

## ФОТОРЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

© Т. Г. Гришачева,<sup>1,2</sup> А. Г. Белик,<sup>3</sup> В. Н. Цыганенко,<sup>3</sup> А. В. Струй,<sup>1</sup>  
И. А. Михайлова,<sup>1</sup> Н. Н. Петрищев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: laser82@mail.ru

<sup>2</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр  
им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Омский государственный технический университет, Омск, Россия

Изучено фотобиомодулирующее действие лазерного облучения и влияние активированных фотосенсибилизаторов (бенгальского розового, копропорфирина и радахлорина) на скоростные параметры микроциркуляции. Объект исследования: вены брыжейки крыс. Исследование фотореактивности сосудов проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии, данные обработаны при помощи программной аналитической платформы Deductor Studio, включая интегрирование, построение трендов, преобразований Фурье. При локальном лазерном облучении сосудов брыжейки в красной области спектра (635 нм, 30 Дж/см<sup>2</sup> и 662 нм, 33.4 Дж/см<sup>2</sup>) в отсутствие фотосенсибилизаторов наблюдалось увеличение скорости кровотока, облучение в зеленой области спектра (532 нм, 36 Дж/см<sup>2</sup>) не приводило к значимым изменениям. После облучения на фоне предварительного введения фотосенсибилизаторов скорость кровотока в венах уменьшалась, вплоть до стаза; наиболее выраженный эффект имел место в опытах с радахлорином.

*Ключевые слова:* фотобиомодуляция, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, фотореактивность сосудов, микроциркуляция.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 2. С. 174—183. 2018

*T. G. Grishacheva,<sup>1,2</sup> A. G. Belik,<sup>3</sup> V. N. Tsyganenko,<sup>3</sup> A. V. Struy,<sup>1</sup> I. A. Mikhailova,<sup>1</sup> N. N. Petrishchev.<sup>1,2</sup> PHOTOREACTIVITY OF MESENTERIC MICROVESSELS. <sup>1</sup> I. P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, e-mail: laser82@mail.ru; <sup>2</sup> North-West Federal Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Omsk State Technical University, Omsk, Russia.*

In the current report the photobiostimulation caused by laser irradiation ( $\lambda = 532; 635$  и  $662$  nm) of microvessels and the influence of photoactivated photosensitizers (Bengal Rose, Radachlorin, Coproporphyrin) on microvessel blood flow velocity is studied. The objects of study are rat mesenteric venules. In vivo imaging techniques was used to register microvessel photoreactivity. The methods of analytical processing of the experimental data, including integration, trending, Fourier transforms are used. The comparative description of velocity and acceleration of blood flow in the presence of different photosensitizers is presented. The local laser irradiation (red region of the spectrum —  $\lambda = 635$  nm,  $30$  J/cm<sup>2</sup> and  $662$  nm,  $33.4$  J/cm<sup>2</sup>) of experimental gro-

up venules caused an increase of mean blood velocity. But there was no similar significant effect as a result of green laser light irradiation (532 nm, 36 J/cm<sup>2</sup>). I. v. injection of photosensitizer followed by laser irradiation results in microvascular disturbances and progressive decrease of mean blood velocity in venules. The most pronounced effect was observed in experiments with Radachlorin.

*Key words:* photobiomodulation, photodynamic therapy, photosensitizers, vessel photoreactivity, microvasculature.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 2. P. 174—183. 2018

Используемые в фотодинамической терапии опухолей фотосенсибилизаторы имеют свойство накапливаться не только в клетках опухоли, но и в сосудах стромы опухоли и периваскулярных тканях [10, 14]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена преимущественно сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что способствует накоплению фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. В результате фотодинамического воздействия происходят значительные изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к ишемии и гипоксии тканей, которая рассматривается как один из механизмов гибели опухолевых клеток при фотодинамической терапии [4, 9].

Согласно исследованиям [18], фотодинамическое нарушение микроциркуляции выявляется не только в опухоли, но и в нормальных тканях. В опытах *in vitro* показано, что выраженность повреждения эндотелия зависит от свойств используемого фотосенсибилизатора [22]. Особенности влияния различных активированных фотосенсибилизаторов на микроциркуляцию при фотодинамической терапии практически не изучены.

Цель исследования — оценить влияние фотоактивированных препаратов радахлорина, копропорфирина и бенгальского розового на скоростные параметры микроциркуляции.

