

УДК: 616.831—005.4—002.2—085+616.831—005.4—002.2—085.849.19

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И  
АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГАЭлла Юрьевна Соловьева<sup>1</sup>, Ольга Петровна Миронова<sup>1</sup>, Ольга Александровна Баранова<sup>2</sup>,  
Эдит Мироновна Бекман<sup>2</sup>, Андрей Николаевич Карнеев<sup>2</sup>, Анатолий Иванович Федин<sup>1</sup>,  
Офелия Ахатовна Азизова<sup>2</sup><sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, кафедра неврологии ФУВ,  
117152 г. Москва, Загородное шоссе, 18а, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru,<sup>2</sup>НИИ физико-химической медицины ФМБА России, лаборатория биофизических основ патологии,  
119992 г. Москва, ул. М. Пироговская, 1а, e-mail: oazizova@mail.ru

Реферат. Изучена эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения у больных с хроническими формами цереброваскулярного заболевания, влияние лазерного излучения на процессы перекисного окисления липидов. Выявлен положительный терапевтический эффект внутривенной лазерной терапии и  $\alpha$ -липоевой кислоты при хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Выдвинуто положение о целесообразности использования в терапии хронической ишемии мозга комбинированных (фармакологических и физиотерапевтических) методов лечения с различным механизмом действия.

Ключевые слова: лазерное излучение, антиоксидантная терапия, хроническая ишемия мозга, цереброваскулярные заболевания, физические факторы.

БАШ МИЕНД•ГЕ ХРОНИК ИШЕМИЯНЕ Д•ВАЛАУДА  
ТҮБ•Н ИНТЕНСИВЛЫКТАГЫ ЛАЗЕР НУРЛАНЫШЫ  
••М АНТИОКСИДАНТ ТЕРАПИЯ АЛЫМНАРЫ  
КУЛАНУЭлла Юрьевна Соловьева<sup>1</sup>, Ольга Петровна Миронова<sup>1</sup>,  
Ольга Александровна Баранова<sup>2</sup>, Эдит Мироновна Бекман<sup>2</sup>,  
Андрей Николаевич Карнеев<sup>2</sup>, Анатолий Иванович Федин<sup>1</sup>,  
Офелия Ахатовна Азизова<sup>2</sup><sup>1</sup>Россия д•үлт медицина университеты, табибларны•  
белемен кут•рү факультетыны• неврология кафедрасы,  
117152, М•ск•ү ш•һ•ре, Загородное шоссе, 18а,  
ellasolovieva@yandex.ru, <sup>2</sup>Физика-химия медицинасы  
ф•нни-тикшерену институты, патологияне• биофизик  
нигезл•ре лаборотиясе, 119992, М•ск•ү ш•һ•ре,  
Кече Пирогов урамы, 1а, oazizova@mail.ru

Хроник төст•ге цереброваскуляр авыру очрагында түб•н интензивлыктагы лазер нурланышын куллануны• н•ти••лелеге, лазер нурланышыны• липидларны• пероксидлы оксидлашу процессларына т•эсире өйр•нел•. Баш миенд•ге кан тамырларыны• хроник •итешсезлеге вакытында веналарга лазер терапиясе уздыру һ•м  $\alpha$ -липой кислотасы кертүне• у•ай н•ти••л•р бирүе ачыклана. Баш миенд•ге хроник ишемияне д•валауда катнаш ысуллар (фармокология һ•м физиотерапия ысуллары) куллануны• максатка ярашлы булуы турындагы положение т•к•дим ител•.

Төп төшенч•л•р: лазер нурланышы, антиоксидант терапия, баш миенд•ге хроник ишемия, цереброваскуляр авырулар, физик факторлар.

