

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ФОТОФИЗИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С $\lambda \approx 1270$ НМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ С ПЕРЕВИТОЙ КАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС

Ю.В. Алексеев¹, О.В. Миславский^{1,2}, А.В. Иванов^{1,3}

¹ Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина
ФМБА России, Москва

² Государственный научный центр "Институт иммунологии" ФМБА России,
Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

EFFECTS OF LOCAL PHOTOPHYSICAL EXPOSURE TO LASER RADIATION WITH $\lambda \approx 1270$ NM IN COMBINATION WITH HYPERTHERMIA AT THE SURVIVAL OF MICE WITH TRANSPLANTATED LEWIS LUNG CARCINOMA

Yu.V. Alekseev¹, O.V. Mislavskiy^{1,2}, A.V. Ivanov^{1,3}

¹ O.K. Skobelkin Scientific and Practical Center of Laser Medicine, Moscow, Russia

² National Research Institute of Immunology, Moscow, Russia

³ N.N. Blokhin National Medical Oncology Research Center, Moscow, Russia

Реферат

Цель: Изучение влияния локального фотофизического воздействия лазерного излучения с $\lambda \approx 1270$ нм в сочетании с гипертермией на выживаемость мышей с перевитой карциномой легкого Льюис.

Материал и методы: 35 мышей-самок C57Bl/Т6 весом 20–22 г с перевитой подкожно паравerteбрально карциномой легкого Льюис. Для облучения использовали изготовленный по нашему техническому заданию экспериментальный образец лазерного аппарата с $\lambda \approx 1270$ нм и регулируемой мощностью излучения в непрерывном режиме генерации от 0 до 3 Вт (ООО "Новые хирургические технологии", Москва). Животные были разбиты на 3 группы: № 1 – контрольная, 10 особей; № 2 – опытная с облучением опухолей с экспозиционной дозой 500 Дж/см² при выходной мощности нетепловой интенсивности 300 мВт (150–200 мВт/см²), 15 особей; № 3 – опытная с облучением опухолей с такой же экспозиционной дозой 500 Дж/см², но при выходной мощности 0,85 Вт (700–900 мВт/см²), достаточной для появления термических эффектов, 10 особей. Измерение температуры опухолевого узла проводилось методом радиотермометрии (экспериментальная модификация установки РТМ-01-РЭС, Россия).

Результаты: После проведения облучения опухолей у 20 % животных опытной группы № 3 в двухнедельном интервале наблюдалась существенная регрессия первичного узла опухоли (опухоль становилась неизмеримой). При наблюдении на протяжении 10 месяцев роста опухолей не наблюдалось, что свидетельствовало об их полном излечении. В опытной группе № 2 продолжительность жизни половины животных была на 20 % больше, чем в контроле. Все мыши контрольной группы погибли в течении 2 месяцев от начала эксперимента.

Заключение: В оптимизации нуждаются следующие параметры: плотность мощности, экспозиционная доза, а также количество и кратность процедур для достижения более выраженного эффекта. Необходимо продолжение экспериментов с изучением влияния облучения на процессы метастазирования и реакции иммунной системы.

Ключевые слова: инфракрасное лазерное излучение, светокислородный эффект, фотофизический эффект, светокислородная терапия, синглетный кислород, карцинома легких Льюиса, крысы

Abstract

Purpose: To study the local photophysical effect of laser light with $\lambda \approx 1270$ nm in combination with hyperthermia at the survival of mice with transplanted Lewis lung carcinoma.

Material and methods: 35 female mice C57Bl/ТЧ, weighing 20–22 g with Lewis lung carcinoma inoculated subcutaneously and paravertebrally. For irradiation, an experimental laser device with $\lambda \approx 1270$ nm and tuned radiation power in continuous mode from 0 to 3 W was used. This laser device was manufactured by New Surgical Technologies, Ltd (Moscow, Russia), following the authors' technical specifications. Experimental animals were divided into three groups: Group 1 – controls ($n=10$); Group 2 – experimental group ($n=15$), tumor irradiation, exposure dose 500 J/cm^2 , output power of non-thermal intensity 300 mW ($150\text{--}200 \text{ mW/cm}^2$; Group 3 – experimental group ($n=10$), tumor irradiation, the same exposure dose 500 J/cm^2 , but output power 0,85 W ($700\text{--}900 \text{ mW/cm}^2$), sufficient for having thermal effects. Tumor temperature was measured with radiothermometry technique (experimental modification of apparatus RTM-01-RES, Russia).

Results: After tumor irradiation, 20 % of animals from experimental Group 3 had a significant regression of the primary tumor node in two-week interval: researches could not even measure the treated tumor size. Follow-up observation lasted for 10 months, no tumor growth was registered which indicates complete tumor resorption. In experimental Group 2, half of the animals lived longer by 20 % than the controls. All mice from the control group died within 2 months since the experiment onset.

Conclusion: The following parameters require optimization: power density, exposure dose and number and frequency of sessions to achieve a more pronounced effect. Experimental trials are required to assess the effect of radiation at metastasizing processes and immune system reactions.

