

ОБЗОРЫ

УДК 615.84

ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Т.П. Генинг, Л.В. Полуднякова

Ульяновский государственный университет

В статье представлен обзор публикаций с 1980 года, посвященных проблеме использования лазерного излучения различной интенсивности в клинической и экспериментальной онкологии.

Ключевые слова: лазерное излучение, клиническая онкология, экспериментальная онкология.

Лазер – это аббревиатура, составленная из начальных букв «light amplification by stimulated emission of radiation», что в переводе означает «усиление света с помощью вынужденного излучения». Генерируемое лазерами излучение обладает такими уникальными свойствами, как монохроматичность, высокая когерентность, огромная энергетическая плотность, малая расходимость и возможность фокусировки. При этом главное, что отличает лазеры от других источников света, это то, что они позволяют концентрировать энергию излучения в пространстве, времени и спектре в очень узких интервалах.

Одним из первых физиков, оценивших перспективность медико-биологического использования лазеров, был Н.Г. Басов [1]. В 1982 г. по его инициативе была создана лаборатория лазерной хирургии в ФИАНе, в которой началось изучение спектрально-селективного действия лазерного излучения на кровь. Исследования завершились открытием фотоакцептора – молекулярного кислорода, растворенного в жидкостях биологической системы [26].

В настоящее время лазерные медицинские технологии широко используются в экспериментальной и клинической медицине.

При этом в зависимости от конечной цели применяются лазерные воздействия (ЛВ) различной интенсивности. Высокоинтенсивное ЛВ (8 Дж/см² и более) приводит к изменениям физического состояния тканей, вызывая в них абляцию, коагуляцию и гипертермию [3; 14; 33].

ЛВ средней интенсивности (от 3,0 до 8,0 Дж/см²), при которых лазерное излучение еще возможно, не является деструктивным, но уже не оказывает биостимулирующего эффекта в клетках [7; 8; 17]. В ряде работ по использованию среднеинтенсивных ЛВ показано, что терапевтический эффект все-таки имеет место, но особую актуальность приобретают такие характеристики излучения, как длина волны, длительность импульса и суммарная доза [20; 29]. Низкоинтенсивное лазерное воздействие (0,1–3,0 Дж/см²) успешно применяется почти во всех областях медицины для усиления процессов репарации, микроциркуляции, коррекции нарушений иммунитета [23]. Биологическое действие низкоинтенсивных ЛВ связывают с изменением в клетках концентрации цитозольного кальция, фосфолипидов мембран, а также с образованием активных форм кислорода [4; 24].

Низкоинтенсивное лазерное излучение в онкологии

Экспериментальные исследования

Нередко в литературе, посвященной низкоинтенсивной лазерной терапии различных заболеваний, в списке противопоказаний на первом месте стоит онкология. Такой подход к онкологическим заболеваниям обусловлен тем, что до сих пор остается неясным механизм действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на злокачественные новообразования. Изучением данного вопроса ученые занимаются с конца 70-х годов.

Некоторые ученые [16], исследовавшие эффективность этого воздействия, пришли к выводу, что излучение низкоинтенсивных лазеров не влияет на частоту спонтанно вызванного мутагенеза, а противопоказания к проведению лазерной терапии при наличии у больного предопухолевого процесса являются необоснованными. Было также установлено, что НИЛИ не только не оказывает видимого повреждающего действия на клетки крови и не изменяет их жизнеспособность, но предотвращает или даже уменьшает их повреждение цитостатиками [1].

В экспериментальных исследованиях выявлено [18], что воздействие лазерного излучения на такие злокачественные опухоли, как меланома Гардинг-Насси, аденокарцинома 765, саркома 37 и карцинома Эрлиха, стимулировало их рост. В эксперименте использовались гелий-неоновый лазер (633 нм) и импульсный азотный лазер (340 нм). Зафиксирована даже стимуляция роста при облучении гелий-неоновым лазером доброкачественных опухолей молочных желез у экспериментальных крыс. Серьезные исследования в этой области проводились в Томском ОНЦ. Воздействии НИЛИ мощностью 0,1 Вт/см в дозе 3 Дж/см оказывалось на лимфосаркому Плисса, меланому В-16, асцитную карциному Эрлиха и аденокарциному легких Льюиса. Излучение осуществлялось лазером на парах меди (длина волны 510 и 578 нм) и гелий-неоновым (He-Ne) лазером. Значительная стимуляция роста опухоли и частоты метастазирования обнаружена в группе животных, получавших облучение гелий-неоновым лазером. В первой группе (лазер на парах меди) стимуляции или

торможения роста опухоли не зафиксировано, но отмечено снижение частоты метастазирования и числа метастазов [11]. Торможение живых клеток карциномы Льюиса было получено при ее облучении гелий-неоновым лазером с плотностью потока излучения 40 мВт/см. Эффект был достигнут при проведении продолжительного курса НИЛИ.