USAGE OF LOW-ENERGY LASER RADIATION AND  
ANTIOXIDATIVE THERAPY IN CHRONIC CEREBRAL  
BLOOD CIRCULATION DISORDERSElla. Yu. Solovjeva<sup>1</sup>, Olga P. Mironova<sup>1</sup>, Olga A. Baranova<sup>2</sup>,  
Edit M. Bekman<sup>2</sup>, Andrey N. Karneev<sup>2</sup>, Anatoly I. Fedin<sup>1</sup>,  
Ofelia A. Azizova<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian state medical university, chair of neurology,  
117152, Moscow, Zagorodny highway, 18a,  
e-mail: ellasolovieva@yandex.ru, <sup>2</sup>Research Institute of  
physical and chemical medicine, laboratory of biophysical  
pathology, 119992 Moscow, Pirogovskaya street, 1a,  
e-mail: oazizova@mail.ru

There was studied efficacy of a low-energy laser radiation in patients with chronic cerebral blood circulation disorders and influence of laser radiation on oxidative processes of lipids. The positive effect of the low-energy laser and  $\alpha$ -lipoic acid treatment on chronic cerebral hemoperfusion is confirmed. Attention is focused on the expediency of using complex treatment of chronic blood circulation insufficiency with combined therapeutic methods of different mechanisms: pharmacological and physical therapy.

Key words: laser radiation, anti-oxidative therapy, chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, physical factors.

**В** течение последних лет рядом авторов была выдвинута концепция существенной патогенетической роли окислительного стресса в повреждении клеток мозга, обусловленных его ишемией [11, 12, 16]. Большинство исследователей склоняются к тому, что активация свободно-радикальных процессов наблюдается не только при остром ишемическом повреждении мозга и реперфузии, но и у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [3, 7]. Состояние анти- и прооксидантной системы в процессе старения является одним из

патогенетических факторов, определяющих вероятность развития различных патологических состояний, которые обусловлены снижением мозгового кровотока и соответственно возникновением гипоксии тканей, приводящей к развитию окислительного стресса [1, 2, 13].

В последние годы открыт качественно новый этап подбора индивидуальной терапии ишемических поражений мозга, что связано с внедрением в клинику современных неинвазивных диагностических методов, позволяющих мониторировать изменение морфофункционального состояния мозга и его кровообращение при использовании различных медикаментозных средств. Вместе с тем все возрастающее число предлагаемых для клинической апробации потенциально эффективных лекарственных препаратов пока так и не решило проблему лечения цереброваскулярной болезни. С этой точки зрения оправдан поиск оптимальных не только лекарственных, но и немедикаментозных средств, способствующих решению проблемы лечения цереброваскулярной болезни. Речь идет о сформированном в последнее десятилетие новом направлении физиотерапии в клинической ангионеврологии — применении преформированных физических факторов, в том числе низкоинтенсивного лазерного излучения, в основе которых лежит активация долговременных, преимущественно неспецифических процессов адаптации с развитием комплексных, компенсаторно-приспособительных реакций в функциональных системах организма [4, 9, 10, 14].

На кафедре неврологии ФУВ РГМУ проводилось комплексное клиничко-инструментальное исследование эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и  $\alpha$ -липоевой кислоты у больных с хроническими формами цереброваскулярного заболевания с оценкой влияния преформированных физических факторов — низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы перекисного окисления липидов, основные неврологические симптомы, когнитивные функции и перфузионные характеристики мозга.

Были обследованы 308 больных хронической ишемией мозга (ХИМ). У всех больных были диагностированы I, II и III стадии заболевания, к последней были отнесены и лица с остаточными явлениями перенесенного инфаркта мозга. Диагноз ХИМ ставился по МКБ-10, рубрифицирующей недифференцированные формы хронической сосудистой патологии мозга в главе «Цереброваскулярные болезни» — раздел

«Хроническая ишемия мозга (недифференцированная)». Стадия процесса оценивалась на основе общепринятых критериев [5, 6]. В исследование не включали больных с давностью инфаркта мозга менее 12 месяцев. Пациенты были распределены по трем группам: 60 с I стадией заболевания (мужчин — 27, женщин — 33, средний возраст —  $54,6 \pm 5,1$  года), 120 — со II стадией (мужчин — 52, женщин — 68, средний возраст  $60,4 \pm 7,8$  года), 128 — с III (мужчин — 79, женщин — 49, средний возраст —  $65 \pm 8,1$  года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, из них 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин с нормальным уровнем АД и не имевших каких-либо неврологических нарушений в возрасте от 46 до 70 лет (в среднем  $58,6 \pm 6,2$  года).

Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических расстройств у больных были артериальная гипертония, атеросклероз и их сочетание. При анализе анамнестических данных выявлена значительная частота ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения и нарушений сердечного ритма. После оценок скрининга и исходных показателей, соответствующих критериям включения, пациенты были рандомизированы в 3 группы исследования в зависимости от стадии заболевания. В каждой группе методом случайной выборки сформировали 3 подгруппы в зависимости от вида лечения. Подгруппа А каждой группы получала лечение методом внутривенного лазерного облучения крови — ВЛОК (режим дозирования: длина — 0,63 мкм, мощность излучения на конце световода — 1,2 мВт, длительность излучения — 20 минут, один раз в сутки ежедневно, 5 сеансов), подгруппа В — медикаментозную антиоксидантную терапию берлитионом на основе  $\alpha$ -липоевой кислоты в дозе 300 единиц в/в капельно на 200 мл 0,9% физраствора, один раз в сутки ежедневно, в течение 10 дней, подгруппа С — комбинированную терапию: 5 сеансов лазерной терапии (ЛТ) в той же схеме с последующими в/в инфузиями берлитиона в дозе 300 единиц с 8 по 17-й день лечения. Подгруппа D в каждой группе была контрольной. Пациенты этой подгруппы получали базисную медикаментозную терапию хронической ишемии мозга, в которую входили вазоактивные, ноотропные и антиагрегантные препараты. При необходимости использовались гипотензивные, противодиабетические, кардиальные средства. Препараты с антиоксидантным эффектом исключались.

Оценка клинической эффективности выявила положительное терапевтическое влияние внутривенной ЛТ и берлитиона у больных хронической ишемией мозга, проявлявшееся явным снижением выраженности цефалгического синдрома, кохлеовестибулярных нарушений. Различия в частоте улучшения по отдельным симптомам цереброваскулярного заболевания показали достоверное преимущество комбинированной терапии, а также большую эффективность метода ВЛОК перед медикаментозным лечением, что, по-видимому, было обусловлено полиморфизмом терапевтического действия красного света.

Результаты динамического нейропсихологического обследования свидетельствовали о положительном влиянии методов лазерной, антиоксидантной и комбинированной терапии на психические процессы у больных хронической ишемией мозга. Положительный результат лечения проявлялся в стимулирующем влиянии ЛТ на те составляющие когнитивных функций, которые обеспечивали темп выполнения заданий и приводили к временному изменению качества психической деятельности. Преимущество ЛТ проявлялось существенным влиянием на процессы внимания и показатели кратковременной, оперативной и зрительной памяти.

Изучение динамики экстра- и интракраниального кровотока на фоне разных методов лечения показало, что во всех стадиях ХИМ действие на мозговое кровообращение, проявлявшееся увеличением линейной скорости кровотока, оказывало лишь внутривенное лазерное облучение крови. Следует отметить, что стимуляция мозгового кровотока в стенозированных сосудах или с исходно симметрично сниженным кровотоком происходила не по типу «синдрома обкрадывания», а с гомолатеральной поражению стороны за счет усиленного функционирования и развития коллатерального кровообращения. Важным является факт, что в III стадии, характеризующейся наибольшей частотой стенозирующих поражений экстра- и интракраниальных сосудов, внутривенная ЛТ в ряде случаев (59,2%) способствовала полноценному включению коллатерального кровотока, в 40,8% — не оказывала влияния.

Известно, что эффективность коллатерального кровотока определяется не конечными возможностями его развития, а быстротой включения достаточного для клеточного метаболизма кровотока через анастомозы [15]. У ряда больных, получавших внутривенную ЛТ, развитие и усиление коллатерального

кровообращения происходило уже на 6-7-е сутки от начала лечения, что свидетельствовало об адекватном цереброваскулярном резерве (ЦВР) этих пациентов. Отсутствие эффекта на ВЛОК мы рассматривали как снижение или истощение ЦВР. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем (вазоактивном) влиянии лазерного облучения на состояние функционального резерва в системе мозгового кровообращения, быстрая реализация которого осуществляется за счет возможного включения коллатералей (при неисчерпанном цереброваскулярном резерве) и вазодилатации, а отсроченная — по механизму улучшения микроциркуляции, о чем свидетельствовали результаты конъюнктивальной биомикроскопии [9, 15].

