

КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Н.Н. Кизилова

*д-р физ.-мат. наук, проф.
кафедра прикладной математики
Харьковский национальный университет
имени В.Н. Каразина
майдан Свободы, 6, Харьков, 61022, Украина
тел.: +38 (057) 707-52-87
e-mail: kizilova@univer.kharkov.ua
ORCID 0000-0001-9981-7616*

А.М. Коробов

*канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией
Научно-исследовательская лаборатория квантовой
биологии и квантовой медицины
Харьковский национальный университет
имени В.Н. Каразина
майдан Свободы, 6, г. Харьков, 61022, Украина
тел.: +38 (057) 707-51-91
e-mail: amkorobov@karazin.ua
ORCID 0000-0001-8237-7159*

Введение. Низкоинтенсивное видимое и инфракрасное излучение лазеров и светодиодов широко используется в медицине для лечения целого ряда заболеваний, в том числе у пациентов с синдромом диабетической стопы. При этом нет согласованности и определенности в характеристиках излучения и длительности облучения для достижения наилучшего эффекта у конкретного пациента.

Целью работы является систематический анализ литературы, посвященной влиянию низкоинтенсивного электромагнитного излучения оптического диапазона спектра на заживление язв стопы и нормализацию состояния пациентов с диабетом, а также механизмам лечебного действия.

Материалы и методы. По данной тематике проведен анализ медицинских публикаций по базе данных MedLine за период с 1995 по 2019 годы.

Результаты. На основании анализа опубликованных работ установлены параметры низкоинтенсивного оптического излучения, которые стимулируют заживление язв, нормализацию кровоснабжения и иннервации у пациентов с синдромом диабетической стопы. Выявлены наиболее вероятные механизмы лечебного действия низкоинтенсивного оптического излучения при синдроме диабетической стопы.

Выводы. Систематический анализ литературы показывает, что низкоинтенсивное оптическое излучение как лазеров, так и светодиодов вызывает реакцию на клеточном и тканевом уровнях, что в результате приводит к выраженным терапевтическим эффектам, в том числе при заживлении язв как у экспериментальных животных, так и у пациентов с синдромом диабетической стопы. Механизмы лечебного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения оптического диапазона спектра биохимические, а не тепловые. В результате фотохимической стимуляции ускоряется пролиферация клеток, в частности, фибробластов, усиливается клеточное дыхание, производство коллагена и факторов роста, активизируется деятельность макрофагов и ангиогенез, что приводит к очищению ран и язв, снятию воспаления, нормализации микроциркуляции и развитию новой системы кровеносных сосудов.

Ключевые слова: диабетическая стопа, низкоинтенсивное электромагнитное излучение оптического диапазона спектра, светодиоды, лазеры, фототерапия, обзор литературы.

CELLULAR AND TISSUE MECHANISMS FOR THE ACTION OF LOW-INTENSITY OPTICAL RADIATION ON PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

N.N. Kizilova, A.M. Korobov

*V.N. Karazin Kharkiv National University
6, Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine
E-mail: amkorobov@karazin.ua*

Introduction. The low-intensity visible and infrared radiation of lasers and LEDs is widely used in medicine for the treatment of a number of diseases, including in patients with diabetic foot syndrome. However, there is no consistency and certainty in the characteristics of radiation and the duration of exposure to achieve the best effect in a particular patient.

The aim of the work is a systematic analysis of the literature on the influence of low-intensity electromagnetic radiation of the optical spectrum range on the healing of foot ulcers and the normalization of the condition of patients with diabetes, as well as the mechanisms of therapeutic action.

Materials and methods. An analysis of medical publications based on the MedLine database for the period from 1995 to 2019 was carried out on this topic.

Results. Based on the analysis of published works, the parameters of low intensity optical radiation are established that stimulate the healing of ulcers, the normalization of blood supply and innervation in patients with diabetic foot syndrome. The most probable mechanisms of the therapeutic effect of low intensity optical radiation with diabetic foot syndrome have been identified.

Findings. A systematic analysis of the literature shows that low-intensity optical radiation from both lasers and LEDs causes a reaction at the cellular and tissue levels, which results in pronounced therapeutic effects, including the healing of ulcers in both experimental animals and patients with diabetic syndrome feet. The mechanisms of therapeutic action of low-intensity electromagnetic radiation of the optical spectrum range are biochemical rather than thermal. As a result of photochemical stimulation, the proliferation of cells, in particular fibroblasts, is accelerated, cellular respiration, production of collagen and growth factors are enhanced, macrophage activity and angiogenesis are activated, which leads to the cleansing of wounds and ulcers, the removal of inflammation, the normalization of microcirculation and the development of a new blood vessel system.

Key words: diabetic foot, low-intensity electromagnetic radiation of the optical range of the spectrum, LEDs, lasers, phototherapy, literature review.

КЛІТИННІ І ТКАНЕВІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Н.М. Кізілова, А.М. Коробов

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

майдан Свободи, 6, м. Харків, 61022, Україна

E-mail: amkorobov@karazin.ua

Вступ. Низькоінтенсивне видиме і інфрачервоне випромінювання лазерів і світлодіодів широко використовується в медицині для лікування цілого ряду захворювань, в тому числі у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи. При цьому немає узгодженості та визначеності в характеристиках випромінювання і тривалості опромінення для досягнення найкращого ефекту у конкретного пацієнта.

Метою роботи є систематичний аналіз літератури, присвячений впливу низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра на загоєння виразок стопи і нормалізацію стану пацієнтів з діабетом, а також механізмам лікувального дії.

Матеріали та методи. По даній тематиці проведено аналіз медичних публікацій по базі даних MedLine за період з 1995 по 2019 роки.

Результати. На підставі аналізу опублікованих робіт встановлені параметри низькоінтенсивного оптичного випромінювання, які стимулюють загоєння виразок, нормалізацію кровопостачання і іннервації у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи. Виявлено найбільш ймовірні механізми лікувальної дії низькоінтенсивного оптичного випромінювання при синдромі діабетичної стопи.