## МЕТОДИКА

Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 250—350 г («Питомник лабораторных животных „Рапполово”») в полном соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» [2]. Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс K-120 фирмы «Информ-корм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура поддерживалась в пределах 18—20 °С, относительная влажность — 50—70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней.

Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа — интактные крысы; 2-я — лазерное облучение сосудов брыжейки; 3-я — введение фотосенсибилизатора; 4-я — лазерное облучение сосудов брыжейки на фоне предварительного введения фотосенсибилизатора.

Бенгальский розовый (ACROS ORGANICS, США) в дозе 17 мг/кг вводили в хвостовую вену за 1 ч до облучения. Фотоактивация проводилась с помощью полупроводникового лазера с непрерывной генерацией (*DPSS Laser*, Республика Южная Корея) ( $\lambda = 532$  нм, мощность в плоскости объекта 29 мВт, диаметр пятна на объекте 170 мкм, плотность мощности в плоскости объекта 0.12 Вт/см<sup>2</sup>, суммарная доза облучения за 5 мин 36 Дж/см<sup>2</sup>).

Радахлорин («Радафарма», Россия) в дозе 5 мг/кг вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. Фотоактивация проводилась с помощью полупроводникового лазера с непрерывной генерацией (Алод-01, Россия) ( $\lambda = 662$  нм, мощность в плоскости объекта 35 мВт, диаметр пятна на объекте 200 мкм, плотность мощ-

ности в плоскости объекта  $0.11 \text{ Вт/см}^2$ , суммарная доза облучения за 5 мин  $33.4 \text{ Дж/см}^2$ ).

Копропорфирин («Элест», Россия) в дозе  $10 \text{ мг/кг}$  вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. Фотоактивация проводилась с помощью полупроводникового лазера с непрерывной генерацией («Лахта Милон», Россия) ( $\lambda = 635 \text{ нм}$ , мощность в плоскости объекта  $34 \text{ мкВт}$ , диаметр пятна на объекте  $200 \text{ мкм}$ , плотность мощности в плоскости объекта  $0.1 \text{ Вт/см}^2$ , суммарная доза облучения за 5 мин  $30 \text{ Дж/см}^2$ ).

Мощность лазерного излучения в плоскости объекта контролировали с помощью измерителя мощности (*Advantest Q8230*, США) перед каждым экспериментом. Используемые плотности мощности лазерного облучения были ниже пороговых, вызывающих тепловые эффекты для выбранных длин волн и ведущих к нарушению микроциркуляции [8].

Оценку прямого влияния фотоактивированных препаратов на сосуды проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии на модели микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки крысы.

Перед исследованием кровотока животных наркотизировали: смесь золетил-50 (*Virbac Sante Animale*, Франция) —  $2 \text{ мл}$  и ксила (ксилазин гидрохлорид  $20 \text{ мг/мл}$ , *Interchemie werken «De Adelaar» B. V.*, Нидерланды) —  $1 \text{ мл}$  вводили внутримышечно в дозе  $0.75 \text{ мл/кг}$ .

Через нижнесрединный доступ извлекали петлю тонкой кишки, примыкающую к мезоаппендиксу, для исследования микроциркуляции в венах брыжейки ( $25\text{—}35 \text{ мкм}$ ). Животное помещали на термостатируемый столик (KEL-2000, Великобритания), имеющий окно для проходящего света, выполненное из кварцевого стекла, над которым размещали петлю брыжейки тонкой кишки. Исследуемый участок брыжейки постоянно орошали с помощью шприцевого автоматизированного дозатора (SK-500I, КНР) стерильным физиологическим раствором ( $0.9\% \text{ NaCl}$ ), температура раствора —  $37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Регистрировали скорость кровотока в течение всего эксперимента. Исходная скорость кровотока во всех экспериментах колебалась в интервале от  $5000$  до  $8000 \text{ мкм/с}$ . Для визуальной фиксации изменения кровотока использовали микроскоп (Wild M420, Швейцария), объектив (Makrozoom 6.3-32x), быстродействующую цифровую камеру (Basler acA2000-165uc USB3.0, Германия) с матрицей CMOSIS CMV2000 ( $180 \text{ кадров/с}$ ). Обработка результатов наблюдений проводилась с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» (Россия).