По этим данным во всех стадиях ХИМ (n=128) получен биостимулирующий эффект лазерного излучения на систему микрогемоциркуляции. Влияние квантов красного света на микроциркуляторное русло, в отличие от действия на макрогемодинамику, было дифференцированным. У больных в I и II стадиях регресс патологических изменений микроциркуляции происходил в основном за счет нормализации периваскулярных и внутрисосудистых нарушений. Внутрисосудистые изменения, определявшие основной уровень нарушений микроциркуляции в I и II стадиях, регрессировали за счет усиления микрокровотока, уменьшения эритроцитарных агрегатов, микротромбов, венозного стаза. Активизация кровотока в тканях была обусловлена расширением артериоларных сосудов, уменьшением их извитости и неравномерности калибра. Во II и III стадиях ХИМ нормализующее действие ВЛОК на микрогемоциркуляцию было больше направлено на внутрисосудистое звено и компенсаторно-приспособительные реакции, существенно не влияя на сосудистую стенку артериол, венул и капилляров, что в последнем случае свидетельствовало о необратимости патологических процессов в ультраструктуре микрососудов при ХИМ II-III стадий. В отличие от I и II, в III стадии наиболее отчетливо проявлялся стимулирующий эффект лазерного облучения на активизацию микрогемоциркуляции. Он был сопряжен с процессами новообразования микрососудов. Изучение трех групп больных спустя 2 недели после лечения показало, что преимущественно в III стадии отмечался пролонгированный процесс улучшения микроциркуляции, связанный со стимуляцией новообразования капилляров и уменьшением зоны бессосудистых полей. Этот эффект можно связать,

по-видимому, с углублением на фоне лазерного излучения компенсаторно-приспособительных механизмов микроциркуляции у больных III стадии по пути неоваскулогенеза. Величина общего конъюнктивального индекса, суммирующего патологические признаки нарушения микроциркуляции, снизилась в I стадии с  $6,12 \pm 0,84$  до  $4,1 \pm 0,67$  ед. ( $p > 0,05$ ), во II стадии — с  $8,531,2$  до  $6,14 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ), в III — с  $13,5 \pm 0,67$  до  $9,1 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ).

Сравнение показателей церебральной гемодинамики в исходном уровне и при вазоактивных влияниях позволило количественно оценить цереброваскулярный резерв, отражающий адаптационные возможности системы мозгового кровообращения в зависимости от степени ее потенциальной реактивности. Для этих целей использовался метод церебральной оксиметрии, по результатам которого в ходе внутривенной лазерной терапии у пациентов ХИМ отмечалось изменение локального насыщения гемоглобина кислородом во всех стадиях заболевания. Интерпретация изменений концентрации фракций Hb и HbO<sub>2</sub> при ЦО основывалась на данных литературы [8], согласно которым относительный прирост rSO<sub>2</sub> ( $\Delta rSO_2$ ) при вазоактивной нагрузке характеризует цереброваскулярную реактивность, при этом показатель  $\Delta rSO_2$  меньше 4% считается косвенным признаком снижения цереброваскулярной реактивности, а rSO<sub>2</sub> ниже 60% — признаком повышения фракции извлечения кислорода, т.е. снижения метаболического резерва по кислороду, что в нашем исследовании отмечалось у больных с III стадией.