Висновки. Систематичний аналіз літератури показує, що низькоінтенсивне оптичне випромінювання як лазерів, так і світлодіодів викликає реакцію на клітинному і тканинному рівнях, що в результаті призводить до виражених терапевтичних ефектам, в тому числі при загоєнні виразок як у експериментальних тварин, так і у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи. Механізми лікувальної дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра біохімічні, а не теплові. В результаті фотохімічної стимуляції прискорюється проліферація клітин, зокрема, фібробластів, посилюється клітинне дихання, виробництво колагену і факторів росту, активується діяльність макрофагів та ангіогенез, що призводить до очищення ран і виразок, зняття запалення, нормалізації мікроциркуляції та розвитку нової системи кровоносних судин.

Ключові слова: діабетична стопа, низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання оптичного діапазону спектра, світлодіоди, лазери, фототерапія, огляд літератури.

Введение

Диабет — это группа метаболических заболеваний, при которых в течение длительного времени наблюдается высокий уровень содержания сахара в крови, что приводит к заболеваниям сердца, хронической почечной недостаточности, язвам стопы, кетоацидозу, гиперосмолярной коме и смерти [1]. В данной работе приведен обзор результатов фототерапевтического лечения пациентов с вызванным диабетом синдромом диабетической стопы (СДС) и обсуждаются механизмы лечебного действия низ

коинтенсивного оптического излучения (НИОИ). СДС связан с нарушением иннервации, значительным уменьшением кровотока в артериях нижних конечностей и недостаточной микроциркуляцией в пораженных тканях, что часто приводит к отмиранию тканей и ампутации пораженной части конечности. В настоящее время СДС диагностируется у 10–25% пациентов с диабетом, причем до 70% от общего количества ампутаций стоп приходится на пациентов с диабетом. В мире каждые 40 секунд проводится ампутация нижних конечностей

у больных сахарным диабетом. В 28–51% случаев в течение 5 лет после первой ампутации пациентам приходится проводить ампутацию второй конечности [2]. По различным данным, смертность после ампутаций достигает 50% [3]. Таким образом, новые методы ранней диагностики, профилактики и лечения диабета и его последствий представляют большой интерес и приоритет.

Фототерапия как метод лечения различных заболеваний известна с древних времен [4,5]. В 1903 г. Нильс Финзен был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за разработку методов лечения кожных заболеваний при помощи воздействия света. Биостимулирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения было впервые выявлено в 1968 г., вскоре после создания первого лазера. В экспериментах на мышах было показано, что низкоинтенсивное излучение рубинового лазера с длиной волны $\lambda = 694$ нм ускоряет восстановительные ростовые процессы [6]. С тех пор низкоинтенсивное излучение видимого или ближнего инфракрасного диапазонов широко используется в медицине для уменьшения боли, снятия воспаления и отеков, заживления ран, а также восстановления нервных волокон. Несмотря на многочисленные сообщения о положительных результатах экспериментов, проведенных *in vivo* как на животных, так и в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, механизмы лечебного действия НИОИ остаются

не до конца выясненными. Конечный результат терапевтического действия зависит от многих параметров НИОИ, таких как длина волны, энергия облучения, форма импульса, время и схема облучения. В частности, наблюдается двухфазная реакция на НИОИ, когда низкие интенсивности облучения вызывают лучший терапевтический эффект, чем более высокие интенсивности. Существуют индивидуальные для пациента пороговые значения дозы НИОИ, когда облучение не имеет терапевтического действия [7–9]. Целью данной работы является систематический анализ экспериментальных данных по действию НИОИ на состояние пациентов с синдромом диабетической стопы, выявленных молекулярных, клеточных и тканевых механизмах этого действия и имеющихся математических моделей, которые позволяют рассчитывать оптимальные терапевтические дозы облучения для конкретного пациента. Схема деструктивных влияний различных систем организма на развитие язв при синдроме диабетической стопы приведена на рис. 1.

Фототерапия в лечении диабетической стопы

Выбор способа лечения диабетической язвы зависит от степени поражения конечности, наличия и степени тяжести ишемии и/или инфекции. При лечении используются бинты с различными антибактериальными покрытиями, процедура