Key words: infrared laser radiation, light-oxygen effect, photophysical effect, light-oxygen therapy, singlet oxygen, Lewis lung carcinoma, rats

E-mail: ural377@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-107-3-65-74>

Введение

Советскими учеными еще в 1980-х гг. было высказано предположение о том, что генерация синглетного кислорода возможна в биологических объектах без фотосенсибилизаторов с применением лазерного излучения в спектре поглощения эндогенного кислорода – светокислородный эффект (СКЭ), и этот эффект может быть применен в клинической практике. В то же время появились первые экспериментальные подтверждения этой гипотезы, приоритет которых также принадлежит отечественным ученым. С тех пор опубликовано много работ как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных выяснению механизмов воздействия, образующегося при этом синглетного кислорода с различными биообъектами, что отражено в статье С.Д. Захарова и А.В. Иванова (1999 г.) [1]. Несмотря на большое количество

проведенных исследований в этом направлении, эти механизмы до сих пор до конца не выяснены. Результаты исследований однозначно подтверждают, что воздействие этих длин волн реализуется через образование активных форм кислорода (АФК), в том числе его синглетной формы. Однако вызываемая затем реакция на уровне изменения метаболизма клеток носит многофакторный характер. Экспериментальные данные трактуются разными авторами неоднозначно и зачастую противоречивы.

Особую актуальность эти исследования приобретают в последнее время, так как лазеры с излучением в этих длинах волн находят свое успешное применение в клинической практике при лечении целого ряда заболеваний, и показания к их использованию постоянно расширяются [2–5]. Причем установлено,

что наиболее эффективным является излучение в полосе длины волн 1264–1270 нм [6].

Исследования проводились на микроорганизмах, культурах нормальных и раковых клеток, перевиваемых злокачественных опухолях, в том числе при спонтанных опухолях у животных и человека (единичные сообщения). В них показан эффект цитотоксического действия на раковые клетки при определенных параметрах излучения. Однако при меньших плотностях мощности и экспозиционных дозах выявлены стимулирующие эффекты: рост некоторых микроорганизмов, пролиферация клеток и т.д.

Таким образом установлено, что СКЭ имеет при различных параметрах облучения стимулирующий, цитостатический, цитотоксический обратимый и цитотоксический необратимый эффекты, приводящие к апоптозу, что может быть широко использовано в клинической практике. Это направление было названо светокислородной терапией (СКТ).

Как было сказано выше, гипотез о способах реализации механизмов СКЭ выдвигалось много. Они варьировали от возможности прямого фотоиндуцированного образования синглетного кислорода из эндогенного кислорода с реализацией его действия в биообъектах, до поглощения цитохромоксидазами в митохондриях клеток или поглощения до сих пор не определенными фотохромами, опять же с образованием АФК, то есть опосредованного действия. Установлено, что излучение в спектре поглощения кислорода влияет на развитие оксидативного стресса в клетках через активацию митохондриального компонента. Некоторые авторы обращают внимание на то, что в ближнем инфракрасном диапазоне, особенно в полосе 1264–1270 нм имеется частичное поглощение волн этих длин водой и возможен фотохимический эффект. Другие авторы проводили исследования, его исключая, и тоже получили положительные результаты. Эффекты получены как при непрерывном, так и при импульсном режиме излучения, поэтому предполагают и так называемый “светогидравлический механизм”, то есть ударную волну, определяющуюся поглощенной из луча энергией. Однако многие сходятся в том, что может иметь место сочетанное воздействие. Если считать, что реализация СКЭ через воздействие на митохондрии и генерацию АФК в них доказано, в том числе описано повреждение ими митохондриальной ДНК при малых дозах облучения [7],

то остается открытым вопрос о механизмах биологического воздействия СКЭ на прокариотические клетки и эритроциты, где митохондрии отсутствуют. И если понятно, что фотодинамический эффект (ФДЭ) реализуется в клеточной стенке и некоторых органеллах за счет накопления в них фотосенсибилизатора, то при СКЭ, где излучение равномерно проходит через все структуры, остается ряд невыясненных вопросов. Во всяком случае, одним фототермическим эффектом это вряд ли можно объяснить.

Проведенные ранее исследования подтвердили некоторую общность и различия СКЭ и ФДЭ, а именно: при определенных параметрах облучения биообъектов с длинами волн в диапазоне 1264–1270 нм (СКЭ) установлено наличие подавления репликации вирионов одного из бактериофагов более чем в 1000 раз, подавление жизнедеятельности и биопленкообразование патогенных микроорганизмов, повреждение и гибель раковых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* у экспериментальных животных, что имеет место и при ФДЭ.

С помощью электронной микроскопии установлено дозозависимое специфическое воздействие на клетки белой крови и эритроциты, также имеющие некоторое сходство с таковым при ФДЭ [8–12].

В большинстве случаев для достижения биологических эффектов при СКЭ требовались большие плотности мощности и экспозиционные дозы, чем применяемые при ФДЭ, что не удивительно, учитывая значительно меньшую генерацию синглетного кислорода при СКЭ, наблюдаемую в кислородосодержащих средах *in vitro*.

