпищенко А.И. Малоновый диальдегид (ТБК-активные продукты). Карпищенко АИ, редактор. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. С.-Петербург: Интермедика; 1999. Т. 2; с.100.
 18. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Лабораторное дело. 1990;2:88–91.
 19. Королюк МН, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16–8.