Угнетение метастазирования, а в ряде случаев и полное подавление опухолевого роста при воздействии НИЛИ, описано И.Н. Димант и соавт. (1993) [10]. Ими показано, что излучение гелий-неонового лазера с длиной волны 632 нм приводит к некрозу опухоли и разрастанию соединительной ткани с развитием выраженных дистрофических процессов в клеточных элементах опухоли. Одновременно с этим отмечены изменения ферментативной активности в опухоли и окружающих нормальных тканях, нарастание активности щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы в нейтрофилах крови и снижение их активности в новообразовании. Этими же исследователями зафиксировано двукратное удлинение срока жизни животных, оперированных по поводу саркомы мягких тканей с воздействием НИЛИ на нерадикально удаленную опухоль. Отмечено угнетение опухолевого процесса, уменьшение объема опухоли за счет дистрофических и склеротических процессов.

При проведении экспериментальных исследований на крысах с перевиваемой саркомой Уокера и на мышках с раком молочной железы путем воздействия на новообразования полупроводниковым арсенид-галлиевым лазером с длиной волны 890 нм отмечено, что при суммарной дозе 0,46 Дж рост опухоли сокращался на 37,5 %, а продолжительность жизни увеличилась в 1,2 раза. При суммарной дозе 1,5 Дж размеры опухоли не отличались от контрольной группы. Также не было различий в продолжительности жизни.

При облучении культивируемых клеток злокачественных опухолей человека (меланома, опухоли молочной железы и толстой кишки) лазерным излучением (480 и 640 нм) обнаружены как стимуляция роста клеток в

отдельных экспериментах, так и торможение в других [32].

Многолетние исследования по влиянию НИЛИ на злокачественные опухоли, проведенные в Российском онкологическом научном центре РАМН А.В. Ивановым [12], доказали прямое ингибирующее действие НИЛИ на клетки опухоли. Он облучал асцитный вариант эмбриокарциномы в центрифужных пробирках и чашках Петри (лазер с длиной волны 1264 нм, мощностью 8,5 мВт, экспозиция 20 мин). Облученный лазером материал вводил животным внутримышечно и внутрибрюшинно. При первом способе введения выявлено торможение роста опухоли на 80 % от ее средней массы. При внутрибрюшной перевивке получены статистически достоверные данные по увеличению продолжительности жизни животных. Автор делает вывод, что лазерное излучение с длиной волны 1264 нм оказывает прямое ингибирующее действие на рост опухолей. Наиболее эффективное торможение роста опухолей имеет место при многократном курсовом облучении и проявляется в ближайшее время после воздействия НИЛИ. При действии на суспензию опухолевых клеток (асцитный перевивочный материал) наблюдается их дозозависимая гибель. Воздействие на опухоли разных локализаций различается по эффективности, что предполагает разработку индивидуальных режимов воздействия для каждой нозологической формы.

Излучение гелий-неонового лазера с мощностью непрерывного излучения 5–8 мВт удлиняет латентный период развития карциномы Льюиса и меланомы В-16, тормозит рост опухоли и снижает активность метастазирования. В структуре облученных опухолей определялись очаги полной гибели клеток, метастазы имели меньшие размеры, на 25 % увеличивалась колониеобразующая способность клеток костного мозга, продолжительность жизни облученных животных увеличивалась на 5–13 суток [30]. Выраженные изменения в структуре первичной опухоли, вплоть до гибели клеточных элементов опухоли, зафиксированы при лазерном облучении крови. Метастазы у этих животных были значительно меньше сравнительно с контрольной группой [6].