Исследование скоростных характеристик кровотока осуществлялось путем получения временных рядов экспериментальных данных с введением фотосенсибилизатора без лазерного облучения, с лазерным облучением различной длины волны без введения препаратов, с лазерным облучением на фоне предварительного введения фотосенсибилизатора и контроля без облучения и использования препаратов. Была проведена серия экспериментальных исследований, каждая из которых состояла из  $4\text{—}5$  опытов. Идентификационные номера и исходные данные серий приведены в таблице.

В каждом эксперименте использовалась определенная последовательность проведения: запись исходного кровотока в течение  $180 \text{ с}$ ; воздействие лазерным излучением и регистрация во время воздействия —  $300 \text{ с}$ ; регистрация кровотока после воздействия —  $300 \text{ с}$ .

*Методика анализа экспериментальных данных.* В результате каждого опыта формировался временной ряд, представленный набором значений времени  $t$  и скорости кровотока  $v$ , при этом временной шаг ряда был неравномерным.

Данные опытов каждой серии характеризовались существенным различием диапазонов значений кровотока вследствие использования разных кровеносных сосудов у различных объектов (крысы), наличием значимой случайной составляющей погрешности.

Идентификационные номера и исходные данные серий

Номер серии	Фотосенсибилизатор	Лазерное облучение (длина волны), нм
1	Нет	532
2	»	635
3	»	662
4	Бенгальский розовый	532
5	Копропорфирин	635
6	Радахлорин	662
7	Бенгальский розовый	Нет
8	Копропорфирин	»
9	Радахлорин	»
10	Нет	»

Для качественной аналитической оценки степени влияния исследуемых воздействий на скоростные параметры микроциркуляции была использована методика анализа данных, программная аналитическая платформа Deductor Studio [1]. Методика аналитической обработки экспериментальных данных представлена структурной моделью (рис. 1).

На первом этапе временные ряды опытов анализируемой серии консолидировались в один ряд упорядоченных значений. При агрегировании временных рядов был установлен временной шаг в 10 с. Далее производилось агрегирование данных на регулярной (равномерной) временной сетке с заданным шагом путем расчета среднего арифметического значения совокупности значений консолидированного ряда, попавших во временной интервал. Затем полученный равномерный ряд подвергался сглаживанию методом фильтрации частотного спектра, получаемого в результате Фурье-анализа, с заданной полосой пропускания. Образованная в результате сглаживания (очистки от случайных составляющих значений) модель скорости кровотока отображалась на графиках. На завершающем этапе определялись аналитические показатели как комплексные оценочные характеристики степени изменения скоростных параметров микроциркуляции.

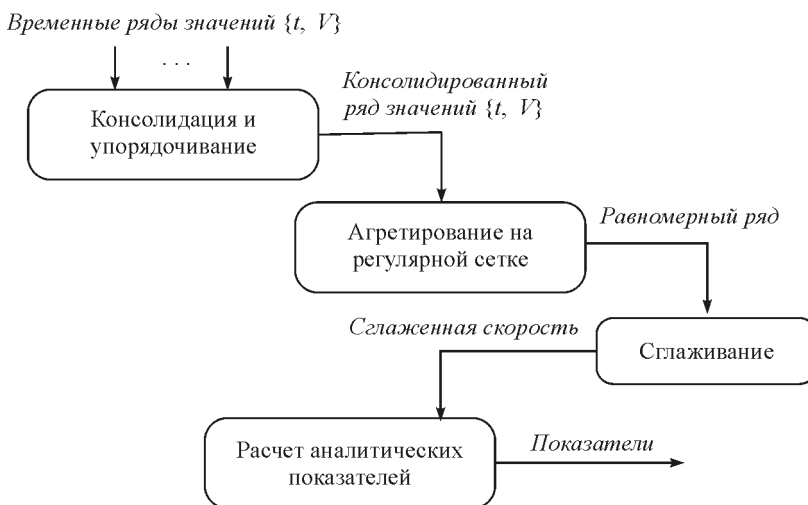


Рис. 1. Методика анализа данных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием табличного процессора Microsoft Excel, дисперсионного анализа с повторными измерениями SAS 9.4. (США) и программной аналитической платформы Deductor Studio, на которой производилась процедура сглаживания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 2 приведены графики сглаженной усредненной скорости кровотока (в % к исходной) серий 1, 2, 3 и 10, согласно данным таблицы, при облучении венул брыжейки без предварительного введения фотосенсибилизатора.