Для уточнения результатов лечения была выделена подгруппа больных с гемодинамически значимыми стенозами экстра- и/или интракраниального уровня в I и II стадиях заболевания ( $n=23$ ). В этой подгруппе получено статистически достоверное увеличение локального насыщения гемоглобина кислородом. Причем эти изменения касались как полушария ипсилатерального поражения сосуда, так и контрлатеральной стороны ( $p < 0,05$ ). Сопоставление данных церебральной оксиметрии и транскраниальной доплерографии в этой группе выявило выраженную корреляцию между относительным увеличением rSO<sub>2</sub> на фоне лазерной терапии и изменением линейной скорости кровотока по средней ( $r_s = 0,73$ ,  $p < 0,002$ ,  $n=23$ ) и задней ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,002$ ,  $n=23$ ) мозговыми артериями, что свидетельствовало о выраженном стимулирующем эффекте лазерного воздействия на цереброваскулярную реактивность у лиц с неисчерпанным

цереброваскулярным резервом. В группе больных в III стадии с инсультом в анамнезе, в том числе с гемодинамически значимыми стенозами экстра- и/или интракраниального уровня ( $n=25$ ), увеличение локального насыщения Hb кислородом незначительно происходило лишь с контрлатеральной стороны и было статистически недостоверным (парный критерий Вилкоксона,  $p < 0,15$ ). С одной стороны, это связано с ограничением доставки кислорода к мозговой ткани вследствие гемодинамически значимого стеноза как причины ишемии, а с другой — сниженными или исчерпанными возможностями цереброваскулярного резерва. Значительные окислительные повреждения липопротеиновых структур и повышение уровня продуктов ПОЛ в крови у обследованных с ХИМ продемонстрировали вовлеченность окислительной модификации различных структурных элементов крови в сложные биохимические механизмы патогенеза ишемии мозга и явились основанием для включения в терапию методов с антиоксидантной направленностью. Поскольку фармакологические эффекты препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты, в том числе берлитиона, хорошо известны и давно используются в клинической практике [17, 18], представлялось важным выяснить, связаны ли лечебные эффекты ВЛОК с влиянием на окисляемость липидных структур крови, поскольку этот аспект действия лазерного воздействия изучен мало.

Мы исследовали динамику процессов ПОЛ в крови и атерогенных липопротеинах, а также их сравнительную характеристику при использовании различных схем лечения больных ХИМ. Результаты исследования показали, что на фоне ВЛОК у больных I стадии активность процессов ПОЛ, регистрировавшихся в границах нормы, не снизилась, а даже имела тенденцию к повышению, вероятно, как проявление метаболической активности на энергокорректирующее воздействие. При этом ферментативная система подверглась выраженным преобразованиям: ксантиноксидаза (КО) — катализатор процессов ПОЛ, достоверно снизилась с  $483,1 \pm 7,5$  до  $229,9 \pm 2,8$  нмоль/млс<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ). Активность фермента супероксиддисмутазы (СОД), которому принадлежит ведущая роль в системе антиоксидантной защиты организма, увеличилась с  $1,28 \pm 0,02$  до  $2,26 \pm 0,08$  ед. акт. ( $p < 0,05$ ), при этом общая антиокислительная активность (ОАА) — с  $32,4 \pm 2,2$  до  $34,8 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют сделать вывод о стимулирующем влиянии лазерного излучения

на ферментативную систему перекисного окисления липопротеидов и антиоксидантной защиты, опосредованно через механизмы стимуляции ПОЛ и активизации эндогенных антиоксидантных систем. Следует отметить, что стимулирующее воздействие красного света было более выраженным в случае высоких цифр фермента «агрессии» и низких цифр фермента «защиты». В ситуации с исходно близкими к норме показателями общей антиокислительной активности (снижение на 11,2%) влияние лазерного излучения было несущественным (7,4%). Важен тот факт, что у больных в начальной стадии использование в качестве лечения только метода ВЛОК оказалось достаточным для полной нормализации показателей ферментативной активности ПОЛ и антиоксидантной системы. В группе больных, получавших лечение берлитионом, изменений активности первичных и вторичных продуктов окисления и влияния на окислительную устойчивость плазмы не отмечалось. В то же время зарегистрированы ингибирование КО ( $p < 0,05$ ) и некоторое повышение уровня СОД и ОАА ( $p > 0,05$ ). Результаты комбинированного лечения лазером и берлитионом были сопоставимы с ВЛОК; изменений ферментативной активности и процессов ПОЛ в контрольной группе не выявлено.