Интересные результаты были получены исследователями, изучавшими сочетанное воздействие НИЛИ и лучевой терапии на злокачественные новообразования. В проводимом эксперименте лазерное облучение фибросаркомы (полупроводниковый лазер, 905 нм, частота повторения импульсов 265 Гц, мощность импульса 50 Вт, экспозиция 210 с) не оказало влияния на рост опухоли, но потенцировало противоопухолевую активность рентгено- и радиотерапии. При экспериментальных исследованиях на мышцах линии С57В1.6 с перевитой карциномой Льюиса под кожу бедра [31] животные подвергались локальному гамма-облучению в дозе 30 грей и инфракрасному (ИК) лазерному облучению (10 кГц, 5,4 мВт/см, экспозиция 10 мин). За 5 мин до гамма-терапии на опухоль воздействовали НИЛИ. Через 3 суток после сочетанного воздействия в сохранившихся участках паренхимы опухоли сосудистая сеть оставалась полнокровной. По данным математического прогнозирования для опухолей изоэффективных объемов, воздействие лазерным излучением до гамма-облучения приводит к фактическому увеличению митотической активности через 3 суток почти на 30 %. Между тем темп роста и абсолютный прирост массы опухоли практически не меняются. Дополнительная репопуляция клеток возникает преимущественно в переходных и ранее потенциально гипоксических зонах и фактически замещает гибнущую часть опухолевых клеток. Повышение митотической активности опухолевых клеток авторы расценивают как благоприятный прогностический признак, свидетельствующий об усилении степени оксигенации опухолевой ткани и, соответственно, о снижении доли наиболее резистентных к гипоксии клеток. Этот фактор может расцениваться как особенно важный для эффективного подавления роста опухолей с медленной пострадиационной реоксигенацией и их разрушения при фракционированном режиме лучевого воздействия [25].

В работе В.В. Мещериковой и соавт. [19] сравнивалась эффективность применения различных режимов лазерного воздействия при лечении лучевых реакций кожи стопы

мышей. Стопу задней конечности мышей подвергали однократному рентгеновскому облучению в дозе 36 грей или фракционированному облучению в дозе 45 грей. В день первого облучения или спустя разные сроки после него на зону облучения воздействовали ЛИ излучением аппаратом РИКТА-01. Воздействие проводили пять раз в неделю в течение двух недель, при этом варьировались частота и длительность лазерного воздействия, а также время начала лечения относительно момента рентгеновского облучения. Тяжесть лучевых реакций оценивали в относительных единицах в течение 30–50 суток после облучения. Воздействие импульсным инфракрасным лазером с длиной волны 0,89 мкм аппарата РИКТА-01 позволило существенно снизить тяжесть лучевых реакций. Например, после однократного облучения в дозе 36 грей максимальная тяжесть реакции достигает 2,1 отн. ед., а длительность проявления – 30 суток. В результате лечения максимальная тяжесть снижается до 0,6 отн. ед., а длительность проявления лучевых реакций составляет 20 суток.

Эффективность применения квантового воздействия повышается, если оно начинается до момента развития лучевых реакций. Лазерное воздействие уменьшает тяжесть лучевых реакций кожи мышей в пропорции, соответствующей двукратному снижению дозы рентгеновского облучения.

Эффект облучения был проверен на рост солидной карциномы Эрлиха. Опухоль прививали под кожу бедра, спустя 8 дней ее подвергали однократному рентгеновскому воздействию в дозе 36 грей, а затем в течение двух недель проводили 10 сеансов лазерного воздействия. Стимуляции роста опухоли при этом не наблюдалось. Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе данные о благоприятном воздействии инфракрасного лазерного излучения при лучевых поражениях кожи.

Результаты экспериментальных исследований приведены не случайно, а для того, чтобы стало ясно, почему нельзя воздействовать лазерным излучением непосредственно на новообразования (первичную опухоль и

метастазы), поскольку последствия могут быть непредсказуемы.

Клинические исследования

Изучение эффективности лазерного излучения (ЛИ) в онкологии было начато в РОНЦ РАМН в начале 80-х гг. Была доказана его высокая эффективность при лечебной эндоскопии у больных предопухолевыми заболеваниями. Как известно, одним изстораживающих моментов в течении хронических воспалительных заболеваний является изменение структуры пораженной ткани, или дисплазия. ЛИ предотвращает прогрессирование и в большом проценте случаев способствует обратному развитию структурных изменений в тканях на фоне хронического воспаления, что с успехом применяется в лечении предраковых заболеваний женской половой сферы, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Исследование ЛИ, проведенное в Онкологическом научном центре РАМН с целью изучения влияния лазерного излучения на показатели клеточного и гуморального иммунитета, показало его высокое потенцирующее действие на стимуляцию реактивности организма у онкологических больных [27]. Там же разработан метод адаптивной фототерапии. Он заключается в лазерном облучении и последующей реинфузии выделенных из крови лимфоцитов. При раке молочной железы в результате такого лечения отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов и естественных киллеров, снижение уровня Ts.

Изучение роли ЛИ в метаболической корреляции тканевой гипоксии у больных со злокачественными новообразованиями до операции и в раннем послеоперационном периоде выявило высокую эффективность этого метода как в профилактике послеоперационных осложнений, так и в улучшении результатов лечения.

