

---

# Экспериментальные исследования

---

УДК 617.7+616–002:615.849.19

## Влияние фотодинамической терапии на показатели эндогенной интоксикации

Ф. А. Бахритдинова, д-р мед. наук, профессор, К. И. Нарзикулова, канд. мед. наук,  
С. Ш. Миррахимова, канд. мед. наук, ассистент

Ташкентская Медицинская  
Академия; Ташкент (Узбекистан)

E-mail: bakhritdinova@mail.ru

**Введение.** Одним из перспективных направлений в офтальмологии является фотодинамическая терапия (ФДТ).

**Цель:** оценить влияние различных режимов ФДТ на показатели эндогенной интоксикации у крыс.

**Материал и методы.** На 80 крысах изучено влияние различных режимов фотодинамического облучения на показатели эндогенной интоксикации в динамике.

**Результаты.** Применение ФДТ в 300 мДж импульсном режиме (630 нм 3 мин) и 60 Дж ФД режиме (630 нм 15 сек) не приводит к развитию эндогенной интоксикации. Согласно данным литературы, молекулы средней массы (МСМ) являются интегральным показателем метаболических нарушений в организме и свидетельствуют о выраженности эндогенной интоксикации

**Выводы.** Применение ФДТ в 300 мДж импульсном режиме (630 нм 3 мин) и 60 Дж ФД режим (630 нм 15 сек) не приводит к развитию эндогенной интоксикации, что позволит использовать соответствующий режим в практической офтальмологии. Использование 300 мДж импульсного режима (890 нм 3 мин) и особенно 120 Дж ФД режима (630 нм 30 сек) приводит к постепенному накоплению МСМ в циркулирующей крови животных и, следовательно, такая дозировка не может быть использована на органе зрения.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы (МСМ).

## Effect of photodynamic doses of laser irradiation on endogenous intoxication indices

F. A. Bakhritdinova, Dr. Sc. (Med), Prof., K. I. Narzikulova, Cand. Sc. (Med), Senior Lecturer,  
S. Sh. Mirrakhimova, Cand. Sc. (Med), Teaching Fellow

Ocular Disease Department, Tashkent  
Medical Academy, Tashkent,  
Uzbekistan

E-mail: bakhritdinova@mail.ru

**Background:** One of the promising areas in ophthalmology is photodynamic therapy (PDT).

**Purpose:** To assess the effect of laser irradiation of the rat eye at the doses applied in PDT (without photosensitizer) on endogenous intoxication indices.

**Materials and Methods:** Fifty rats were used to investigate the effect of different modes of photodynamic irradiation of the rat eye on changes in endogenous intoxication indices over time.

**Results:** Exposure to 630-nm laser irradiation of 300-mJ pulsed mode (3 min) and 60-J photodynamic dose (PDD) mode (15 s) does not result in the development of endogenous intoxication. According to the literature, serum level of middle-weight molecules (MWM) is an integral marker of metabolic disorders of the body and can be used as evidence of the intensity of endogenous intoxication.

**Conclusion:** Exposure to 630-nm laser irradiation of 300-mJ pulsed mode (3 min) and 60-J PDD mode (15 s) does not result in the development of endogenous intoxication, making possible the application of these modes in practical ophthalmology. Because exposure to 890-nm laser irradiation of 300-mJ pulsed mode (3 min), and, especially, to 630-nm laser irradiation of 120-J PDD mode (30 s) results in the increased accumulation of MWM in circulating blood of animals, the eye should not be exposed to such irradiation doses.

**Key words:** photodynamic therapy, endogenous intoxication, middle-weight molecules (MWM).

---

© Ф. А. Бахритдинова, К. И. Нарзикулова, С. Ш. Миррахимова, 2015

**Введение.** Достижения фотобиологии заложили прочный фундамент для разработки и практического применения лазеров, в том числе в офтальмологии. Широко известны стимулирующие, микроциркуляторные и противовоспалительные эффекты терапевтических доз лазерного излучения. В свою очередь, одним из перспективных в офтальмологии направлений является фотодинамическая терапия, основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в них фотосенсибилизатора и активирующего его света определенной длины волны [1, 2].

В фотодинамической терапии используют низкоэнергетические лазеры и подбирают дозу облучения так, чтобы не был превышен порог чувствительности к термическому воздействию, который составляет примерно 400 милливатт на квадратный сантиметр. Если порог будет перейден, пациент почувствует боль и жжение. Метод не требует анестезии — ни местной, ни общей. Он особенно показан в тех случаях, когда наркоз противопоказан или опасен [7, 8].

Внедрение метода ФДТ в широкую клиническую практику офтальмологии в Узбекистане существенно сдерживался высокой коммерческой стоимостью зарубежных фотосенсибилизаторов и лазерного оборудования.