Из приведенных данных видно, что при воздействии на сосуды излучением в красной области спектра (635 и 660 нм) в отсутствие фотосенсибилизаторов наблюдалось увеличение скорости кровотока с достижением максимального ускорения примерно через 3 мин после начала облучения (рис. 2.). После окончания воздействия скорость кровотока достигала стационарной величины к концу периода наблюдения. Облучение в зеленой области спектра не приводило к значимым изменениям кровотока в венулах.

Введение фотосенсибилизатора без последующего облучения не приводило к значимым изменениям в динамике скорости кровотока, регистрируемые изменения находились в пределах погрешности опытов.

На рис. 3 на примере серий 2 и 5 (см. таблицу) показаны характерные графики равномерно агрегированных данных и их сглаживание с использованием преобразования Фурье с полосой пропускания, составлявшей 3 низших гармоники. Под влиянием активированного копропорфирина происходило постепенное снижение со временем скорости кровотока в венулах, в то время как облучение сосудов микроциркуляторного русла в том же режиме, но без введения копропорфирина, приводило к увеличению скорости кровотока.

На рис. 4 приведены характерные графики равномерно агрегированных данных и их сглаживание для экспериментов, которые проводились с облучением венул 662 нм без предварительного введения фотосенсибилизатора и на фоне введения радахлорина. Фотоактивация радахлорина приводила к остановке кро-

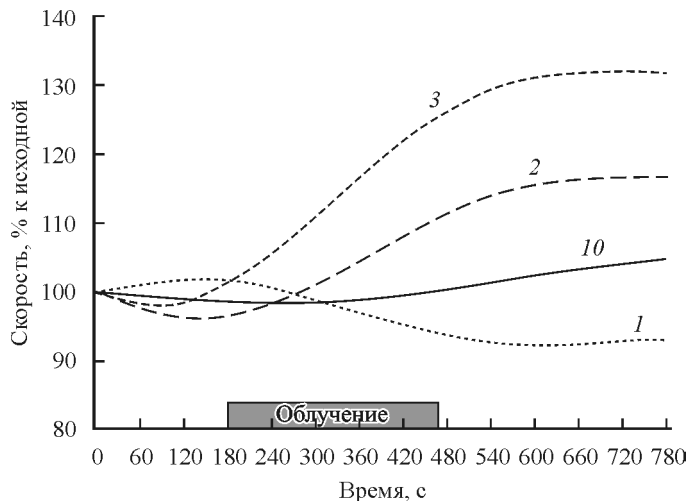


Рис. 2. Изменения сглаженной усредненной скорости кровотока (в % к исходной) при лазерном облучении венул.

1 — 532; 2 — 635; 3 — 662; 10 — интактные животные (контроль).

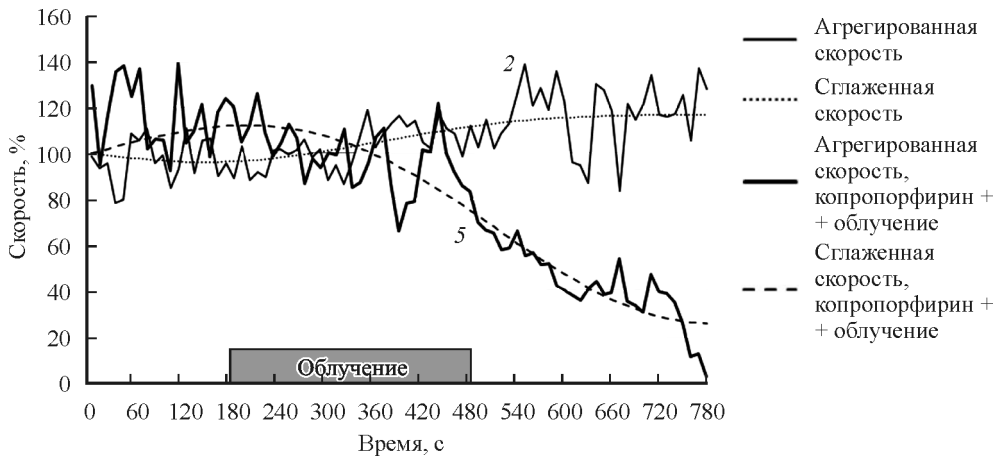


Рис. 3. Сглаживание временного ряда преобразованием Фурье (в % к исходному значению). 2 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (635 нм) без предварительного введения копропорфирина; 5 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (635 нм) на фоне предварительного введения копропорфирина.