Анализ результатов, полученных при лечении ВЛОК во II стадии, выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение исходно повышенного уровня малонового диальдегида (МДА) в нулевой точке (без окисления) с  $0,57 \pm 0,15$  до  $0,43 \pm 0,05$  нмоль/мл плазмы (25,4%) и повышение окислительной устойчивости плазмы (снижение МДА через 24 часа окисления) в среднем на 13% с  $113,9 \pm 15,4$  до  $99,15 \pm 7,5$  нмоль/мл плазмы. Регистрация первичных продуктов окисления диеновых конъюгатов и диенкетонатов (ДК, ДКе) не выявила существенных и достоверных изменений. Динамика ферментов ПОЛ и антиоксидантной системы у больных во II стадии показала, что уровень КО на фоне ЛТ снизился с  $524,8 \pm 4,6$  до  $316,5 \pm 1,9$  нмоль/млс<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), в то время как активность СОД — фермента антиоксидантной защиты возросла с  $0,88 \pm 0,1$  до  $1,28 \pm 0,03$  ед. акт. ( $p < 0,05$ ). Уровень ОАА сыворотки у больных данной группы увеличился с  $29,4 \pm 2,6$  до  $30,6 \pm 3,35$  ( $p > 0,05$ ). У пациентов, получавших лечение берлитионом, также отмечалось снижение ( $p > 0,05$ ) активности ПОЛ по параметру МДА без окисления с  $0,57 \pm 0,15$  до  $0,48 \pm 0,21$  нмоль/мл плазмы (15,8%) и менее выраженное, чем при ВЛОК, усиление

окислительной устойчивости плазмы в виде снижения МДА через 24 часа окисления на 9,2%. Изменение ферментативной активности выражалось в снижении КО до  $488,8$  нмоль/млс<sup>-1</sup> ( $p > 0,05$ ), увеличения СОД и ОАА до  $0,98 \pm 0,1$  ед. акт. и  $30,4 \pm 2,8\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Динамика показателей в контрольной группе была несущественной.

В группе пациентов, получавших комбинированную терапию лазер+берлитион, окислительная резистентность плазмы возросла в среднем на 24,6%, достигнув уровня МДА через 24 часа окисления до  $85,95 \pm 6,25$  нмоль/мл плазмы ( $p < 0,05$ ). Уровень КО в среднем снизился на 40,6% до  $264,8 \pm 4,6$  нмоль/млс<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), активность СОД возросла до  $1,68 \pm 0,02$  ед. акт. (47,6%,  $p < 0,05$ ), а ОАА до  $31,4 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ).

В III стадии анализ данных выявил особенности результатов лечения больных хронической ишемией мозга. Ни один из используемых методов терапии не оказывал существенного влияния на динамику первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Преимущественная эффективность комбинированных методов лечения регистрировалась в виде снижения уровня МДА через 24 часа окисления до  $82,1 \pm 1,25$  нмоль/мл плазмы ( $p < 0,05$ ), КО до  $396,8 \pm 3,6$  нмоль/млс<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), активизации СОД до  $1,88 \pm 0,55$  ед. акт. ( $p < 0,05$ ) и ОАА до 33,4% ( $p < 0,05$ ). Динамика уровня окислительной резистентности плазмы и ферментативной активности у больных III стадии на фоне ВЛОК была ниже, чем в группе, получавших берлитион. Подобный результат можно объяснить истощением эндогенных ресурсов биоактивизации антиоксидантной защиты, целесообразно включение в схему лечения экзогенных антиоксидантных средств.

Таким образом, ВЛОК обладает нормализующим влиянием на процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты. Использование этого метода лечения в разных стадиях хронической ишемии мозга имеет свои особенности.

На начальных этапах недостаточности мозгового кровообращения, что в клинической классификации соответствует I стадии ХИМ, терапевтический эффект лазера реализуется незначительным повышением активности исходно приближенных к норме параметров ПОЛ для компенсаторной активизации тканевых антиоксидантов и ингибирования прооксидантных ферментов. Из всех ферментов антиоксидантной системы наибольшее распространение имеет супероксиддисмутаза (СОД), которая представляет собой важный уровень клеточной защиты.