Интересны результаты исследования, полученные в ходе лечения генерализованной формы рака молочной железы путем воздействия ЛИ на циркулирующую лимфу. Воздействие ЛИ проводилось в течение 60 мин ежедневно на протяжении 5 дней. Анализ

лимфы на уровень содержания молекул средней массы, молочной кислоты, малонового диальдегида после воздействия ЛИ свидетельствовал о снижении этих показателей в 2–6 раз.

В лаборатории клеточного иммунитета проведено изучение влияния ЛИ на цитотоксическую активность моноклеарных клеток доноров. Доказана их способность высвобождать цитокины ИЛ-1 и ФНО.

В Онкологическом научном центре РАМН также проводилось изучение возможности коррекции тканевой гипоксии ЛИ как самостоятельно, так и в сочетании с комплексом биоантиоксидантов в пред- и раннем послеоперационном периоде. Воздействие ЛИ осуществлялось на симметричные паравerteбральные зоны грудного отдела позвоночника. Облучение проводилось гелий-неоновым лазером с длиной волны 638,2 нм. Плотность мощности излучения – 6–7 мВт/см². Комплекс биоантиоксидантов состоял из токоферола (600 мг в сутки), ретинола (100000 Ед) и аскорбиновой кислоты (2 г/сутки) дробно внутрь. Такая предоперационная терапия позволила добиться снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов, при этом уменьшалась внутриклеточная гипоксия, улучшалось функциональное состояние клеток, органов и систем у 90 % больных раком легкого, 80 % больных раком кардиального отдела желудка и 70 % больных раком пищевода. Изменилась структура осложнений в раннем послеоперационном периоде. Ни в одном случае не наблюдалось тромбоэмболии легочной артерии, снизилась частота гнойно-септических осложнений, пневмоний, трахеобронхитов, тромбозов. Послеоперационная летальность снизилась на 6 % при раке кардиального отдела желудка, на 12 % при раке пищевода [22].

Исследования эффективности ЛИ в онкологии проводятся и в других крупных онкологических учреждениях страны. Положительные результаты ЛИ у онкологических больных получены при лечении послеоперационных осложнений у больных раком пищевода, раком желудка. Отмечены хорошие результаты при лечении гнойно-воспалитель-

ных осложнений у больных раком гортани, глотки и тканей полости рта.

В НИИ онкологии им. П.А. Герцена методики квантовой терапии применяются в пред- и послеоперационном периоде и интраоперационно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при заболеваниях органов дыхания и пищеварительной системы, а также с целью обезболивания, профилактики и лечения различных осложнений комбинированной терапии. Исследователи считают принципиальным тот факт, что по результатам лечения свыше 1000 больных не отмечено ни одного случая обострения основного заболевания и каких-либо побочных реакций [13].

ЛВ после операций по поводу рака голо-совой связки при прямой опорной микроларингоскопии позволяла в 1,5–2 раза ускорить заживление и эпителизацию, в том числе после криодеструкции, сократить пребывание больных в стационаре, уменьшить дозы и сроки антибиотикотерапии, улучшить качество функциональной реабилитации. Клинико-морфологические, иммуноморфологические и гистохимические исследования тканей глотки, проведенные в 1-м ЛМИ им. И.П. Павлова, показали, что ЛИ приводит к повышению местного тканевого иммунитета, нормализации метаболических процессов в эпителии слизистой оболочки глотки, усилению регенерационных процессов.

Стимуляция заживления тканей после лучевых ожогов, регенерация нервных волокон, уменьшение микрофлоры в инфицированных ранах, наступающих под воздействием ЛИ, дает основание к широкому применению низкоинтенсивных лазеров при лечении послеоперационных осложнений.

Репараторные и бактериостатические возможности, стимулируемые ЛИ, дают основание к его применению в послеоперационном периоде для ускорения заживления ран, профилактики келлоидных рубцов (или их лечения).

Отмечено, что при облучении ран значительно ускоряется эпителизация, увеличивается прочность рубца линейных ран на разрыв. При лечении гранулирующих ран зафиксирован выраженный стимулирующий эффект ЛИ на макрофагально-гистиоцитар-

ную систему. Рост грануляций и эпителизация ускоряются в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Келлоидные рубцы при этом не развиваются.

Используемые в практике магнито-инфракрасно-лазерные терапевтические аппараты оснащены источником постоянного магнитного поля (ПМП). Стимулирующий эффект такого сочетания в первую очередь проявляется изменением микрососудов, заключающимся в их расширении и ускоренном новообразовании за счет усиления пролиферативной активности эндотелиальных клеток.