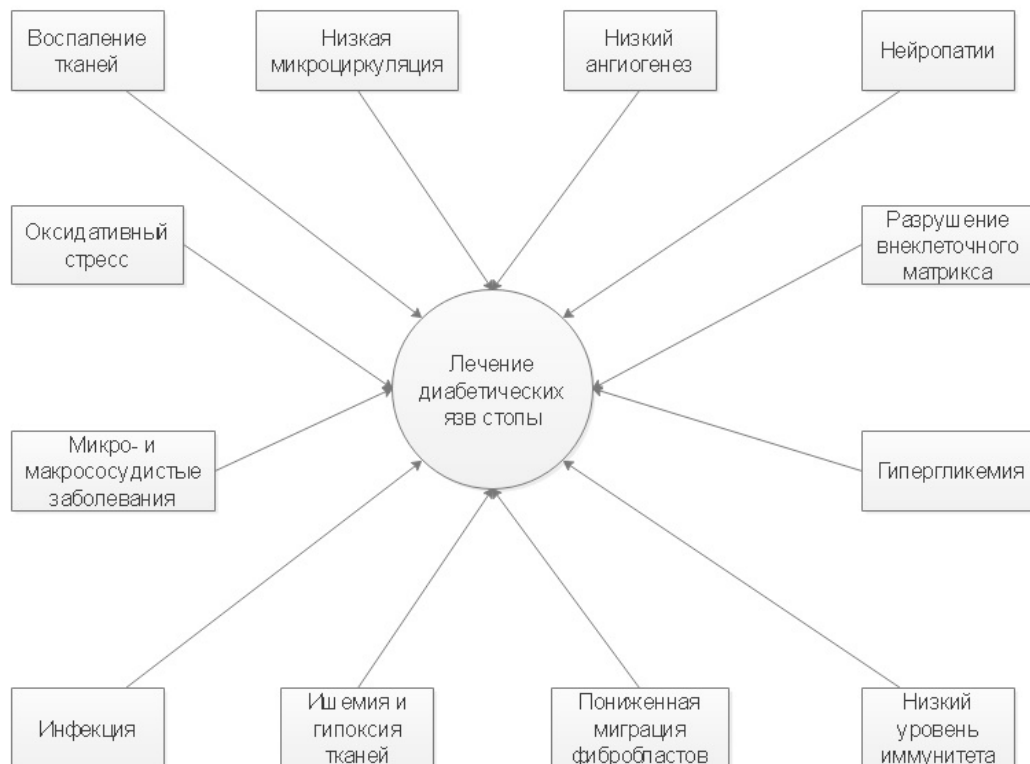


Рис. 1. Схема деструктивных влияний различных систем на развитие язв при синдроме диабетической стопы

Таблица 1

Биологические эффекты воздействия НИОИ разных длин волн [5]

	Длина волны (нм)	Цвет	Биологический эффект
1	800–1000	ИК	Оказывает ранозаживляющее и разглаживающее действие за счет активации фибробластов и стимуляции синтеза коллагена в коже и мышечной ткани. Обладает болеутоляющим и стимулирующим действием на мышцы и суставы. Ускоряет микроциркуляцию в тканях.
2	640–690	Красный	Нормализует клеточный метаболизм. Стимулирует синтез коллагена клетками и способствует заживлению ран и рассасыванию шрамов. Усиливает микроциркуляцию крови и лимфы.
3	580–620	Оранжевый и желтый	Тонизирует и подтягивает кожу, разглаживает складки и морщины. Уменьшает солнечную, ожоговую и возрастную пигментацию кожи.
4	520–550	Зеленый	Успокаивает покрасневшую воспаленную кожу. Устраняет красные угри, эритему, пигментацию кожи, возрастные пятна, сужает сосуды.
5	450–470	Синий	Оказывает антибактериальное действие. Нормализует работу потовых и сальных желез, облегчает сезонные аффективные расстройства.
6	400–420	Фиолетовый	Оказывает антибактериальное действие. Лечит псориазы, дерматиты, витилиго.

Таблица 2

Использование лазерного излучения при лечении диабетических язв и ран стопы

Лазер	Длина волны (нм)	Флуенс (Дж/см ²)	Объект	Результаты	Ссылка
Ar	630	5	Мыши, экспериментальный диабет	Ускорение заживления ран	[14]
Диодный	830	5	Мыши, экспериментальный диабет и здоровые	В обеих группах – ускорение заживления ран	[15]
He–Ne	632.8	8	Микроангиопатические и нейропатические диабетические язвы	Полное заживление в течение 17 недель вместо 43 недель при медикаментозном лечении	[16]
Диодный	670	16	Диабетические язвы с остеомиелитом	Полное заживление	[17]
He–Ne	632.8	5	Диабетические язвы со сниженной локальной микроциркуляцией	Значительное ускорение заживления язв и увеличение интенсивности микроциркуляции	[18]
Ga–Al–Ar Cerelas D15 диодный	980	4	19 пациентов с диабетическими и 16 пациентов с недиабетическими язвами стопы	7 из 19 и 6 из 12 язв полностью зарубцевались за 8.3 недели фототерапии	[19]
Ga–Al–Ar Cerelas D15 диодный	980	5	13 диабетических язв стопы	61.5% язв полностью зарубцевались за 4–19 недель	[20]
Ga–Al–Ar Cerelas D15 диодный	980	18	18 язв стопы у 12 пациентов с СДС; 12 хронических и 6 острых	7 хронических и 6 острых язв зарубцевались за 1–22 недели	[21]
He–Ne	632.8	1	Крысы, экспериментальный диабет	Ускоренное рубцевание за счет повышенного синтеза коллагена клетками	[22]

реваскуляризации пораженного участка, гипербарическая кислородная терапия, использование культивируемого дермиса человека (Dermagraft), факторов роста и многодоменных пептидных гидрогелей [10] для восстановления тканей. Для эффективного лечения диабетических ран также используются различные типы фототерапии: фотодинамическая терапия (ФДТ), когерентное излучение лазеров низкой интенсивности (low-level laser therapy, LLLT) и некогерентное излучение светодиодов (light-emitting diode, LED) [11–13].

Биологические эффекты и клинические результаты фототерапии зависят от длины волны используемого НИОИ (табл. 1, 2) [5]. На клеточном уровне НИОИ вызывает ускорение пролиферации эпителиальных клеток и фибробластов, активацию синтеза ими коллагена и мукополисахаридов, в результате чего увеличивается прочность стенок кровеносных сосудов, ускоряется заживление микротрещин и переломов, активизируются внутренние перестройки и рост кости, а также восстанавливаются функции нервных клеток.

На тканевом уровне НИОИ приводит к увеличению интенсивности микроциркуляции, ускорению оттока лимфы, улучшению питания тканей, выводу продуктов метаболизма и распада, уменьшению отека. У экспериментальных животных после хирургической травмы под действием НИОИ наблюдалось ускорение регенерации мышц за счет роста экспрессии генов, активизации факторов транскрипции MyoD (*Myogenic differentiation*) и миогенина, которые индуцируют дифференцировку фибробластов в миообласты и миогенез, соответственно.

Под воздействием НИОИ ускоряется рост клеток [2] и заживление смешанных язв стоп у пациентов с диабетом II типа [3]. Сравнительное исследование действия лазерного и светодиодного излучения показало, что, в зависимости от используемого протокола, и когерентное, и некогерентное излучение могут давать положительную биомодуляцию пролиферации фибробластов, образование грануляционной ткани, накопление волокон коллагена и ускоренный ангиогенез тканей [22].