Основная изоформа СОД — это медь-цинксодержащая СОД (Cu/Zn-СОД). Одним из главных источников активных форм кислорода является электронно-транспортная система митохондрий. Ишемия мозга, в том числе хроническая, — первая причина раннего ингибирования митохондриального дыхания [2]. При ЛТ окислительно-восстановительная функция, активизированных красным светом митохондрий, вызывает изменение в редокс-состоянии цитоплазмы (Eh), что запускает, в свою очередь, каскад вторичных реакций, в том числе деполяризацию клеточной мембраны и кратковременное изменение внутриклеточного pH (подщелачивание цитоплазмы). В этих условиях Cu/Zn-СОД, ингибированная в условиях кислой среды, активизируется за счет фотоиндуцированного депротонирования и последующего восстановления структурной целостности активного центра фермента [4, 14]. Повышение уровня СОД на фоне лазерной терапии оказалось более существенным, чем у больных, получавших лечение берлитионом. Подобное обстоятельство можно объяснить необходимым уровнем запаса эндогенных (тканевых) антиоксидантов, реактивация которых оказывается достаточной для нормализации баланса про- и антиокислительной активности. Терапевтический эффект ЛТ можно расценить как стимуляцию механизмов кратковременной (срочной) адаптации, а саму лазерную терапию рекомендовать данной группе больных в качестве монотерапии.

По мере прогрессирования процесса изменение на фоне ВЛОК ферментативной активности становилось менее выраженным, что связано, в первую очередь, с истощением эндогенных антиоксидантов. По-видимому, тканевые антиоксиданты расходуются в процессе нейтрализации запускаемых ишемией свободнорадикальных процессов. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности ВЛОК и необходимости назначения экзогенных антиоксидантов — например,  $\alpha$ -липоевой кислоты для комплексного подхода коррекции свободнорадикальных процессов. Подобный вывод позволил рекомендовать больным со II стадией ХИМ комбинированные схемы лечения (лазер+берлитион). Преобладающая эффективность лечения берлитионом у больных в III стадии ХИМ определила возможность рекомендовать это средство без использования лазерной терапии для коррекции свободнорадикальных процессов.

Для уточнения показаний к использованию метода ЛТ у больных с хронической ишемией мозга мы исследовали динамику окислительной устойчивости плазмы и ферментативных параметров как интегральных показателей обострения процесса в группе пациентов, страдающих ХИМ II и III стадий с давностью перенесенного ишемического инсульта, последнего преходящего нарушения мозгового кровообращения, гипертонического криза или декомпенсации мозгового кровотока меньше 1 года, т.е. с эпизодами острой дисциркуляции (группа 2), в сопоставлении с пациентами с ХИМ тех же стадий при относительно стабильном течении процесса за последний год (группа 1). Результаты исследования показали, что у пациентов группы 2, получавших ВЛОК, существенных изменений окисляемости плазмы и ферментативной активности не происходило, в то время как у пациентов группы 1, получавших лазерное воздействие, имелись достоверные результаты повышения резистентности плазмы к окислению (снижение уровня МДА через 24 часа окисления до  $81,65 \pm 4,1$  нмоль/мл плазмы), ингибирование КО (до  $252,4 \pm 9,75$  нмоль/млс<sup>-1</sup>) и выраженное повышение уровня СОД (до  $1,89 \pm 0,25$  ед. акт.).

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что нормализующее влияние ВЛОК опосредуется через активацию антиоксидантных ферментных систем. Практически отсутствующую реакцию на уровень СОД в группе «с эпизодами дисциркуляции» мы объяснили тем, что у больных со стойкими цереброваскулярными нарушениями в стадии обострения или декомпенсации состояния происходит максимальное задействование имеющихся компонентов адаптационных возможностей, дальнейшая стимуляция которых не приводит к значимому результату. Следовательно, выработка алгоритма лечения должна определяться не столько клинической стадией заболевания, сколько адаптационным потенциалом организма. Суждения об уровне адаптации в ситуации активизации свободнорадикальной активности возможны по показателям собственной эндогенной защиты — антиоксидантным ферментам. Повышение их активности в ответ на стимулирующее влияние свидетельствует о сохранности внутренних резервов, понижение или отсутствие эффекта — об их истощении.