Особый интерес представляет установленный факт изменения конформационной структуры некоторых белковых молекул и их антигенных свойств [13]. Это воздействие на различные белки давно установлено и подтверждено многочисленными экспериментами при ФДЭ, причем в ряде случаев определены мишени этого воздействия. Однако при СКЭ наблюдаемое воздействие основано на косвенных данных и нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

В то же время этот факт может прояснить некоторые аспекты СКЭ, а именно: дозозависимый эффект как в эксперименте, так и в клинической практике, который предположительно может осуществляться через влияние на простетическую составляющую ряда внутрикле-

точных ферментов, определяя их активность (от стимуляции до подавления их активности), воздействие на белково-липидную оболочку клеток, в том числе на их рецепторный аппарат. Учитывая избирательное воздействие как СКЭ, так и ФДЭ на раковые клетки, нельзя исключить и изменение антигенных свойств их составляющих, делая их более «узнаваемыми» для иммунной системы.

Начиная с 2010 г. и по настоящее время, количество работ о возможности применения прямого оптического возбуждения $^1\text{O}_2$ при 1264–1270 нм для биомедицинских целей, в том числе для лечения онкологических заболеваний, продолжает увеличиваться. Более подробно физические механизмы перевода $^3\text{O}_2$ в $^1\text{O}_2$ и влияния $^1\text{O}_2$ на различные биообъекты, в том числе на раковые клетки, описаны в обзоре Alfonso Blázquez-Castroa в 2017 г. [14].

В 2010 г. для лечения злокачественных новообразований кожи у людей А.С. Юсуповым с соавторами был успешно применен лазерный источник излучения с рамановским смещением и длиной волны 1262 нм, мощностью до 5,5 Вт, что и было отражено в их последующих публикациях [15–17]. Так же был использован и лазер с длиной волны 1264 нм при лечении базальноклеточного рака кожи у 23 пациентов. У всех пациентов была отмечена клиническая ремиссия. В период наблюдения в течение трех лет ими у пациентов рецидивов не отмечалось. Ими же описано успешное лечение случая плоскоклеточного рака кожи. К сожалению, авторами в их работах не приведены значения плотности мощности облучения и данные об измерении температуры подлежащих облучению тканей в процессе процедур. Поэтому следует отметить, что фототермические эффекты при этом не могут быть исключены, хотя, в любом случае, по-видимому, возможен синергетический эффект.

Продолжая исследования в этом направлении, ряд зарубежных авторов показал, что облучение опухолевых клеток человека и крыс с $\lambda=1270$ нм вызывает их гибель. Микроскопическая картина клеток морфологически соответствовала некрозу после потери целостности плазматических мембран и последующего осмотического шока. Дополнительные эксперименты указывали на участие $^1\text{O}_2$ в качестве цитотоксического агента: повышение цитотоксичности в зависимости от увеличения парциального давления кислорода и уменьшение ци-

тотоксичности в атмосфере замещения кислорода азотом, а также снижение токсичности в присутствии гасителей $^1\text{O}_2$ (бычий сывороточный альбумин и NaN_3). Кроме того, при проведении экспериментов авторы исключили возможное повышение температуры при облучении, которое могло бы быть повреждающим агентом [18–21]. Авторы подчеркнули, что, по их мнению, образование синглетного кислорода вызвано прямой фотоактивацией молекулярного кислорода.

В экспериментах на перевиваемых карциномах Эрлиха у мышей после двукратного облучения на длинах волн 1272 нм и 1064 нм (спектр поглощения эндогенного кислорода) в импульсном режиме рядом авторов наблюдалось существенное, более чем в 3 раза, замедление роста опухолей, вплоть до полной их элиминации. Облучения проводились с перерывами для исключения гипертермии в течение 10 минут, так что средняя температура тканей не поднималась выше $40,5^\circ\text{C}$. Авторы предполагают, что помимо фотохимического возможен и светогидравлический механизм воздействия на ткани с образованием акустической волны [22].

Также представляет интерес эксперимент, проведенный на перевитой мышам меланомы, где опухоли облучали квазинепрерывным лазером с длиной волны 1268 нм. Для исключения гипертермии измерялась температура облученных тканей, которая не превышала 41°C . В результате эксперимента отмечалось подавление роста опухоли. Результаты сравнивались с облучением длиной волны 1318,7 нм (вне спектра поглощения кислорода), где таких эффектов не наблюдалось. По мнению авторов, это указывает на то, что только опухолевые клетки реагируют на облучение данного типа, свидетельствуя о селективности воздействия. Авторы предполагают, что в опухолевых клетках существуют факторы, препятствующие образованию как супероксидных радикалов, так и синглетного кислорода, определяющих реактивность иммунной системы. Увеличение концентрации синглетного кислорода в опухолях, по их мнению, приводит к активации макрофагов, а именно инициирует их переход из фенотипа M2 в фенотип M1, который сейчас рассматривается как один из факторов борьбы с раковыми клетками [23].