В настоящее время известен аппарат АЛТ «Восток», предложенный узбекскими учеными Р. Ш. Мавляновым и Р. А. Садыковым в 2009 г., работающий в диапазонах длины волны (640±20) нм и 890 нм и используемый при гнойных инфицированных, труднозаживающих ранах в хирургии [5, 6].

Однако еще нет работ, посвященных применению метода ФДТ в лечении глазных заболеваний в Узбекистане, с использованием отечественных лазерных установок.

**Цель:** оценить влияние лазерного излучения в дозах, применяемых для ФДТ (без фотосенсибилизатора) на орган зрения крыс, на показатели эндотоксикации.

### Материал и методы

Работа выполнена на 58 нелинейных половозрелых крысах массой 150 грамм, содержащихся в стандартных условиях вивария. Лазерное излучение проводили ежедневно по 7 облучений на курс, используя оборудование отечественно-

го производства АЛТ «Восток», в проекцию правого глаза (апертура 5 мм) в терапевтических дозах — 300 мДж (890 и 630 нм, импульсное излучение) и фотодинамических дозах (ФДД) — 60 и 120 Дж (630 нм непрерывное излучение).

В зависимости от режима ФДТ животные были разделены на 5 групп по 6–7 особей в каждой — контроль (интактные животные) и 4 опытные группы: 1) 300 мДж импульсный режим (контрольная группа — 890 нм, 3 мин); 2) 300 мДж импульсный режим (630 нм 3 мин); 3) 60 Дж ФДД режим (630 нм 15 с); 4) 120 Дж ФДД (630 нм, 30 с).

Животных забивали через 3, 7 и 14 суток после ФДТ. Все опыты на животных проводились в соответствии с рекомендациями ВОЗ по работе с экспериментальными животными, а также с соблюдением необходимых мер предосторожности. Крысам применяли эвтаназию, в соответствии с протоколом, когда их состояние оценивалось как умирание.

**Определение уровня молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови** проводили по методу И. М. Корочкина и соавт. (1984) [4] в ЦНИЛ ТМА (директор, проф. Б. У. Ирискулов). К 0,2 мл биопробы добавляли 0,2 мл 16 % раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и осаждали белки центрифугированием. К 0,3 мл супернатанта добавляли 2,7 мл дистиллированной воды и измеряли УФ-поглощение на спектрофотометре при длине волны 254 нм в кварцевых кюветках с длиной оптического пути 1 см против холостой пробы. В холостой пробе 0,1 мл исходного раствора ТХУ добавляли к 2,9 мл воды. Уровень МСМ выражали в условных единицах. Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и «Biostatistics» для Windows (версия 4.03).

### Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у животных 1-й группы, получавших 300 мДж импульсный режим (890 нм 3 мин), уровень МСМ в сыворотке крови статистически значимо превысил показатели интактных крыс в 1,81 раза к 14 суткам исследования (табл.). В то же время при использовании тех же режимов облучения, но при длине волны 630 нм в течение 3 минут (2-я группа) изучаемый показатель статистически значимо не отличался во все сроки исследования от контрольных значений. Однако следует отметить, что в динамике мы наблюдали его тенденцию к снижению, так как относительно исходных параметров (3-х суток) данный показатель уменьшился. В 3-й группе животных, облученных 60 Дж в ФД режиме (630 нм) в течение 15 с показатели

**Таблица 1.** Содержание МСМ (усл. ед.) в сыворотке крови животных в зависимости от режима ФДТ (n=6–7; M±m)

Группы	Сроки исследования, сутки		
	3	7	14
Интактная	0,091±0,007		
1) 300 мДж импульсный режим (890 нм 3 мин)	0,210±0,012	0,187±0,013	0,165±0,009*
2) 300 мДж импульсный режим (630 нм 3 мин)	0,110±0,008	0,102±0,008	0,083±0,007
3) 60 Дж ФД режим (630 нм 15 с)	0,092±0,007	0,094±0,008	0,116±0,011*
4) 120 Дж ФД режим (630 нм 30 с)	0,122±0,009	0,137±0,010*	0,187±0,012*

Примечание: \* — различия между показателями интактной и опытной групп достоверны, p<0,05.

МСМ в сыворотке крови на 7-е сутки также были в пределах нормативных значений, однако в дальнейшем мы наблюдали их постепенное повышение, статистически достоверно превышающее контрольное в 1,27 раза. Использование более мощного режима облучения (4-я группа) приводила к накоплению МСМ в циркулирующей крови животных, превышая нормативные значения в 1,51 и 2,05 раза, соответственно, в сроки через 7 и 14 дней после облучения.