Система для лечения диабетических язв стопы на основе латексной стельки с матрицей из 31 светодиода красного цвета с $\lambda = 635\text{--}640$ нм показала высокую эффективность при лечении глубоких язв стопы как за счет действия НИОИ, так и за счет регенеративных свойств натурального латекса [23]. Заживление язв в экспериментальной группе составило 78,4%, тогда как в контрольной группе, получавшей стандартное антибактериальное лечение, 51,8%.

Облучение язв стопы лазерным излучением синего ($0,47 \pm 0,03$ мкм, 2 мВт, 10 мин.) и красного ($0,67 \pm 0,02$ мкм, 2 мВт, 10 мин.) спектров с дополнительным внутривенным облучением крови крас-

ным светом ($0,67 \pm 0,02$ мкм, 2 мВт, 15 мин.) приводило к сокращению длительности фазы очищения (на 7 суток), раннему появлению грануляций (на 3 суток) и ускорению регенерации эпителия [24]. Уже на 3–5-е сутки от начала лечения отмечалось достоверное снижение отека, гиперемии, количества раневого отделяемого. Ультразвуковое измерение скорости кровотока в глубокой бедренной артерии показало, что на 14-е сутки после начала лечения систолическая скорость кровотока снижалась с 76,4 см/с (70,4–84,2 см/с) до 69,4 см/с (63,4–72,3 см/с), тогда как в контрольной группе больных с аналогичными по тяжести язвами стопы, которые получали стандартную терапию, скорость оставалась высокой (76,4–88,3 см/с).

Перспективными являются методы лечения синдрома диабетической стопы с помощью фототерапевтических аппаратов Коробова А.-Коробова В. «Барва-СДС» (рис. 2), в которых в качестве излучателей используются светодиоды красного и синего диапазонов спектра [13,25].

Действие низкоинтенсивного оптического излучения приводит к следующим изменениям на клеточном и тканевом уровнях:

- увеличению клеточной функции и активности;
- усилению клеточного дыхания;
- активации синтеза АТФ;
- активации синтеза ДНК и РНК;
- стимуляции утилизации аскорбиновой кислоты клетками;
- активации пролиферации клеток;
- увеличению синтеза коллагена;
- активации пролиферации фибробластов;
- стимуляции деятельности макрофагов;

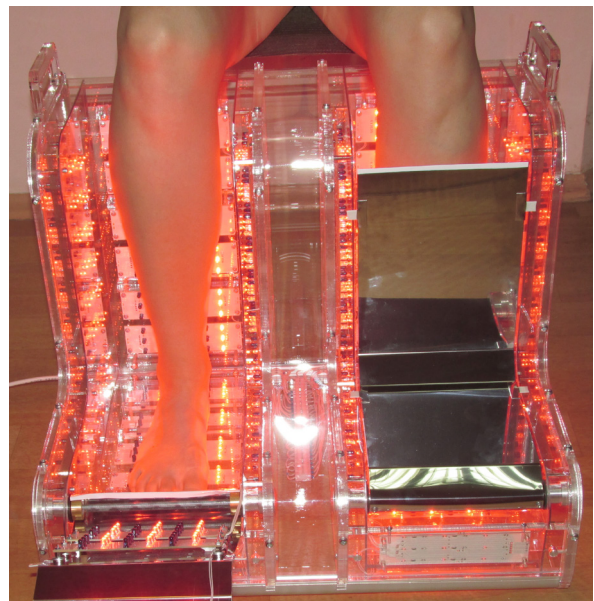


Рис.2. Фототерапия нижних конечностей с использованием фототерапевтических аппаратов Коробова А.-Коробова В. «Барва-СДС»

- фотохимической стимуляции атомов и молекул;
- высвобождению цитокинов;
- модуляции производства факторов роста;
- активации ангиогенеза.

Все перечисленные эффекты действия НИОИ приводят к ускорению заживления экспериментальных и клинических ран.

Механизмы лечебного действия низкоинтенсивного оптического излучения

Механизмы лечебного действия фототерапии при $\lambda < 800$ мкм биохимические, а не тепловые, поскольку энергия, которая поступает в ткани и клетки, вызывает незначительные изменения локальной температуры $\sim 0.1-0.5^\circ\text{C}$ [5,24]. Клеточные реакции являются результатом фотоиндуцированных изменений в молекулах фотоакцепторов (хромофорах). После поглощения энергии фотона фотоакцептор переходит в электронно-возбужденное состояние [26], что, в свою очередь, стимулирует клеточный метаболизм [27,28] путем активации или дезактивации ферментов, которые изменяют другие макромолекулы, такие как ДНК и РНК [29, 30]. Энергия, поглощаемая фотоакцептором, может переноситься на другие молекулы, участвующие в химических реакциях в окружающих тканях, что приводит к реакциям на тканевом уровне [26, 31]. Поглощение фотонов приводит к росту продукции АТФ [32,33], увеличению проницаемости клеточных мембран, что приводит к активации вторичных мессенджеров, которые, в свою очередь, запускают каскад внутриклеточных сигналов [34]. Наблюдается также увеличение мембранного потенциала митохондрий и протонного градиента [33].

Диабет тесно связан с деградацией гликокаликса [35] и с повышенным транссудистым

переносом альбумина и липопротеинов на 25% и 28%, соответственно [36], что объясняет связь диабета с протеинурией и высоким риском развития атеросклероза. У пациентов с диабетом 1 типа и микроальбуминурией деградация гликокаликса выражена сильнее, чем у пациентов с нормальным уровнем альбумина [35]. Толщина гликокаликса оценивалась по ширине колонки эритроцитов в сублингвальных капиллярах, и ее уменьшение при дегенерации у пациентов с диабетом 1 типа достигало 45% по сравнению со здоровыми пациентами. Деградация гликокаликса ведет к увеличению проницаемости сосудов, особенно при наличии гипертензии, что вызывает отток плазмы и микроэлементов, появление геморрагий и отеков.