Имеются сообщения об успешном применении излучения с длиной волны ≈ 1265 нм при лечении спонтанных злокачественных ново-

образований у животных, где такие лазеры использовались в ветеринарной практике [24, 25]. Процедуры проходили с наблюдающейся гипертермией, однако можно думать о сочетании воздействии, так как полученные эффекты одним явлением гипертермии в процессе процедур объяснить нельзя. Например, ранее при лечении гипертермией рака, ткани нагревались до температуры 45°C , чтобы повредить раковые клетки, не причиняя вреда нормальным. В настоящее время онкологическая гипертермия практически вышла из сферы научных интересов из-за низкой эффективности, не добившись клинического применения. Ее дальнейшее использование связано с созданием таргетных ферромагнитных препаратов.

Это говорит о том, что использование лазерного излучения с данными параметрами, по-видимому, обуславливает как светокислородный эффект, так и эффект гипертермии. Их сочетание можно применить в ветеринарии как самостоятельную методику, особенно с имеющимися противопоказаниями к другим методам лечения. Однако авторы, естественно, обосновывают необходимость дальнейших исследований в этой области, в том числе в сочетании с другими методами терапии.

Следует отметить, что при фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей, как правило, тоже наблюдается некоторая гипертермия, что может оказывать влияние на эффективность ее применения [26].

Исходя из вышеизложенного, нашей целью являлось проведение пилотных исследований, необходимых для подбора эффективных параметров СКТ в онкологии.

В задачи исследования входило определение основных параметров СКТ, нуждающихся в оптимизации для обеспечения ее наибольшей эффективности, а именно плотности мощности и экспозиционной дозы в зависимости от градиента температуры облучаемых объектов, так как имеющиеся в доступной литературе данные свидетельствуют об усилении биологических эффектов СКЭ при наличии некоторой гипертермии. Это должно стать отправной точкой для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Материал и методы

В экспериментах использованы 35 мышей-самок C57Bl/T6 весом 20–22 г с перевитой

подкожно паравертебрально карциномой легкого Льюиса. Для облучения использовали изготовленный по нашему техническому заданию экспериментальный образец лазерного аппарата с длиной волны излучения ≈ 1270 нм и регулируемой мощностью излучения в непрерывном режиме генерации от 0 до 3 Вт с волоконно-оптическим выходом излучения (производство ООО “Новые хирургические технологии”, Москва).

Фотография лазерного аппарата представлена на рис. 1.

Животные были разбиты на 3 группы: № 1 – контрольная, 10 особей; № 2 – опытная с облучением опухолей с экспозиционной дозой 500 Дж/см^2 при выходной мощности нетепловой интенсивности 300 мВт и плотностью мощности $150\text{--}200 \text{ мВт/см}^2$, 15 особей; № 3 – опытная с облучением опухолей с такой же экспозиционной дозой 500 Дж/см^2 , но при выходной мощности $0,85 \text{ Вт}$ и плотностью мощности $700\text{--}900 \text{ мВт/см}^2$, достаточной для появления термических эффектов, 10 особей. Через 12 суток после перевивки, когда средний размер опухолей составлял около 200 мм^3 , проводили эпиляцию волосяного покрова с поверхности кожи над опухолевым узлом. Животных иммобилизовывали и однократно воздействовали лазерным излучением с вышеуказанными параметрами. В процессе эксперимента проводили периодический контроль выходной мощности и измерение температуры опухолевого узла методом радиотермометрии (измерения выполняли на экспериментальной модификации установки РТМ-01-РЭС, Россия).

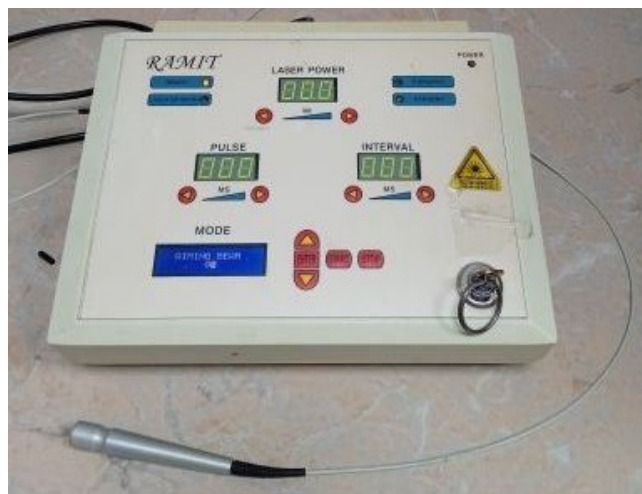


Рис. 1. Лазерный аппарат “Рамит”

Проведение эксперимента осуществлялось на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Результаты

Температура опухолей до облучения во всех группах колебалась в интервале 37–38°C. На рис. 2 представлен типичный график кинетики температурной релаксации опухолевой ткани после прекращения действия лазерного излучения. В процессе облучения 10 мин с мощностью 0,85 Вт (опытная группа № 3) интегральная температура первичного узла опухоли достигала 43,5–45°C (температура характерная для проведения комбинированного гипертермического лечения) и затем после прекращения воздействия экспоненциально спадала до базового значения в 37–38°C в течение 5–6 минут.