вотока через 1.5—2 мин после начала облучения. Применение метода спектрального сглаживания приводит к синусоидальному виду тренда, в связи с чем на начальном этапе эксперимента (до 180 с) наблюдается изогнутость линии тренда, вместо предполагаемого его поведения, близкого к постоянному.

Результаты исследования с использованием бенгальского розового приведены на рис. 5. При лазерном облучении на фоне предварительного введения бенгальского розового (группа 4) наблюдалось снижение скорости кровотока на 3—4-й мин после начала облучения, остановка кровотока произошла уже после прекращения процесса облучения.

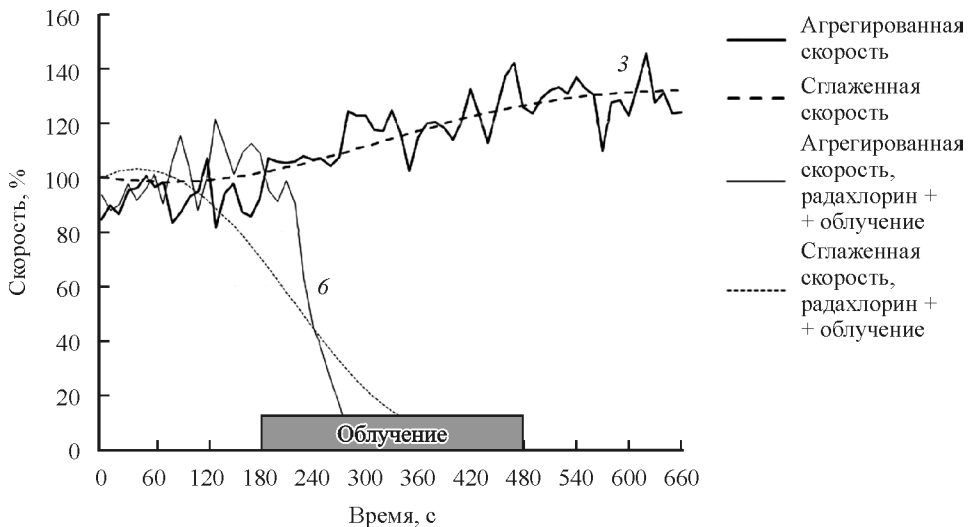


Рис. 4. Сглаживание временного ряда преобразованием Фурье (в % к исходному значению). 3 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (662 нм) без предварительного введения радахлорина; 6 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (662 нм) на фоне предварительного введения радахлорина.

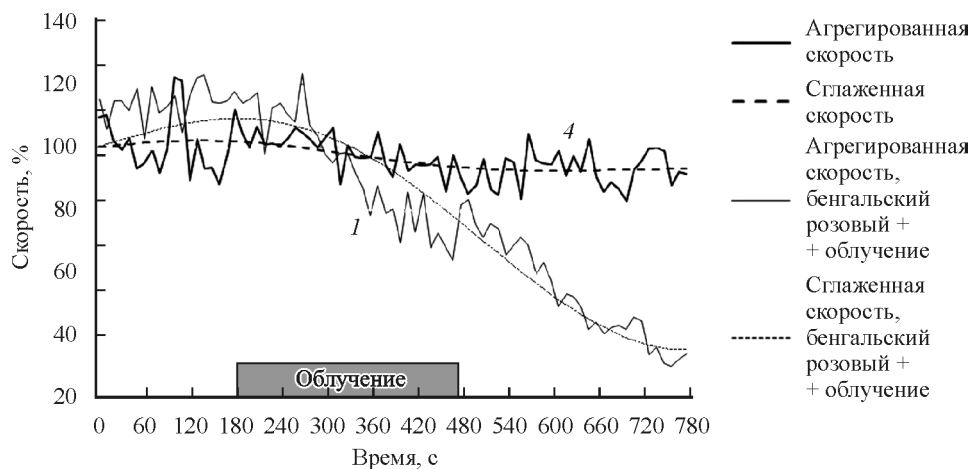


Рис. 5. Сглаживание временного ряда преобразованием Фурье (в % к исходному значению). 1 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (532 нм) без предварительного введения бенгальского розового; 4 — группа, в которой проводилось лазерное облучение (532 нм) на фоне предварительного введения бенгальского розового.