Наиболее подробно изучен механизм действия НИОИ через цитохром-с-оксидазу (ЦсО) — конечный фермент в эукариотической митохондриальной дыхательной цепи, который облегчает перенос электронов на молекулярный кислород и приводит к образованию АТФ. ЦсО расположен в митохондриальной внутренней мембране и отвечает за $\sim 90\%$ потребления кислорода у млекопитающих и необходим почти для всей выработки энергии в клетках. ЦсО с heme-A, heme-A3 и двумя редокс-активными сайтами CoPer (Cu_A и Cu_B) — возможные хромофоры для видимого красного и ближнего инфракрасного света [26,37,38]. Когда ЦсО поглощает фотон, происходит изменение митохондриального окислительно-восстановительного состояния, накачка протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану [33, 39] и увеличение синтеза АТФ. При этом растет содержание внутриклеточного кальция ($i\text{Ca}^{2+}$), что стимулирует синтез ДНК и РНК [31]. ОИ усиливает перенос электронов внутри ЦсО с увеличением количества электронов [37]. Увеличение передачи электронов и протонов ускоряет окислительный обмен, что приводит к росту уровня АТФ [33, 38, 39]. НИОИ стимулирует

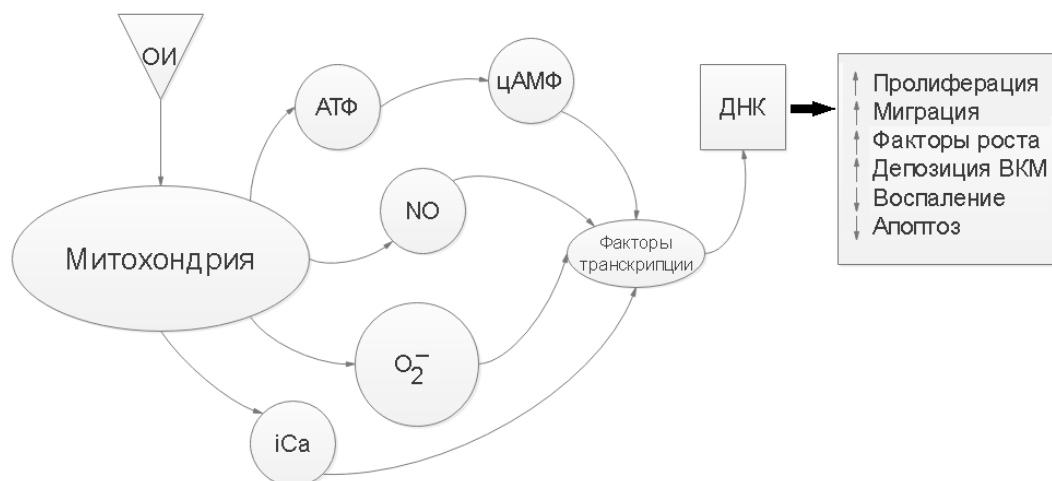


Рис.3. Влияние НИОИ на клеточном уровне посредством изменений содержания АТФ, циклического аденозин монофосфата, NO, O_2^- и $i\text{Ca}^{2+}$. Схема

увеличение митохондриальных комплексов I, II, III и IV, а также белкового комплекса II мембран [33,39,40]. Увеличение активности ЦсО под действием НИОИ приводит к изменениям клеточного гомеостаза [41], активации и увеличению концентрации митохондрий [14]. НИОИ также действует на митохондрии на уровне транскрипции, приводя к повышенной регуляции генов, участвующих в комплексах I, IV и V [42].

Другой хорошо изученный механизм действия НИОИ связан с высвобождением оксида азота (NO) из активированной ЦсО, что переключает сигнальную цепочку чрезмерного связывания NO [38,43,44], поскольку NO в очень низких концентрациях ингибирует ЦсО, конкурируя с кислородом [43,44]. NO играет важную роль в передаче сигналов, сокращении гладких мышц, адгезии тромбоцитов, иммунитете, биоэнергетике клетки и апоптозе. NO является мощным вазодилататором, высвобождаемым сосудистым эндотелием. Кроме этого, NO ингибирует адгезию и активацию тромбоцитов, влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов. Нарушения транспорта NO наблюдаются при различных заболеваниях, включая эссенциальную гипертензию, атеросклероз, диабет и нейродегенеративные заболевания.

NO быстро и обратимо связывается с кислородсвязывающим сайтом ЦсО. В экспериментах *in vitro* NO, добавленный к изолированной ЦсО, вызывает немедленное ингибирование потребления O_2 , которое изменялось, когда NO разрушался. Степень ингибирования NO зависит от доступности O_2 . Было показано, что NO оказывает незначительное влияние на дыхание, когда концентрация O_2 превышает концентрацию NO в соотношении $O_2:NO > 250:1$ [45]. Конкуренция между NO и O_2 в цитохромоксидазе способствует увеличению кажущейся K_m для O_2 . Линейная зависимость между K_m и NO была отмечена в целом ряде исследований. Снижение активности NO приводит к прямому увеличению систолического артериального давления [46]. Атеросклероз, гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и другие заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией, приводят к нарушениям в передаче сигналов эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS.

При различных заболеваниях, включая сахарный диабет, гипертонию и атеросклероз, наблюдается чрезмерное производство в клетках супероксидного радикала O_2^- [46], который способен быстро связываться с NO и образовывать пероксинитрит $ONOO^-$. Основным источником супероксида является дыхательная цепь митохондрий, но, помимо этого, он может образовываться ферментативным путём [45]. Реакция на образование $ONOO^-$ имеет важные последствия для организма, поскольку приводит к потере биологически активного NO и ухудшению оксигенации периферических тканей. Вышеперечис-

ленные механизмы действия НИОИ на клеточном уровне схематически приведены на (рис. 3) [47].

Из тепловых механизмов действия НИОИ при $\lambda > 900$ мкм выделяют слабый локализованный переходный нагрев фотоакцептора, который может вызвать структурные изменения и инициировать активацию или ингибирование ферментов [38], а также интенсификацию микроциркуляции поверхностных тканей.