Интересные результаты были получены при лечении больных раком молочной железы IIa – IIIa ст. Воздействие квантовым излучением осуществлялось в до- и послеоперационном периоде с повторением курсов лазерной терапии (длина волны ИК-излучения – 0,89 мкм) в последующие сроки наблюдения. По сравнению с контрольной группой количество послеоперационных осложнений снизилось на 15 %. Пятилетнее наблюдение за больными показало, что выживаемость в группе больных, получавших лазерную терапию, составила 100 % при IIa ст. и 94,4 % – при IIIa ст. В контрольной группе – соответственно 85,7 % и 78,9 %. Безрецидивное течение при заболевании IIa ст. – 91,3 %, при IIIa ст. – 82,4 %. В контрольной группе – соответственно 77,7 % и 60 %.

Эти свойства ЛИ дают возможность применять его в онкологии с профилактической целью при пластических операциях, в частности в области головы и шеи и на молочных железах.

Лазерное излучение средней интенсивности

Лазерные излучения среднеэнергетического диапазона в клинической медицине в настоящее время остаются практически невостребованными ввиду недостаточности знаний о механизмах их действия на ткани. В то же время в клинической практике при лечении хронических дегенеративно-деструктивных процессов во внутренних органах, сосудах и коже возможности изолированного применения высоко- и низкоинтенсивных ла-

зерных излучений в ряде случаев весьма ограничены по причине неадекватности применяемых энергий состоянию тканей. В этих ситуациях деструкция тканей высокоинтенсивным лазерным излучением так же неоправданна, как и упование на биостимулирующий эффект низкоинтенсивного лазерного воздействия. В связи с этим интерес к анализу механизмов и эффектов среднеинтенсивного лазерного излучения с тканями продиктован запросами практической и теоретической медицины [9].

Автором установлено, что среднеинтенсивные импульсные лазерные излучения вызывают зависимые от дозы морфологические изменения в коже лабораторных животных. При суммарной дозе 3 Дж/см² в день 3-кратное среднеинтенсивное лазерное воздействие приводит в коже крыс к усилению процессов пролиферации и гипертрофии клеток дермы и ее производных.

При воздействии импульсным излучением квантовых генераторов на фибробласты и лейкоциты в клетках резко усиливаются процессы фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты на фоне умеренной активации, особенно в фибробластах, генерации активных форм кислорода.

Среднеинтенсивные импульсные лазерные воздействия инициируют в культуре фибробластов человека процессы программированной гибели клеток. При переходе энергии в высокоинтенсивный диапазон лазерное облучение приводит к увеличению количества некротизированных клеток и уменьшению числа фибробластов с морфологическими признаками апоптоза.

Высокоинтенсивное лазерное излучение

В настоящее время общепризнанным является положение, согласно которому основные направления, по которым возможно использование лазеров в онкологии, – это высокоэнергетическое излучение (разрушающий лазер, применяющийся для рассечения тканей, гемостаза, испарения патологических образований), фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика опухолей различных локализаций.

На сегодня применение лазеров не ограничивается «визуальными» локализациями опухолей, при современном развитии методик эндоскопии различных полых органов лазерные технологии получили новое развитие. Широко используются эндоскопические лазерные методики для паллиативного и радикального лечения больных с различными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, верхних и нижних дыхательных путей.

Существующий спектр лазерных установок с высокоэнергетическим лазерным излучением достаточно большой, в первую очередь к ним относятся CO₂-лазер, АИГ-лазер; каждый имеет свои достоинства и недостатки, что и предопределило их место и роль в клинической онкологии.

Анализ зарубежных и отечественных данных [15; 19; 37] о применении CO₂-лазера в эндоскопической хирургии позволяет сформулировать следующие положительные качества метода: высокая точность манипуляции, позволяющая избежать повреждения соседних структур; быстрое и бескровное проведение хирургических вмешательств; минимальная реакция окружающих тканей на лазерное воздействие; отсутствие интенсивной воспалительной реакции в краевой зоне операционной раны, что способствует процессам быстрой и полноценной регенерации, предупреждению грубой рубцовой деформации. И, наконец, абластичность лазерного излучения предупреждает диссеминацию опухолевых клеток, обладающих инвазивным ростом, что особенно важно при лечении рака начальных стадий. Все это позволило этому методу успешно конкурировать с традиционными оперативными вмешательствами, лучевой терапией у тяжелых соматических больных или при минимальных патологических изменениях. Вместе с тем многолетний опыт применения CO₂-лазера в онкологии выявил ряд недостатков, основной из которых заключается в том, что луч CO₂-лазера подводится к патологическому участку только с использованием ригидной эндоскопической аппаратуры, что достаточно редко практикуется в современной медицине и, кроме

того, требует госпитализации пациента и обеспечения наркоза во время манипуляции.