Таким образом, при локальном лазерном облучении венул брыжейки на фоне введения радахлорина в течение первых минут скорость кровотока резко снижалась, замедление более чем на 50 % было зарегистрировано уже через 1.5 мин от начала облучения. Полная остановка кровотока наблюдалась еще до конца облучения. Восстановления кровотока после облучения за время наблюдения (300 с) не происходило.

В экспериментах с бенгальским розовым было зарегистрировано замедление скорости кровотока на 38 % по сравнению с исходной в конце облучения; остановку кровотока наблюдали спустя 3 мин после завершения процесса облучения.

Иная динамика изменения скорости кровотока наблюдалась в экспериментах с копропорфирином. Замедление скорости в 2 раза наблюдалось через 1.5 мин после завершения облучения, остановка кровотока регистрировалась через 4 мин после облучения. В некоторых экспериментах полной остановки кровотока не зарегистрировано.

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что скорость кровотока в венах в опытах с фотоактивированными фотосенсибилизаторами достоверно снижается по сравнению с контролем как в процессе облучения, так и после него. Наиболее выраженный эффект наблюдается в опытах с радахлорином.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе имеются данные о том, что прямое действие низкоинтенсивного лазерного излучения в красной области спектра на сосуды микроциркуляторного русла вызывает их расширение и ускорение кровотока после некоторого латентного периода [6, 11]. В наших опытах скорость кровотока в венах после облучения светом  $\lambda = 635$  нм значительно увеличивалась к концу периода облучения, т. е. почти после 3-минутного латентного периода, и достигала максимума (на 17 % по сравнению с исходным) на 2-й мин после завершения облучения. Реакция венул при облучении светом  $\lambda = 662$  нм имела ту же направленность, но латентный период был значительно меньше, а максимум реакции (на 30 % по сравнению с исходной) наблюдался через 1 мин после окончания облучения. Поскольку плотности энергии в этих опытах были практически одинаковы (30 и 33.4 Дж/см<sup>2</sup> со-

ответственно), описанные различия скорее всего связаны с первичной активацией различных эндогенных хромофоров.

При воздействии лазерного излучения в зеленой области спектра как в процессе облучения, так и в пострадиационном периоде скорость кровотока в венах значимо не изменялась, хотя и имелась тенденция к ее уменьшению. Эти результаты согласуются с данными О. П. Горшковой и соавт., наблюдавших разнонаправленные изменения диаметра пиальных артериол при облучении зеленым светом, однако вазоконстрикция при этом доминировала [5].

Изменения микроциркуляции при лазерном воздействии можно рассматривать как одно из проявлений фотобиомодуляции. Внутриклеточные фотоакцепторы (гематопротеины, флавопротеины, железосерные кластеры, порфирины и др.), поглощая свет, приводят к образованию активных форм кислорода, последующей индукции процессов внутриклеточной сигнализации и активации клеток, в том числе эндотелиоцитов и миоцитов [7, 13]. В фотоактивированных клетках увеличивается образование АТФ, циклических нуклеотидов, оксида азота и др., что и определяет изменения тонуса сосудов и скорости кровотока [3, 16]. При монохромном облучении в наших опытах (635, 662 и 532 нм) поглощение света разными эндогенными хромофорами, например гематопротеинами, флавопротеинами, существенно отличалось, поэтому и проявление фотобиомодуляции различно.

При проведении фотодинамической терапии фотосенсибилизаторы вводятся внутривенно и в течение длительного времени контактируют с люминальной поверхностью эндотелия и накапливаются в нем. Известно, что фотосенсибилизаторы, в том числе хлорины, порфирины и красители, накапливаются в эндотелии сосудов [22, 23]. Из данных литературы также известно, что некоторые фотосенсибилизаторы, например хлорин  $e_6$ , могут оказывать прямое влияние (без фотоактивации) на метаболические процессы в клетке. Так J. Y. Park и соавт. в опытах *in vitro* на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов крыс показали, что хлорин  $e_6$  ингибирует мобилизацию  $Ca^{2+}$ , продукцию  $TxA_2$ , фосфорилирование  $PI_3$ -киназы актомиозина, увеличивает образование цАМФ [19]. Совокупность этих эффектов приводит к угнетению агрегации тромбоцитов. Исходя из того, что в метаболизме гладкомышечных клеток и тромбоцитов имеется много общего, можно было бы предположить, что неактивированные фотосенсибилизаторы могут повлиять на параметры микроциркуляции, однако наши исследования не подтвердили эту гипотезу, значимых изменений в скорости кровотока не зарегистрировано. Несовпадение результатов наших данных с результатами цитируемых авторов, по всей видимости, связано с тем, что авторы проводили исследования влияния фотосенсибилизаторов *in vitro*.