Как показано на графике, на экспоненциальный тренд накладываются модальные и шумовые компоненты, обусловленные, в первую очередь, хорошо известным фактом нестационарности кровотока в опухолевой ткани. В опытной группе № 2 повышение температуры опухоли в результате облучения не превышало 40°C (интервал 38–40°C). В процессе проведения облучения в обеих опытных группах было отмечено появление темных пятен на облучаемой поверхности, а в ряде случаев и полное потемнение с синим оттенком опухоли, особенно четко проявившееся в группе № 3.

При изучении кинетики роста опухолей в опытных группах наблюдалась тенденция к замедлению темпа роста опухоли на двухнедельном интервале после воздействия лазерным излучением. Более того, у 20 % животных опытной группы № 3 на этом интервале времени наблюдали существенную регрессию первичного узла опухоли (опухоль становилась неизмеримой). При дальнейшем наблюдении на протяжении 10 месяцев роста опухоли у этих животных не наблюдалось, что свидетельствует об их полном излечении. Все мыши контрольной группы, задействованные в эксперименте, погибли в течение двух месяцев от начала эксперимента.

На графике выживаемости (рис. 3) видно, что животные в опытной группе № 2 как бы разделились на две микропопуляции: половина мышей в этой группе погибла быстрее, чем в контроле (вероятно, вследствие комбинации

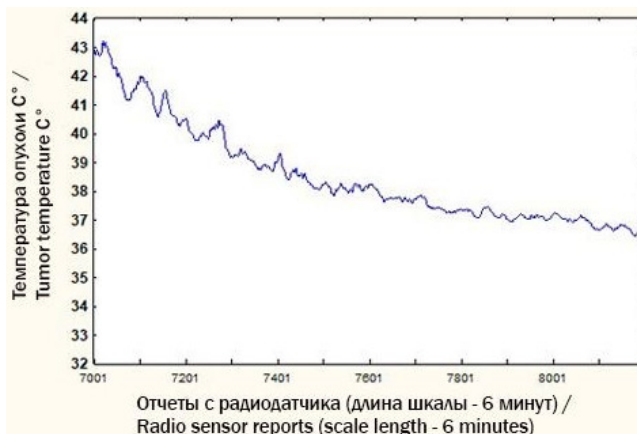


Рис. 2. Кинетика охлаждения ткани опухоли у мышей C57BL после прекращения действия лазерного излучения

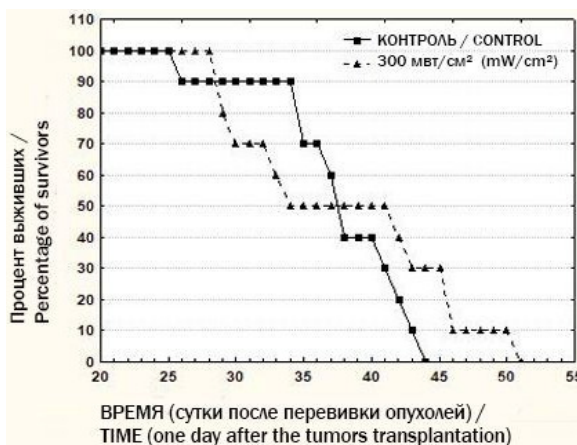


Рис. 3. Выживаемость мышей C57Bl/6 после облучения в контроле и в группе № 2

стресс-факторов и токсических эффектов лазерного воздействия, продуктов некроза опухоли и т.п.), тогда как продолжительность жизни другой половины животных этой опытной группы была на 20 % больше, чем в контроле. Последнее несомненно связано с ингибированием опухолевого процесса в первые две недели после облучения.

Обсуждение

Полученные в проведенных исследованиях результаты доказывают возможность беспрепаратной фототерапии опухолей на основе светокислородного эффекта, подобной фотодинамической терапии. Наиболее значимый те-

рапевтический эффект наблюдается при режимах облучения, сочетающих фотофизический механизм повреждения тканей за счет СКЭ с гипертермией – нагревом тканей до 44–45°C.

Как было сказано выше, гипотез о способах реализации механизмов СКЭ выдвигалось много. Они варьировали от возможности прямого фотоиндуцированного образования синглетного кислорода из эндогенного кислорода с реализацией его действия в биообъектах, до поглощения волн этих длин цитохромоксидазами в митохондриях клеток или поглощения до сих пор не определенными фотохромами, опять же с образованием АФК, то есть опосредованного действия. Однозначно установлено, что излучение в спектре поглощения кислорода влияет на развитие оксидативного стресса в клетках через активацию митохондриального компонента. Учитывая, что в ближнем инфракрасном диапазоне, особенно в полосе 1264–1270 нм имеется частичное поглощение этих длин волн водой, возможен и фототермический эффект.

Наши эксперименты на перевиваемых карциномах Льюис однозначно подтвердили возможность успешного применения лазерного излучения в спектре поглощения эндогенного кислорода для лечения онкологических заболеваний, даже без гипертермии, и показали, что наибольший эффект достигается с ее наличием. Это происходит при одинаковых экспозиционных дозах и определяется, в том числе, плотностью мощности.