Для доказательства вышеизложенного мы провели сравнение эффективности воздействия на пациентов из группы с «обострением» препарата берлитиона. Результаты воздействия в группе 2 на активность антиоксидантной защиты были более выраженными у пациентов, получавших берлитион, чем лазерную терапию (снижение уровня МДА до  $91,54 \pm 10,4$  нмоль/мл плазмы, ингибирование КО до  $402,24 \pm 7,5$  нмоль/млс<sup>-1</sup> и повышение уровня СОД до  $1,21 \pm 0,215$  ед. акт.), что свидетельствует об эффективности и целесообразности введения экзогенных антиоксидантов для регуляции патологической свободно-радикальной активности. Достоверность результатов подтверждалась сопоставлением полученных данных с эффектами лечения контрольной группы, где изменений окисляемости плазмы и ферментативной активности не наблюдалось ни у пациентов со стабильным течением процесса, ни с признаками декомпенсации мозгового кровообращения.

Очевидно, что в стадии обострения (декомпенсации) ресурс экзогенной защиты исчерпан. Интегральным показателем декомпенсации процесса может служить параметр окислительной устойчивости плазмы, резкое повышение которого останавливает выбор врача на использовании при ХИМ лекарственных препаратов антиоксидантной направленности, а при относительной стабилизации состояния независимо от стадии процесса позволяет рекомендовать энергокорректирующие немедикаментозные средства (лазерную терапию). Необходимы дальнейшие исследования для уточнения и последующего изучения найденных закономерностей. Работы на больших выборках и длительные сроки наблюдения дадут возможность более точно определить оптимальную область применения, возможности и ограничения данных методов лечения с учетом очевидной необходимости соблюдения принципов доказательной медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова, Ю.В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — Т. 7. — С. 66—71.
2. Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21—28.

3. Бойко, А.Н. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко, А.А. Кабанов: Мат. симпозиума «Комплексное лечение больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения». — М., 2005. — С. 3—6.
4. Капустина, Г.М. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) / Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике [под ред. О.К. Скобелкина]. — Москва, 1997. — С. 35—56.
5. Маджидов, Н.М. Доинсультные цереброваскулярные заболевания / Н.М. Маджидов, В.Д. Трошин. — Ташкент, 1985. — С. 171.
6. Максудов, Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия / В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы [под ред. Е.В. Шмидта]. — М.: Медицина, — 1975. — С. 34—54.
7. Федорова, Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения: Дисс. ... докт. биол. наук. — М., 2004. — С.16—84.
8. Янкевич, Д.С. Церебральная гемодинамика и цереброваскулярная реактивность при окклюзирующих поражениях внутренних сонных артерий: Автореф. канд. дисс. — М., 2003. — 26 с.
9. Alexandratou, E. et al. Human fibroblast alterations induced by lower power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy // Photochemical & Photobiological Sciences. — 2003. — Vol. 1 (8). — P. 547—552.
10. Gregus, P. Low level Laser Therapy: reality or myth ? // Opt. Las. Tech. — 1984, April. — P. 81.
11. Hachinski, V. Vascular dementia: A radical redefinition. In: vascular Dementia. Etiologia, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects // Basel S. Karger. — 1994. — P. 2—4.
12. Halliwell, B.O. Free radicals in biology and medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1989.
13. Hail, E.D. et al. Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain // J.Neuroch.Res. — 1993. — Vol. 34. — P.107.
14. Hunter, I. et al. Effects of low energy laser on wound healing in a porcine model // Lasers Surg. Med. — 1984. — №3. — P. 285.
15. Kazumasa Orihashi. Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2004. — Т. 26. — P. 907—911.
16. Love, S. Oxidative stress in brain ischemia // Brain Pathol. — 1999. Jan. — №9(1). — P.119—31.
17. Marilyn, J. Cipolla. Effect of alpha lipoic acid on intracerebroventricular streptozotocin model of cognitive impairment in rats // J. European Neuropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 13. — P. 241—247.
18. Mitsui, Y. et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve // J. Neurol. Sci. — 1999. — Vol. 163, № 1. — P. 11—16.

Поступила 26.02.09.