В опытах с активированными фотосенсибилизаторами замедление кровотока в венах вплоть до полной остановки происходило на фоне нарушения суспензионной стабильности крови — внутрисосудистая агрегация клеток крови, образование сладжей. Степень выраженности этих изменений и скорость их развития зависели от исследуемого фотосенсибилизатора. Так, в опытах с копропорфирином значимое замедление кровотока происходило в конце периода облучения (на 40 % от исходной) и в дальнейшем прогрессировало вплоть до полной остановки через 4 мин после окончания облучения. В опытах с бенгальским розовым после латентного периода (3—4 мин) происходило значимое замедление кровотока. Так же, как и в предыдущем опыте, наблюдалась внутрисосудистая агрегация форменных клеток крови. Полная остановка произошла через 3 мин после окончания облучения. В опытах с радахлорином кровоток замедлился практически сразу после начала облучения (очень короткий латентный период) и полностью прекратился через 2 мин. К этому времени суммарная плотность энергии составляла 13.2 Дж/см<sup>2</sup>, в опытах с копропорфирином и бенгальским розовым при той же набранной дозе еще не наблюдалось даже замедления кровотока.

Известно, что индуцированная фотодинамическим воздействием дисфункция эндотелия проявляется экспрессией молекул адгезии лейкоцитов и тромбоцитов,



выделением индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ,  $TgA_2$ ), увеличением проницаемости стенок сосудов [15, 21]. Эти изменения сопровождаются внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, тромбоцитов, образованием тромбов, что и приводит к замедлению кровотока, вплоть до его остановки в сосудах микроциркуляторного русла [18, 21, 24]. Структурно-функциональные изменения сосудов зависят от вида фотосенсибилизатора и условий облучения.

Как видно из полученных нами данных по мониторингу скорости кровотока при лазерной фотоактивации, наиболее выраженные проявления дисфункции эндотелия наблюдаются при использовании активированного радахлорина, наименее активным является копропорфирин. В опытах *in vitro* показано, что фототоксическое действие фотосенсибилизаторов на эндотелиальные клетки зависит от их липофильности [22]. Особенности эффектов фотоактивированного копропорфирина и бенгальского розового на микроциркуляцию, по-видимому, связаны с их меньшей липофильностью по сравнению с радахлорином. Таким образом, мониторинг изменения скорости кровотока в микрососудах при фотоактивации введенных в кровоток фотосенсибилизаторов дает возможность сравнительной оценки их влияния на микроциркуляцию. Изучение фотореактивности сосудов микроциркуляторного русла в присутствии фотосенсибилизаторов является необходимым этапом в изучении путей оптимизации фотодинамической терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Белик А. Г., Цыганенко В. Н.* Информационные технологии анализа данных: учеб. пособие. Омск. ОмГТУ. 2015.
- [2] *Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А.* Рук-во по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Ред. Э. Э. Звартау. СПб. СПбГМУ. 2014.
- [3] *Владимиров Ю. А., Клебанов Г. И., Борисенко Г. Г., Осипов А. Н.* Молекулярные и клеточные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Биофизика. 49 : 339—350. 2004.
- [4] *Голдман М. П., Странадко Е. Ф.* Фотодинамическая терапия. Пер. с англ. Ред. В. А. Виссарионов. М. Рид Элсивер; Практическая медицина. 2010.
- [5] *Горшкова О. П., Шуваева В. Н., Дворецкий Д. П.* Реакция пияльных артериальных сосудов на воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения синей и зеленой областей спектра. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 3(47) : 71—75. 2013.
- [6] *Гришачева Т. Г., Михайлова И. А., Панченко А. В.* Влияние фотодинамического воздействия на адренореактивность сосудов микроциркуляторного русла. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 3(51) : 86—90. 2014.
- [7] *Кару Т. И.* Универсальный клеточный механизм лазерной биостимуляции: фотоактивация фермента дыхательной цепи цитохром-с-оксидазы. В кн.: Современные лазерно-информационные и лазерные технологии: сб. тр. ИПЛИТ РАН. Ред. В. Я. Панченко, В. С. Голубев. М. Интерконтакт Наука. 131—143. 2005.
- [8] *Кондратьев А. С., Михайлова И. А., Петрищев Н. Н.* Моделирование различных форм повреждения сосудистой стенки с помощью лазерного излучения. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 99 (6) : 744—749. 2013.
- [9] Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. Ред. В. И. Чиссов, Е. В. Филоненко. М. ТРИУМФ. 2012.
- [10] *Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В.* Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга. Изд-во науч. лит. Н. Ф. Бочкаревой. 2009.
- [11] *Черток В. М., Коцюба А. Е., Беспалова Е. П.* Особенности реакции сосудов микроциркуляторного русла некоторых органов на воздействие гелий-неонового лазера. Тихоокеан. мед. журн. 3 : 48—52. 2007.
- [12] *Шуваева В. Н., Горшкова О. П., Костылев А. В., Дворецкий Д. П.* Влияние лазерного излучения на адренореактивность пияльных артериальных сосудов у крыс. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 151(1) : 4—8. 2011.