Проведенные нами эксперименты по сути являются пилотными, так как облучение опухолей проводилось однократно и прослеживалась только выживаемость мышей. По нашему мнению, они являются лишь отправной точкой для более углубленных исследований на современном техническом уровне.

Исходя из полученных нами данных, следует, что для оптимизации СКТ необходимо также исследование процессов метастазирования на разных сроках воздействия на опухоли, реакций иммунной системы и т.д. Особый интерес представляет сочетанное применение СКТ с другими способами лечения онкологических заболеваний.

Полученный нами эффект может быть объяснен не только цитотоксическим воздействием, но и изменением конформационной структуры некоторых белковых молекул и их антигенных свойств под воздействием лазерного излучения.

Продолжение подобных экспериментов может прояснить некоторые аспекты СКЭ, а именно – дозозависимый эффект как в эксперименте, так и в клинической практике, который предположительно может осуществляться через влияние на простетическую составляющую ряда внутриклеточных ферментов, определяя их активность (от стимуляции до подавления их активности), воздействие на белково-липидную оболочку клеток, в том числе на их рецепторный аппарат. Учитывая избирательное воздействие СКЭ (так же, как и ФДЭ) на раковые клетки, нельзя исключить и изменение антигенных свойств их составляющих, делая их более “узнаваемыми” для иммунной системы.

Вышеизложенное имеет большое значение для оптимизации применения СКЭ в клинической практике. Дальнейшие исследования в этом направлении должны, по нашему мнению, привести к подбору наиболее эффективных параметров излучения в данном диапазоне длин волн, а также прояснить вопрос о сочетании применения СКТ с другими методами лечения ряда заболеваний.

Выводы

1. Полученные в проведенных исследованиях результаты доказывают возможность проведения беспрепаратной фототерапии опухолей на основе светокислородного эффекта, подобной фотодинамической терапии. Наиболее значимый терапевтический эффект наблюдается при режимах облучения, сочетающих фотофизический механизм повреждения тканей за счет СКЭ с гипертермией (нагревом тканей до 44–45°C). Причины усиления терапевтического эффекта при этом нуждаются в дальнейшем изучении.
2. Одними из основных параметров СКТ, нуждающихся в оптимизации, являются плотность мощности и экспозиционная доза. Однако, для обеспечения наибольшего эффекта в оптимизации нуждаются также количество и кратность процедур, необходимых для достижения более выраженного эффекта. Для этого необходимо продолжение экспериментов с изучением влияния облучения на процессы метастазирования и реакции иммунной системы.
3. Механизмы светокислородного эффекта и, естественно, основанной на нем светокислородной терапии, нуждаются в дальнейшем

детальном изучении на молекулярном и клеточном уровнях с применением современных технологий. Большое значение имеет изучение влияния СКЭ на различные звенья иммунитета, рецепторный аппарат клеток, биологически активные вещества и ферментные системы. Дальнейшая расшифровка этих механизмов позволит находить более широкое применение СКТ в клинической практике, как это происходит с ФДТ.

Список литературы

- Захаров СД, Иванов АВ. Светоокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей. Квантовая электроника. 1999; 29 (3): 192–214.
Zakharov SD, Ivanov AV. Light-oxygen effect in cells and its potential applications in tumour therapy (review). Quantum Electron., 1999; 29 (12): 1031–53. (In Russ). <https://doi.org/10.1070/QE1999v029n12ABEH001629>.
- Иванов АВ, Алексеев ЮВ, Дуванский ВА и др. Перспективы применения светоокислородного эффекта в клинической практике. В сборнике: ЛАЗЕРЫ В НАУКЕ, ТЕХНИКЕ, МЕДИЦИНЕ. Сборник научных трудов XXXIII Международной конференции. Москва: 2023; 118–22.
Ivanov AV, Alekseev YuV, Duvanskiy VA, et al. Prospects for the use of light-oxygen effect in clinical practice. In the collection: LASERS IN SCIENCE, TECHNOLOGY, MEDICINE. Collection of scientific papers of the XXXIII International Conference. Moscow: 2023; 118–22 (In Russ).
- Дроздова НВ, Алексеев ЮВ, Дуванский ВА. Сочетанное применение фотодинамической и светоокислородной терапии при вульгарных угрях (клиническое наблюдение). Лазерная медицина. 2022; 26 (2): 21–5. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2022-26-2-21-25>.
Drozdova NV, Alekseev YuV, Duvanskiy VA. A combined application of photodynamic and lightoxygen therapy in acne vulgaris (a case report). Laser Medicine. 2022; 26 (2): 21–5 (In Russ).
- Дроздова НВ, Алексеев ЮВ, Дуванский ВА. Применение светоокислородной терапии при псориазе (клиническое наблюдение). Лазерная медицина. 2022; 26 (1): 20–3. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2022-26-1-20-23>.
Drozdova NV, Alekseev YuV, Duvanskiy VA. Light-oxygen therapy for psoriasis (a case report). Laser Medicine. 2022; 26 (1): 20–3 (In Russ).
- Дроздова НВ, Алексеев ЮВ, Луковкина АА. Эффективность клинического применения светоокислородной терапии при лечении гемангиом (клиническое наблюдение). Лазерная медицина. 2023; 27 (2): 48–51. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2023-27-2-48-51>.
Drozdova NV, Alekseev YuV, Lukovkina AA. The efficacy of clinical application of light-oxygen therapy for treating hemangiomas (a clinical case). Laser Medicine. 2023; 27 (2): 48–51 (In Russ).
- Алексеев ЮВ, Захаров СД, Иванов АВ. Фотодинамический и светоокислородный эффекты: общность и различия. Лазерная медицина. 2012; 16 (4): 4–9.
Alekseev YuV, Zakharov SD, Ivanov AV. Photodynamic and light-oxygen effects: what is common and what is different. Laser Medicine. 2012; 16 (4): 4–9 (In Russ).
- Khokhlova A, Zolotovskii I, Stoliarov D, et al. The Photobiomodulation of Vital Parameters of the Cancer Cell Culture by Low Dose of Near-IR Laser Irradiation. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 2019; 25 (1). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2018.2854539>.
- Алексеев ЮВ, Бархина ТГ, Давыдов ЕВ и др. Морфологические изменения клеток крови при светоокислородном и фотодинамическом эффектах. В сборнике: VIII Международный конгресс “Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине” Научные труды Конгресса. 2018; 2.
Alekseev YuV, Barkhina TG, Davydov EV, et al. Morphological changes in blood cells under light-oxygen and photodynamic effects. In Proceedings: VIII International Congress “Weak and Ultraweak Fields and Radiation in Biology and Medicine” 2018; 2 (In Russ).
- Алексеев ЮВ, Бархина ТГ, Иванов АВ и др. Воздействие фотодинамического и светоокислородного эффектов на ультраструктуру различных популяций лейкоцитов. Лазерная медицина. 2018; 22 (2): 29–35. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2018-22-2-29-35>.