Указанных недостатков лишен АИГ-лазер (Nd: YAG-лазер), что обуславливает наибольший интерес к этому типу квантовых генераторов со стороны практикующих врачей. Обобщая данные литературы, можно констатировать, что АИГ-лазер, помимо возможности доставлять излучение к патологическому очагу по гибкой эндоскопической аппаратуре, обладает и другим серьезным преимуществом – он проникает в подвергаемые оптическому воздействию ткани существенно глубже, чем излучение аргонового и CO₂-лазеров. Излучение АИГ-лазера обладает хорошими гемостатическими свойствами, с момента образования коагуляционной пленки на поверхности облучаемого очага механизм действия сводится к фотокоагуляционному эффекту.

На сегодня считается, что основанием для применения высокоэнергетического лазерного излучения в онкологии являются:

- доброкачественные и ранние первично-множественные злокачественные опухоли верхних и нижних дыхательных путей (гортани, носоглотки, трахеи, бронхов) и желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки);
- новообразования, стенозирующие просвет пищевода или кардиального отдела желудка;
- полная или частичная опухолевая обтурация различных отделов трахеобронхиального дерева с гиповентиляцией, обтурационной пневмонией или ателектазом соответствующих отделов легкого;
- наличие эндобронхиального компонента опухоли у больных перед специальными методами лечения;
- эндобронхиальный рецидив рака после хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Лазерная деструкция (коагуляция) высокоэнергетическим АИГ-лазером осуществляется на установке «Радуга-1» с длиной волны 1,064 мкм и выходной мощностью 160–400 Вт/см² для достижения коагуляции и более 400 Вт/см² при деструкции и испа-

рении опухолевых масс. Возможно использование CO₂-лазера.

Фотохимиотерапия новообразований – новое направление противоопухолевой терапии, при котором воздействие на ткань агента-фотосенсибилизатора инициируется облучением патологического очага световым излучением, поглощаемым этим агентом. Наиболее распространенные методы фотохимиотерапии – фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика (ФД). Основанные на общности механизма действия метода, применяемых фотосенсибилизаторов и лазерных установок методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии являются как самостоятельными видами применения лазерного излучения, так и дополняющими друг друга на этапах лечения онкологических больных. Так, метод ФД злокачественных опухолей основан на двух аспектах:

– различие интенсивности и спектрального состава собственной (эндогенной или ауто-) флуоресценции здоровой и опухолевой ткани при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра;

– избирательное накопление фотосенсибилизатора в ткани новообразования и возможность его обнаружения по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области.

Существуют два метода анализа флуоресценции биологических тканей. Первый заключается в точечных измерениях спектров флуоресценции при освещении малого объекта ткани возбуждающим лазерным излучением при контакте с тканью волоконно-оптического катетера, передающего лазерное излучение и принимающего излучение флуоресценции. Этот метод получил название точечной, или локальной, спектрофотометрии. Второй метод состоит в регистрации панорамных флуоресцентных изображений при облучении больших площадей биологической ткани возбуждающим лазерным излучением и составляет основу флуоресцентного эндоскопического исследования [21]. В настоящее время наибольший клинический материал по ФД в аутофлуоресцентном ре-

жиме накоплен при раке легкого [28; 36]. Предраковая патология и ранние формы рака бронхиального дерева, как правило, имеют незначительные размеры – 1–10 мм по поверхности и 200–300 мкм по толщине, что значительно снижает возможность их обнаружения при обычной бронхоскопии в белом свете; таким образом, до 64 % очагов облигатного предрака и раннего рака остаются незамеченными. В 1992 г. группа ученых из Канады показала, что локальные измерения спектров аутофлуоресценции слизистой оболочки бронхов при возбуждении излучением с длиной волны 442 нм повышают частоту обнаружения раннего центрального рака легкого при бронхоскопии до 86 %. С целью совершенствования данного диагностического метода был разработан флуоресцентный бронхоскоп LIFE System, позволяющий регистрировать флуоресцентное изображение внутренней поверхности (слизистой оболочки) гортани, трахеи и бронхов при возбуждении флуоресценции излучением с длиной волны 442 нм и регистрацией аутофлуоресцентного изображения в диапазоне 480–800 нм [34; 35]. Вероятнее всего, основным фактором, определяющим падение интенсивности аутофлуоресценции раннего рака слизистых оболочек гортани, бронхов является утолщение эпителия в очагах облигатного предрака и раннего рака. На ранней стадии развития рака происходит утолщение респираторного эпителия более чем на 200 мкм, что фактически «тушит» интенсивную флуоресценцию подслизистого слоя, т.е. в зоне злокачественного перерождения слизистая оболочка теряет свою прозрачность, что и реализуется в виде затемнения в аутофлуоресцентном изображении.