- [13] *Ankri R., Friedman H., Savion N., Kotev-Emeth Sh., Breitbart H., Lubart R.* Visible light induces NO formation in sperm and endothelial cells. *Lasers Surg. Med.* 42(4) : 348—352. doi: 10.1002/lsm.20849. 2010.
- [14] *Chuannong Zh.* Mechanisms of tumor destruction caused by photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B.* 3 : 299—318. 1989.
- [15] *Fingar V. H., Wieman T. J., Doak K. W.* Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res.* 50(9) : 2599—2603. 1990.
- [16] *Lane N.* Cell biology: power games. *Nature.* 443 : 901—903. doi: 10.1038/443901a. 2006.
- [17] *Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T.* Effects of Near-Infrared Low-Level Laser Irradiation on Microcirculation. *J. Lasers in Surgery and Medicine.* 27 : 427—437. 2000.
- [18] *Malcolm W. R., Wieman T. J., Schuschke D. A., Tseng M. T., Miller F. N.* A Comparison of the Effects of Photodynamic Therapy on Normal and Tumor Blood Vessels in the Rat Microcirculation. *Radiat. Res.* 119 (3) : 542—552. 1989.
- [19] *Park J. Y., Ji H. D., Jeon B. R., Im E. J., Son Y. M., Lee J. Y., Lee D-H., Lee Y-Ch., Hyun E., Jia Q. Hong M., Park H-J., Rhee, M. H.* Chlorin e6 prevents ADP-induced platelet aggregation by decreasing PI3K-Akt phosphorylation and promoting cAMP production. *Evidence-Based complementary and alternativ medicine: eCAM.* 11 pages. doi:10.1155/2013/569160. 2013.
- [20] *Passarella S., Karu T.* Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 140 : 344—358. 2014.
- [21] *Saito K., Mikuniya N., Aizawa K.* Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e<sub>6</sub> on vessels and its contribution to the antitumor effect. *Cancer Res.* 91(5) : 560—565. 2000.
- [22] *Strauss W. S., Sailer R., Schneckenburger H., Akgün N., Gottfried V., Chetwer L., Kimmel S.* Photodynamic efficacy of naturally occurring porphyrins in endothelial cells in vitro and microvasculature in vivo. *J. Photochem. Photobiol. B.* 39 (2) : 176—184. 1997.
- [23] *Vandeplassche G., Bernier M., Thone F., Borgers M., Kusama Y., Hearse D. J.* Singlet oxygen and myocardial injury: ultrastructural, cytochemical and electrocardiographic consequences of photoactivation of Rose bengal. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 22 : 287—301. 1990.
- [24] *Wang W., Moriyama L. T., Bagnato V. S.* Photodynamic therapy induced vascular damage: an overview of experimental PDT. *Laser Phys. Lett.* 10(2) : 023001—023008. 2013.

Поступила 16 X 2017