Следовательно, облучение 300 мДж импульсным режиме (630 нм 3 мин) и 60 Дж ФДД (630 нм 15 с) не приводит к развитию эндогенной интоксикации. Согласно данным литературы, МСМ являются интегральным показателем метаболических нарушений в организме и свидетельствуют о выраженности эндогенной интоксикации [3, 4]. Полученные нами результаты в определенной степени перекликаются с результатами, полученными Р. А. Садыковым и др. (2012), в которых было показано снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) с 6–8 усл.ед. до 1,95 усл.ед. у больных с гнойными ранами после проведения курса ФДТ с метиленовым синим очага поражения через 3 суток, а к 10-м суткам комплексного лечения величина ЛИИ соот-

ветствовала нормативным [6]. По мнению авторов, это было связано с повышением неспецифической резистентности организма больных и уменьшением явлений интоксикации.

### Выводы

1) Применение ФДТ в 300 мДж импульсном режиме (630 нм 3 мин) и 60 Дж ФД режим (630 нм 15 с) не приводит к развитию эндогенной интоксикации, что позволит использовать соответствующий режим в практической офтальмологии. 2) Использование 300 мДж импульсного режима (890 нм 3 мин) и особенно 120 Дж ФД режима (630 нм 30 с) приводит к постепенному накоплению МСМ в циркулирующей крови животных и, следовательно, такая дозировка не может быть использована на органе зрения.

Результаты экспериментальных исследований будут представлены на рассмотрение в Фармкомитет Республики Узбекистан, на предмет клинических исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз. Нами планируется проведение клинических исследований у пациентов с офтальмопатологией, результаты которых будут представлены в последующих наших публикациях.

### Литература

1. Володин П. Л. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в офтальмологии (экспериментально-клиническое исследование) // Дисс. ... д-ра мед. наук. — Обнинск, 2009. — 265 с.
2. Гельфонд М. Л., Арсеньев А. И., Левченко Е. В. и др. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее // Лазерная медицина. — 2012. — Т.16 (2). — С.25–30.
3. Карякина Е. В. Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 3. — С.3–8.
4. Корочкин И. М., Чукаева Ш. И. Определение содержания СМП в крови больных с острым инфарктом миокарда // Лабораторное дело. — 1988. — № 9. — С.15–18.
5. Назыров Ф. Г., Садыков Р. А., Мирзакулов А., Садыков Р. Р. Возможности и перспективы ФДТ опухолей // Медицинский журнал Узбекистана. — 2010. — № 2. — С.55–58.
6. Садыков Р. А., Касымова К. Р., Садыков Р. Р. Технические и научные аспекты фотодинамической терапии. — Ташкент, 2012. — 167 с.
7. Самлин Р. М., Стенько А. А., Жук И. Г., Брагов М. Ю. Основные направления фотодинамической терапии в медицине // Новости хирургии. — 2008. — № 3. — С.155–162.
8. Тахчиди Х. П., Белый Ю. А., Терещенко А. В. и др. Фотодинамическая терапия в офтальмологии (обзор) // Офтальмохирургия. — 2005. — № 1. — С.45–51.

Поступила 26.03.15

### References

1. Volodin PL. [Photodynamic therapy with chlorin photosensitizer in ophthalmology (experimental and clinical study)]. [Dr. Sc. (Med.) thesis]. Obninsk (Russia): *Medical Radiological Research Center of RAMS*; 2009. 265 p. Russian.
2. Gelfond ML, Arseniev AI, Levchenko EV et al. [Photodynamic therapy in complex treatment of malignant tumors: current state and future prospects]. *Laser Med.* 2012;16(2):25–30. Russian.
3. Kariakina EV, Belova SV. [Middle-weight molecules as an integral marker of metabolic disorders (literature review)]. *Clin Lab Diagn.* 2004;3:3–8. Russian.
4. Korochkin IM, Chukaeva Sh.I. [Determination of serum levels of middle molecule peptides in patients with acute myocardial infarction]. *Lab Delo.* 1988;9:15–8. Russian.
5. Nazyrov FG, Sadykov RA, Mirzakulov A, Sadykov RR. [Potential and prospects of photodynamic therapy for tumors]. *Uzb Med J.* 2010;2:55–8. Russian.
6. Sadykov RA, Kasymov KR, Sadykov RR. [Technical and scientific aspects of photodynamic therapy]. Tashkent; 2012. 167 p.
7. Samlin RM, Sten'ko AA, Zhuk IG, Bragov MIu. [Main areas of photodynamic therapy in medicine]. *Nov Khir.* 2008;3:155–162.
8. Takhchidi HP, Belyi IuA, Tereshchenko AV et al. [Photodynamic therapy in ophthalmology (review)]. *Oftalmokh.* 2005; 1:45–51. Russian.

Received 26.03.15