1. Алиханов, Б.А. Лазерное излучение, гемосорбция, Т-активин, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты в лечении ревматоидного артрита : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Б.А. Алиханов. – М., 1993. – 26 с.

2. Басов, Н.Г. О квантовой электронике / Н.Г. Басов. – М. : Наука, 1987. – 72 с.

3. *Безчинская, М.Я.* Применение лазеров в медицине / М.Я. Безчинская, М.Л. Александров // Вестн. отоларингологии. – 1985. – №5. – С. 65–70.
4. *Брилль, Г.Е.* Гуанилатциклаза и NO-синтаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Брилль, А.Г. Брилль // Лазерная медицина. – 1999. – Т. 1, №2. – С. 39–42.
5. *Гамалея, Н.Ф.* Механизмы лазерной биостимуляции – факты и гипотезы / Н.Ф. Гамалея, Е.Д. Шишко, Ю.М. Яниш // Изв. АН СССР. – 1986. – Т. 50, №5. – С. 1029–1034.
6. *Гамалея, Н.Ф.* Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии / Н.Ф. Гамалея и др. // Экспериментальная онкология. – 1988. – Т. 10. – №2. – С. 60–63.
7. *Генкин, В.М.* Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на состояние белков крови / В.М. Генкин и др. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – Т. 108. – №2. – С. 88–89.
8. *Герцен, А.В.* Изучение влияния низкоинтенсивного ИК-лазерного излучения в эксперименте. / А.В. Герцен, Г.В. Леонтьева // Новое в лазерной хирургии и медицине : материалы международной конф. – М., 1991. – С. 31–32.
9. *Горбатова, Н.Е.* Первый опыт совместно-воздействия излучениями импульсно-периодических АИГ-неодимовых и АИГ-эрбиевых лазеров на ткани лабораторных животных / Н.Е. Горбатова, Ю.Л. Лившиц // Лазеры и медицина : материалы международной конф. – М., 1989. – С. 103–104.
10. *Двалишвили, М.Ю.* Механизмы действия лазерного излучения средней интенсивности на ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Двалишвили. – СПб., 2006. – 21 с.
11. *Димант, И.Н.* Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на опухолевый рост и репаративные процессы при оперативном удалении опухоли / И.Н. Димант, Л.Б. Платонова, Г.М. Локтионов // Физ. медицина. – М., 1993. – №1–2. – С. 73.
12. *Захаров, С.Д.* Структурные перестройки в водной фазе клеточных суспензий и белковых растворов при светокислородном эффекте / С.Д. Захаров и др. // Квантовая электроника. – 2003. – Т. 33, №3. – С. 149–162.
13. *Зырянов, Б.Н.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии / Б.Н. Зырянов, Б.А. Евтушенко, З.Д. Кицманюк. – Томск : STT, 1988. – 336 с.
14. *Иванов, А.В.* Физические основы лазерных методов в онкологии : дис. ... д-ра физ.-мат. наук / А.В. Иванов. – М., 2003. – 359 с.
15. *Кабисов, Р.К.* Низкоинтенсивное лазерное излучение в онкологии : методические рекомендации / Р.К. Кабисов, В.В. Соколов, В.Д. Мененков. – М., 1996. – 21 с.
16. *Кару, Т.Й.* Цитохром-с-оксидаза как первичный фотоакцептор при лазерном воздействии света видимого и ближнего ИК-диапазона на культуру клеток / Т.Й. Кару, Н.И. Афанасьева // Докл. АН. – 1995. – Вып. 342. – С. 683–695.
17. *Кузьмичев, В.Е.* Биологические эффекты низкоэнергетического лазерного излучения и нелинейное возбуждение биомолекул / В.Е. Кузьмичев, М.А. Каплан, Г.В. Чернова // Физ. медицина. – 1996. – Т. 5, №1–2. – С. 65–69.
18. *Матчин, Е.Н.* Опыт применения хирургического лазера «Ланцет» в работе ожогового отделения / Е.Н. Матчин, В.Д. Потапов // Новые направления лазерной медицины : материалы международной конф. – М., 1996. – С. 70–72.
19. *Мещерикова, В.В.* Снижение тяжести острых лучевых реакций кожи мышей с помощью аппарата МИЛТА-01 / В.В. Мещерикова и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т. 45, №5. – С. 27–34.
20. *Плетнев, С.Д.* Применение ММ ЭМИ при лечении онкологических больных / С.Д. Плетнев // Миллиметровые волны в медицине – М., 1991. – С. 76–81.
21. *Привалов, В.Е.* Сравнительные характеристики газоразрядных и полупроводниковых лазеров, используемых в медицине / В.Е. Привалов // Лазеры в медицине – 99 : материалы III международного семинара. – СПб., 1999. – С. 33–35.
22. *Рябова, А.В.* Разработка системы флуоресцентной визуализации клеточных культур / А.В. Рябова и др. // Материалы 5-й Всероссийской науч.-практической конф. «Отчетственные противоопухолевые препараты», Москва, 21–24 марта 2006 г. – Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, №1. – С. 36.
23. *Свиридова, С.П.* Роль НИЛИ в метаболической корреляции тканевой гипоксии у онкологических больных до операции и в раннем послеоперационном периоде / С.П. Свиридова, Э.Г. Горожанская, М.Н. Шишкин // Материалы Всесоюзного симп. – Ч. 2. – Обнинск, 1991. – С. 111–114.
24. *Скобелин, О.К.* Применение лазера в хирургии / О.К. Скобелин, Е.И. Брехов, В.И. Ерипанов // Хирургия. – 1983. – №3. – С. 15–18.
25. *Смолянинова, Н.К.* Облучение He-Ne-лазером усиливает бласт-трансформацию, вызванную фитогемагглютинином / Н.К. Смолянинова, Т.Й. Кару, А.В. Зеленин // Докл. АН СССР. – 1990 – Т. 315, №5. – С. 1256–1259.
26. *Трапезников, Н.Н.* Потенцирующее действие лазерного излучения на показатели клеточного и гуморального иммунитета / Н.Н. Трапезников, В.И. Купин, З.Г. Кадагидзе // Вопр. онкологии. – 1985. – №1. – С. 460–465.
27. *Соколов, В.В.* Флуоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого / В.В. Соколов и др. // Пульмонология. – 2005. – №1. – С. 107–116.
28. *Шахматова, М.П.* Возможности применения CO₂-лазера в гинекологии / М.П. Шахматова // Акушерство и гинекология. – 1989. – №4. – С. 43–45.