- Alekseev YuV, Barkhina TG, Ivanov AV, et al. Effects of photodynamic and light-oxygen action at the ultrastructure of various leucocyte populations. *Laser Medicine*. 2018; 22 (2): 29-35. (In Russ).
10. Миславский ОВ, Алексеев ЮВ, Иванов АВ, Муругин ВВ. Повреждающее воздействие лазерного излучения с длиной волны 1265 нм на культуру эритромиелоидных лейкозных клеток. В сборнике: ЛАЗЕРЫ В НАУКЕ, ТЕХНИКЕ, МЕДИЦИНЕ. Сборник научных трудов XXXIII Международной конференции. Москва: 2023; 112-4.
Mislavsky OV, Alekseev YuV, Ivanov AV, Murugin VV. Damaging effects of 1265 nm laser radiation at erythromyeloid leukemia cell culture. In: *LASERS IN SCIENCE, TECHNOLOGY, MEDICINE*. Collection of scientific papers of the XXXIII International Conference. Moscow: 2023; 112-4. (In Russ).
11. Фиалкина СВ, Алексеев ЮВ, Дуванский ВА, Давыдов ЕВ. Изучение воздействия лазерного излучения 1270 нм на репликацию вирулентных фаговых вирионов. *Лазерная медицина*. 2021; 25 (1): 50-4. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-1-50-54>.
Fialkina SV, Alekseev YuV, Duvanskiy VA, Davydov EV. Study of the effect of 1270 nm laser radiation at the replication of virulent phage virions. *Laser Medicine*. 2021; 25 (1): 50-4. (In Russ).
12. Фиалкина СВ, Алексеев ЮВ, Коновалова ГН и др. Подавление жизнеспособности клеток стафилококков лазерным лучем 1270 нм. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 5: 70-3.
Fialkina SV, Alekseev YuV, Konovalova GN, et al. Suppression of staphylococcal cell viability by 1270 nm laser beam. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012; 5: 70-3 (In Russ).
13. Алексеев ЮВ, Миславский ОВ, Иванов АВ и др. Изучение воздействия лазерного излучения с 1270 нм на специфическое связывание IgG с антигенами *s.aureus* и на способность стафилококкового энтеротоксина а вызывать специфический IgG ответ у мышей. *Медицинская физика*. 2023; (4): 51-60. <https://doi.org/10.52775/1810-200X-2023-100-4-51-60>.
Alekseev YuV, Mislavsky OV, Ivanov AV, et al. Effects of laser radiation with 1270 nm at the specific binding of IgG with *s.aureus* antigens and at the ability of staphylococcal enterotoxin to induce a specific IgG response in mice. *Medical Physics*. 2023; (4): 51-60. (In Russ).
14. Blazquez-Castroa A. Direct $^1\text{O}_2$ optical excitation: A tool for redox biology. *Redox Biol*. 2017 Oct; 13: 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.05.011>.
15. Yusupov AS, Goncharov SE, Zalevskii ID, Paramonov VM, Kurkov AS. Raman fiber laser for the drug-free photodynamic therapy. *Laser Physics*. 2010; 20 (2): 357-9. <https://doi.org/10.1134/S1054660X10040134>.
16. Юсупов АС, Захаров СД, Ганцев ШХ, Юсупова НА. Фотодинамическая и светокислородная терапия рака: возможности и перспективы методов. *Поволжский онкологический вестник*. 2011; 1 (1): 98-9.
Yusupov AS, Zakharov SD, Gancev ShKh, Yusupova NA. Photodynamic and light-oxygen therapy of cancer: possibilities and prospects of the mentioned methods. *Volga Region Oncological Bulletin*. 2011; 1 (1): 98-9 (In Russ).
17. Юсупов АС, Захаров СД. Лазероиндуцированный светокислородный эффект в онкологической практике. *Креативная хирургия и онкология*. 2011; 2: 24-32.
Yusupov AS, Zakharov SD. The laser-induced light-oxygen effect in oncological practice. *Creative Surgery and Oncology*. 2011; 2: 24-32. (In Russ).
18. Захаров СД, Корочкин ИМ, Юсупов АС. и др. Применение диодных лазеров в светокислородной терапии рака. *Физика и техника полупроводников*. 2014; 48 (1): 129-34.
Zakharov SD, Korochkin IM, Yusupov AS. Application of diode lasers in light-oxygen cancer therapy. *Semiconductors*. 2014; 48 (1): 123-8. <https://doi.org/10.1134/S1063782614010254>.
19. Anquez F, Sivery A, El Yazidi-Belkoura I, Zemmouri J, Suret P, et al. Chapter 4: Production of singlet oxygen by direct photoactivation of molecular oxygen. In: S. Nonell, C. Flors (Eds.), *Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, Volume 1, Ch. 4, Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences*, Royal Society of Chemistry, 2016. <https://doi.org/10.1039/9781782622208-00075>.
20. Anquez F, El Yazidi-Belkoura I, Randoux S, et al. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen. *Photochem. Photobiol*. 2012; 88: 167-74. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.01028.x>.