Таким образом, клеточные и тканевые механизмы действия НИОИ лазерных источников и светодиодов сходны. При этом влияние спектра излучения на клеточные и тканевые процессы остается недостаточно изученным [48]. Преимуществом лазерного излучения является малая расходимость и возможность транспортировки его по световодам, глубокое проникновение в ткани [49]. Однако при этом оборудование значительно более дорогое, не пригодно для воздействия на обширные поверхности тела, дает меньше возможностей для выбора спектрального диапазона и опасно для сетчатки глаза. Излучение светодиодов считается более естественным для тканей, так как организм эволюционно предрасположен к воздействию некогерентного НИОИ [48,50]. Светодиоды значительно дешевле, более безопасны, доступны в разных спектральных диапазонах и их комбинациях, могут применяться как точечно (акупунктура), так и на обширных участках разной формы.

Выводы

Систематический анализ литературы показывает, что низкоинтенсивное оптическое излучение как лазеров, так и светодиодов вызывает реакцию на клеточном и тканевом уровнях, что в результате приводит к выраженным терапевтическим эффектам, в том числе при заживлении язв как у экспериментальных животных, так и у пациентов с синдромом диабетической стопы. Отмечено лечебное действие лазерного излучения с длинами волн $\lambda = 630-980$ нм, а также излучения светодиодов с разными комбинациями спектральных диапазонов. Скорость и степень заживления язв зависят от исходного состояния пациента, а схема облучения требует индивидуального подхода в зависимости от фазы воспалительного процесса, строения тканей, системы микроциркуляции, иммунитета и других параметров конкретного пациента.

Механизмы лечебного действия низкоинтенсивного оптического излучения связывают с действием его на митохондрии клеток, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция, АТФ, ЦАМФ, NO, O_2^- и, в конечном счете, к активации синтеза ДНК. В результате фотохимической стимуляции ускоряется пролиферация клеток, в частности, фибробластов, усиливается клеточное дыхание, активность и миграция, производство коллагена и факторов роста, депозиция

внуклеточного матрикса, активируется деятельность макрофагов и ангиогенез, что приводит к очищению ран и язв, снятию воспаления, нормализации микроциркуляции и развитию новой системы кровеносных сосудов на месте пораженной.

Литература

- Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MAS, Baptista S. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2014;11:342–50.
- Marques C, Martins A, Conrado LA. The use of hyperbaric oxygen therapy and LED therapy in diabetic foot. In: Rechmann P, Fried D, Hennig T, editors. *Proc. of SPIE5312, Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems XIV*. Bellingham: SPIE; 2004; p. 47–53.
- Minatel DG, Enwemeka CS, Franca SC, Frade MAC. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de ulceras de perna em pacientes diabéticos: Estudo de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84(3):279–83.
- Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:926–30.
- Кизилова НН, Коробов АМ. Механизмы влияния низкоинтенсивного оптического излучения на систему микроциркуляции. *Обзор. Фотобиол. фотомед.* 2016;1:79–93.
- Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol. Radiother. (Berlin)*. 1968;9: 621–6.
- Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low–power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* 2002;31:263–7.
- Kana JS, Hutschenreiter G, Haina D, Waidelich W. Effect of low–power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch. Surg.* 1981;116: 293–6.
- Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, et al. Biostimulatory windows in low–intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light–emitting diode array system. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 2001;19:29–33.
- Carrejo NC, Moore AN, Lopez Silva TL, et al. Multidomain peptide hydrogel accelerates healing of full–thickness wounds in diabetic mice. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2018;4(4):1386–96.
- Korobov AM, Korobov VA, Lisna TO. A. Korobov–V. Korobov. Phototherapeutic devices of “Barva” series. *Transl. from ukr. Kharkiv: V.N. Karazin KhNU*; 2018. 188 p.
- Коробов АМ, Коробов ВА, Бойкачева ОМ. Фотонные матрицы Коробова для лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. *Фотобиол. фотомед.* 2011;1:128–9.
- Журавльова ЛВ, Федоров ВО, Коробов АМ. Досвід лікування хронічних ускладнень цукрового діабету: ракурс на ураження опорно–рухового апарату. *Фотобиол. фотомед.* 2014;3(4):19–23.
- Hu W–P, Wang J–J, Yu C–L, et al. Helium–neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria. *J. Investigative Dermatol.* 2007;127(8):2048–57.
- Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R, et al. 830–nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. *Lasers Surg. Med.* 2001;28(3):220–6.
- Schindl A, Schindl M, Schön H, et al. Low–intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care*. 1998;21(4):580–4.
- Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer–Schön H, et al. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low–intensity laser therapy. *Dermatology*. 1999;198(3):314–6.
- Schindl A, Schindl M, Schindl L. Successful treatment of a persistent radiation ulcer by low power laser therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997;37(4):646–8.
- Kawalec JS, Reyes C, Penfield VK, et al. Evaluation of the Ceralas D15 diode laser as an adjunct tool for wound care: a pilot study. *Foot*. 2001;11(2):68–73.
- Kawalec JS, Hetherington VJ, Pfennigwerth TC, et al. Effect of a diode laser on wound healing by using diabetic and nondiabetic mice. *J. Foot&Ankle Surg.* 2004;43(4):214–20.
- Kawalec JS, Pfennigwerth TC, Hetherington VJ, et al. A review of lasers in healing diabetic ulcers. *Foot*. 2004;14(2):68–71.
- Nteleki B, Houreld NN. The use of phototherapy in the treatment of diabetic ulcers. *J. Endocrin.* 2012;17(3):128–32.
- de Almeida Nunes G.A.M., dos Reis M.C., Rosa M.F.F., et al. A system for treatment of diabetic foot ulcers using LED irradiation and natural latex. *Res. Biomed. Eng.* 2016; 32(1):3–13.
- Рундо АИ, Косинец ВА. Применение комбинированной фототерапии в комплексном лечении пациентов с осложнениями синдрома диабетической стопы. *Новости хирургии*. 2016;24(2):131–7.
- Kizilova N, Korobov A. On biomedical engineering techniques for efficient phototherapy. *Int. J. Biosen. Bioelectron.* 2018;4(6):289–95. DOI: 10.15406/ijbsbe.2018.04.00142.
- Nemeth AJ. Lasers and wound healing. *Dermatol. Clinics*. 1993;11(4):783–9.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near–IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B*. 1999; 49(1):1–17.
- Tuner J, Hode L. *Laser Therapy. Clinical Practice and Scientific Background*. Grängesberg: Prima Books. 2002. 224 p.
- Pinheiro ALB, Nascimento SC, de Barros Vieira AL, et al. Effects of low–level laser therapy on malignant cells: in vitro study. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 2002;20(1):23–6.
- Matic M, Lazetic B, Poljacki M, et al. Low level laser irradiation and its effect on repair processes in the skin. *Medicinski Pregled*. 2003;56(3–4):137–41.
- Takac S, Stojanovic S. Diagnostic and biostimulating lasers. *Medicinski Pregled*. 1998;51(5–6):245–9.
- Karu TI, editor. *Primary and secondary mechanisms of the action of monochromatic visible and near infrared radiation on cells. The science of low–power laser therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science; 1998; p. 53–83.
- Lubart R, Friedmann H, Peled I, Grossman N. Light effect on fibroblast proliferation. *Laser Therapy*. 1993;5(2):55–7.
- Silveira PCL, Silva LAD, Fraga DB, et al. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low–level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B*. 2009;95(2):89–92.
- Nieuwdorp M, Mooij H, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(4):1127–32.
- Jensen J, Feldt–Rasmussen B, Borch–Johnsen K, et al. Increased transvascular lipoprotein transport in diabetes:

- Association with albuminuria and systolic hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005;90(8):4441–5.
37. Evans DH, Abrahamse H. A review of laboratory-based methods to investigate second messengers in low-level laser therapy. *Medical Laser Appl.* 2009;24(3):201–15.
 38. Karu T.I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life.* 2010;62(8):607–10.
 39. Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed. Laser Surg.* 2005;23:3–9.
 40. Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of cell monolayers relevant to mechanisms of laser phototherapy: reduction or oxidation of cytochrome c oxidase under laser radiation at 632.8 nm. *Photomed. Laser Surg.* 2008;26(6):593–9.
 41. Silveira PCL, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B.* 2007;86(3):279–82.
 42. Houreld NN, Masha RT, Abrahamse H. Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates cytochrome c oxidase in stressed fibroblast cells. *Lasers in Surgery.&Med.* 2012;44:429–34.
 43. Masha RT, Houreld NN, Abrahamse H. Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates transcription of genes involved in the electron transport chain. *Photomed.&Laser Surg.* 2013;31(2):47–53.
 44. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in Surgery.&Med.* 2005;36(4):307–14.
 45. Buerk DG. Can we model nitric oxide biotransport? A survey of mathematical models for a simple diatomic molecule with surprisingly complex biological activities. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2001;3:109–43.
 46. Loscalzo J, Vita J, editors. Nitric Oxide and the Cardiovascular System. *Contemporary Cardiology.* Vol. 4. 2000. 473p.
 47. Houreld NN. Shedding Light on a New Treatment for Diabetic Wound Healing: A Review on Phototherapy. *Sci. World J.* 2014;2014:398–412. DOI:10.1155/2014/398412.
 48. Starwynn D. Laser and LED Treatments: Which is Better? *Acupunct. Today.* 2004;5(6):1–6.
 49. Mason MG, Nicholls P, Wilson MT, Cooper CE. Nitric oxide inhibition of respiration involves both competitive (heme) and noncompetitive (coPer) binding to cytochrome c oxidase. *Proc. Nat. Acad. Sci. of the USA.* 2006;103(3):708–13.
 50. Rubinov AN, Afanas'ev AA. Nonresonance mechanisms of biological effects of coherent and incoherent light. *Optics Spectrosc.* 2005;98(6):943–8.
 3. Minatel DG, Enwemeka CS, Franca SC, Frade MAC. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: Estudo de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2009;84(3):279–83.
 4. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:926–30.
 5. Kizilova NN, Korobov AM. [Mechanisms of influence of low-intensity optical radiation on the microcirculation system]. *Obzor. Fotobiol. fotomed [Overview. Photobiol. photomed.].* 2016;1:79–93. (in Russian)
 6. Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol. Radiother. (Berlin).* 1968;9: 621–6.
 7. Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* 2002;31:263–7.
 8. Kana JS, Hutschenreiter G, Haina D, Waidelich W. Effect of low-power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch. Surg.* 1981;116: 293–6.
 9. Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, et al. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 2001;19:29–33.
 10. Carrejo NC, Moore AN, Lopez Silva TL, et al. Multidomain peptide hydrogel accelerates healing of full-thickness wounds in diabetic mice. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2018;4(4):1386–96.
 11. Korobov AM, Korobov VA, Lisna TO. A. Korobov-V. Korobov. Phototherapeutic devices of “Barva” series. *Transl. from ukr. Kharkiv: V.N. Karazin KhNU; 2018.* 188 p.
 12. Korobov AM, Korobov VA, Bojkacheva OM. [Korobov photonic matrices for the treatment and prevention of diabetic foot syndrome]. *Fotobiol. fotomed [Photobiol. photomed.].* 2011;1:128–9. (in Russian)
 13. Zhurav'ova LV, Fedorov VO, Korobov AM. [Experience in the treatment of chronic complications of diabetes: view of defeat of musculoskeletal system]. *Fotobiol. fotomed. [Photobiol. photomed.].* 2014;3(4):19–23. (in Ukrainian)
 14. Hu W-P, Wang J-J, Yu C-L, et al. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria. *J. Investigative Dermatol.* 2007;127(8):2048–57.
 15. Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R, et al. 830-nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. *Lasers Surg. Med.* 2001;28(3):220–6.
 16. Schindl A, Schindl M, Schön H, et al. Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care.* 1998;21(4):580–4.
 17. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, et al. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low-intensity laser therapy. *Dermatology.* 1999;198(3):314–6.
 18. Schindl A, Schindl M, Schindl L. Successful treatment of a persistent radiation ulcer by low power laser therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997;37(4):646–8.
 19. Kawalec JS, Reyes C, Penfield VK, et al. Evaluation of the Ceralas D15 diode laser as an adjunct tool for wound care: a pilot study. *Foot.* 2001;11(2):68–73.
 20. Kawalec JS, Hetherington VJ, Pfennigwerth TC, et al. Effect of a diode laser on wound healing by using diabetic and nondiabetic mice. *J. Foot&Ankle Surg.* 2004;43(4):214–20.
 21. Kawalec JS, Pfennigwerth TC, Hetherington VJ, et al. A review of lasers in healing diabetic ulcers. *Foot.* 2004;14(2):68–71.