29. Эндоскопическая диагностика и лазерная деструкция рака гортани / Б.К. Поддубный и др. // Современная онкология. – 2005. – №3. – С. 122–125.
30. Эндоскопическая хирургия опухолевых и послеоперационных стенозов у больных раком пищевода и желудка / Ю.П. Кувшинов и др. // Мед. консилиум. – 2000. – Т. 2, №3. – Режим доступа : <http://www.consilium-medicum.com/article/8348>.
31. Южаков, В.В. Функциональная морфология опухолей при действии лазерного и ионизирующего излучения. Перспективы применения низкоинтенсивных лазеров в комплексной противоопухолевой терапии / В.В. Южаков, М.А. Каплан, И.М. Кветной // Физ. медицина. – 1993. – Т. 3, №1–2. – С. 5–13.
32. Dasdia, T.A. study to evaluate whether low watt laser irradiation can effect colony formation of human tumor cells in vitro / T. Dasdia, E. Melloni // Laser surg. med. – 1988. – Vol. 8, №8. – P. 177.
33. Jurin, M. Biomedical effects of low energy As Ca laser irradiation /M. Jurin // M. Lasers and Med. – 1989. – Vol. 12, №12. – P. 48–52.
34. Kennedy, T.C. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer / T.C. Kennedy, S. Lam, F.R. Hirsch // Oncologist. – 2001. – Vol. 6, №3. – P. 257–262.
35. Lam, S. Endoscopic Localization of Preneoplastic Lung Lesions / S. Lam // Clinical and biological basis of lung cancer prevention. – Basel : Birkhauser Verlag. – 1998. Vol. 2, №7. – P. 231–237.
36. Stockert, J.C. Inaccurate chemical structures of dyes and fluorochromes found in the literature can be problematic for teaching and research / J.C. Stockert, M.I. Abasolo // Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission. – 2011. – Vol. 86, №1. – P. 52–60.
37. Strong, M.S. Laser Excision of Carcinoma of the Larynx / M.S. Strong // The Laryngoscope. – Vol. 85. – P. 1286–1289.

LASER RADIATION IN THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

T.P. Gening, L.V. Poludnyakova

Ulyanovsk State University

The overview of publications since 1980 on the problem of using laser radiation of various intensities of clinical and experimental oncology is submitted.

Keywords: laser radiation, clinical oncology, experimental oncology.