21. Detty MR. Direct 1270 nm irradiation as an alternative to photosensitized generation of singlet oxygen to induce cell death. *Photochem. Photobiol.* 2012; 88 (1): 2-4. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.01047.x>.
22. Амбарцумян РВ, Богущ ТА, Елисеенко ВИ. Подавление опухолевого роста лазерными импульсами высокой интенсивности. Прямое фотовозбуждение молекулярного кислорода в состояние $1g$. *Лазерная медицина.* 2014; 18 (1): 25-30.
Ambartsumyan RV, Bogush TA, Eliseenko VI. Suppression of tumor growth by high-intensity laser pulses. Direct photoexcitation of molecular oxygen to $1g$ state. *Laser Medicine.* 2014; 18 (1): 25-30. (In Russ).
23. Амбарцумян РВ. Селективное воздействие лазерного излучения длиной волны 1268 нм на солидные опухоли. Усиление иммунного ответа физическими методами. *Лазерная медицина.* 2016; 20 (2): 62-5. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2016-20-2-62-65>.
Ambartzumian RV. Selective application of laser light with wavelength 1268 μm for treating solid tumours. Physical methods for potentiating the immune response. *Laser Medicine.* 2016; 20 (2): 62-5 (In Russ).
24. Алексеев ЮВ, Давыдов ЕВ, Рябов МВ, Дуванский ВА. Экспериментальное лечение меланомы с использованием лазерного излучения 1264 ± 5 нм. *Лазерная медицина.* 2019; 23 (S3): 35.
Alekseev YuV, Davydov EV, Ryabov MV, Duvansky VA. Experimental treatment of melanoma using laser radiation with $1264\pm 5\text{nm}$. *Laser medicine.* 2019; 23 (S3): 35. (In Russ).
25. Давыдов ЕВ, Алексеев ЮВ, Марюшина ТО. Светокислородная терапия злокачественных опухолей у экспериментальных животных. *Лазерная медицина.* 2021; 25 (S3): 52.
Davydov EV, Alekseev YuV, Maryushina TO. Light-oxygen therapy of malignant tumors in experimental animals. *Laser Medicine.* 2021; 25 (S3): 52. (In Russ).
26. Алексеев ЮВ, Давыдов ЕВ, Луцай ВИ, Дроздова НВ. К вопросу о значении сопутствующей гипертермии при проведении светокислородной и фотодинамической терапии. *Лазерная медицина.* 2021; 25 (S3): 49.
Alekseev YuV, Davydov EV, Lutsay VI, Drozdova NV. On the importance of concomitant hyperthermia during light-oxygen and photodynamic therapy. *Laser Medicine.* 2021; 25 (S3): 49 (In Russ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Алексеев Ю.В. – разработка теоретической основы исследования, участие в исследовании, написание и научное редактирование текста; Миславский О.В. – разработка концепции исследования, участие в исследовании, статистическая обработка данных; Иванов А.В. – разработка теоретической основы исследования, разработка концепции исследования, участие в исследовании.

Поступила: 02.07.2025. Принята к публикации: 10.09.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Alekseev Yu.V. - research theoretical basis, research work, text writing and scientific editing; Mislovskiy O.V. - research concept, research work, statistical data processing; Ivanov A.V. - research theoretical basis, research concept, research work.

Article received: 02.07.2025. Accepted for publication: 10.09.2025.