References

1. Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MAS, Baptista S. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2014;11:342–50.
2. Marques C, Martins A, Conrado LA. The use of hyperbaric oxygen therapy and LED therapy in diabetic foot. In: Rechmann P, Fried D, Hennig T, editors. *Proc. of SPIE5312, Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems XIV.* Bellingham: SPIE; 2004; p. 47–53.

22. Nteleki B, Houreld NN. The use of phototherapy in the treatment of diabetic ulcers. *J. Endocrin.* 2012;17(3):128–32.
23. de Almeida Nunes G.A.M., dos Reis M.C., Rosa M.F.F., et al. A system for treatment of diabetic foot ulcers using LED irradiation and natural latex. *Res. Biomed. Eng.* 2016; 32(1):3–13.
24. Rundo AI, Kosinec VA. [The use of combination phototherapy in the complex treatment of patients with complications of diabetic foot syndrome]. *Novosti hirurgii [Surgery News]*. 2016;24(2):131–7. (in Russian)
25. Kizilova N, Korobov A. On biomedical engineering techniques for efficient phototherapy. *Int. J. Biosen. Bioelectron.* 2018;4(6):289–95. DOI: 10.15406/ijbsbe.2018.04.00142.
26. Nemeth AJ. Lasers and wound healing. *Dermatol. Clinics.* 1993;11(4):783–9.
27. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B.* 1999; 49(1):1–17.
28. Tuner J, Hode L. *Laser Therapy. Clinical Practice and Scientific Background.* Grängesberg: Prima Books. 2002. 224 p.
29. Pinheiro ALB, Nascimento SC, de Barros Vieira AL, et al. Effects of low-level laser therapy on malignant cells: in vitro study. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 2002;20(1):23–6.
30. Matic M, Lazetic B, Poljacki M, et al. Low level laser irradiation and its effect on repair processes in the skin. *Medicinski Pregled.* 2003;56(3–4):137–41.
31. Takac S, Stojanovic S. Diagnostic and biostimulating lasers. *Medicinski Pregled.* 1998;51(5–6):245–9.
32. Karu TI, editor. Primary and secondary mechanisms of the action of monochromatic visible and near infrared radiation on cells. *The science of low-power laser therapy.* Amsterdam: Gordon and Breach Science; 1998; p. 53–83.
33. Lubart R, Friedmann H, Peled I, Grossman N. Light effect on fibroblast proliferation. *Laser Therapy.* 1993;5(2):55–7.
34. Silveira PCL, Silva LAD, Fraga DB, et al. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B.* 2009;95(2):89–92.
35. Nieuwdorp M, Mooij H, Kroon J, et al. Endothelial glyco-calyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(4):1127–32.
36. Jensen J, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Increased transvascular lipoprotein transport in diabetes: Association with albuminuria and systolic hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005;90(8):4441–5.
37. Evans DH, Abrahamse H. A review of laboratory-based methods to investigate second messengers in low-level laser therapy. *Medical Laser Appl.* 2009;24(3):201–15.
38. Karu T.I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life.* 2010;62(8):607–10.
39. Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed. Laser Surg.* 2005;23:3–9.
40. Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of cell monolayers relevant to mechanisms of laser phototherapy: reduction or oxidation of cytochrome c oxidase under laser radiation at 632.8 nm. *Photomed. Laser Surg.* 2008;26(6):593–9.
41. Silveira PCL, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol., Ser. B.* 2007;86(3):279–82.
42. Houreld NN, Masha RT, Abrahamse H. Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates cytochrome c oxidase in stressed fibroblast cells. *Lasers in Surger.&Med.* 2012;44:429–34.
43. Masha RT, Houreld NN, Abrahamse H. Low-intensity laser irradiation at 660 nm stimulates transcription of genes involved in the electron transport chain. *Photomed.&Laser Surg.* 2013;31(2):47–53.
44. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in Surger.&Med.* 2005;36(4):307–14.
45. Buerk DG. Can we model nitric oxide biotransport? A survey of mathematical models for a simple diatomic molecule with surprisingly complex biological activities. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2001;3:109–43.
46. Loscalzo J, Vita J, editors. *Nitric Oxide and the Cardiovascular System.* Contemporary Cardiology. Vol. 4. 2000. 473 p.
47. Houreld NN. Shedding Light on a New Treatment for Diabetic Wound Healing: A Review on Phototherapy. *Sci. World J.* 2014;2014:398–412. DOI:10.1155/2014/398412.
48. Starwynn D. Laser and LED Treatments: Which is Better? *Acupunct. Today.* 2004;5(6):1–6.
49. Mason MG, Nicholls P, Wilson MT, Cooper CE. Nitric oxide inhibition of respiration involves both competitive (heme) and noncompetitive (coPer) binding to cytochrome c oxidase. *Proc. Nat. Acad. Sci. of the USA.* 2006;103(3):708–13.
50. Rubinov AN, Afanas'ev AA. Nonresonance mechanisms of biological effects of coherent and incoherent light. *Optics Spectrosc.* 2005;98(6):943–8.