

ВПЛИВ НИЗЬКОДОЗОВОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНУ ЛАНКУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЩІРІВ З ТРАНСПЛАНТОВАНОЮ КАРЦИНОМОЮ ГЕРЕНА

О. В. КЕЦА, М. М. МАРЧЕНКО

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

вул. Коцюбинського, 2, Чернівці, 58012

e-mail: o.ketsa@chnu.edu.ua

У роботі проведено дослідження механізмів протипухлинної дії лазерного випромінювання в червоному діапазоні спектра (довжина хвилі 650 нм) потужністю 50 мВт. Опромінення щурів проводили лазерним діодом через шкіру в ділянку росту карциноми Герена. Трансплантацію карциноми Герена здійснювали шляхом введення 0,5 мл 30% суспензії ракових клітин у фізіологічному розчині в ділянку стегна правої кінцівки. Тварин поділили на чотири групи: I група – інтактні тварини (контроль); II група – щурі, яких щоденно опромінювали протягом 4-х хвилин у ділянку стегна правої кінцівки; III група – щурі, з трансплантованою карциномою Герена; IV група – щурі-пухлиноносії, яких піддавали дії лазерному випромінюванню у ділянку росту пухлини. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 14-ту та 21-шу доби росту пухлини в організмі. Для дослідження стану згортальної системи крові щурів використовували біохімічну коагулограму з аналізом наступних показників – вмісту фібриногену, тромбінового та протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Аналіз мазків крові проводили з використанням світлового мікроскопу. Встановлено, що щоденна чотирьоххвилинна дія лазерного опромінення у ділянку стегна правої кінцівки не призводить до змін показників системи гемостази. Ріст в організмі карциноми Герена призводить до зниження концентрації фактора I згортання крові (фібриногену) та підвищення тромбінового часу. Водночас виявлено зниження протромбінового часу та АЧТЧ, що свідчить про процеси гіперкоагуляції, які відбуваються за рахунок II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII факторів згортання крові, що може негативно позначитись на загальному стані організму. Зміни у мазках крові виявлялися злипанням еритроцитів, зменшенням кількості тромбоцитів, розпадом лімфоцитів, гіперсегментацією сегментоядерних нейтрофілів та появою тіней Гумпрехта, які являють собою залишки зруйнованих лімфоцитів. Чотирьоххвилинна дія лазерного діоду в ділянку росту карциноми Герена покращує клініко-біохімічні показники системи згортання крові щурів в логарифмічну та стаціонарну фази онкогенезу.

Ключові слова: фібриноген, тромбіновий час, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, еритроцити, лімфоцити, лазерне випромінювання.

Вступ. Застосування лазерних технологій за умов росту новоутворення в організмі стає все більш поширеним в експериментальних і клінічних дослідженнях (Zecha et al., 2016). Протипухлинна дія лазерного випромінювання пов'язана з його унікальними властивостями – велика енергетична щільність, монохроматичність, висока когерентність, можливість фокусування. При цьому дія лазерного діоду на організм дозволяє концентрувати енергію в просторі та часі, а також вибирати спектр в дуже вузьких інтервалах (Kisselev et al., 2019). В онкологічній практиці лазери можна використовувати у трьох основних напрямках: фотодинамічна терапія, флуоресцентна діагностика пухлин різної локалізації, руйнування тканин високоенергетичним лазерним випромінюванням (Bensadoun et al., 2018).

Фотодинамічна корекція за умов онкогенезу може бути зумовлена саме низькоінтенсивним лазерним випромінюванням. Сьогодні застосування лазерів не обмежується «візуальними» ло-

калізаціями пухлин, оскільки широко використовуються ендоскопічні лазерні методики для паліативного і радикального лікування різних злоякісних та доброякісних новоутворень внутрішніх органів (Soleymani et al., 2017). Спрямована дія лазерного діоду в ділянку росту пухлини може сприяти зниженню проліферації трансформованих клітин з одночасними змінами біохімічних процесів в органах і системах організму (Jha et al., 2019). Вплив лазерного діоду носить характер пускового сигналу, який виступає в ролі тригерного регулятора клітинного обміну. Низькоінтенсивне лазерне опромінення сприяє індукції ряду ензимів, активує окисно-відновні процеси в тканинах, проявляє стимулюючу дію на систему ДНК-РНК-білок-репарація, підвищує дихальну активність опромінених тканин (Zecha et al., 2016).

Відкритими залишаються питання впливу лазерного випромінювання на коагуляційну ланку системи гемостази. Лазерне випромінювання мо-

же діяти на органи кровотворення та на кров як прямим, так і непрямим шляхом (Li et al., 2015). Так, хвилі лазерного діоду можуть поглинатися порфіринами крові, що викликає зниження резистентності еритроцитів та сприяти їх розпаду. З іншого боку, лазерне випромінювання може активувати роботу органів кровотворення, що сприятиме кількісним і якісним змінам формених елементів крові та змінюватиме напрямок гемостазу (Xing et al., 2017; Pinheiro et al., 2014). Питання дії червоного спектру лазерного випромінювання на організм, у якому розвивається новоутворення, та систему гемокоагуляції залишається до кінця не зрозумілим.

Враховуючи вище вказане, метою роботи було дослідження показників гемокоагуляційної ланки системи гемостазу та аналіз спектру формених елементів крові щурів-пухлиноносіїв за умов впливу лазерного випромінювання.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 120-150 г. Тварин утримували на звичайному харчовому раціоні виварію за умов вільного доступу до води. Для дослідження впливу росту новоутворення на стан коагуляційної ланки системи гемостазу, тваринам трансплантували карциному Герена. Трансплантацію новоутворення здійснювали у формі 0,5 мл 30% суспензії ракових клітин у фізіологічному розчині. Штам карциноми Герена вводили підшкірно в ділянку стегна правої кінцівки. Для зниження росту новоутворення тварин піддавали дії лазерним випромінюванням. Опромінення щурів здійснювали лазерним діодом в червоному діапазоні спектра (довжина хвилі 650 нм) потужністю 50 мВт через шкіру в ділянку росту новоутворення. Експерименти на тваринах проводили відповідно до Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин та виконанням вимог Директиви 86/609/ЄЕС щодо питання захисту тварин.

Тварини були поділені на такі групи: I група – інтактні тварини (контроль); II група – щурі, яких щоденно опромінювали протягом 4-х хвилин в ділянку стегна правої кінцівки; III група – щурі з трансплантованою карциномою Герена (дослідний контроль); IV група – щурі-пухлиноносії, яким ділянку росту карциноми Герена опромінювали лазерним діодом щоденно протягом 4-х хвилин, починаючи з 7-ї доби росту пухлини в організмі (латентна фаза онкогенезу).

Евтаназію щурів проводили під легким ефірним наркозом на 14-у (логарифмічна фаза онкогенезу) та 21-шу (стаціонарна фаза онкогенезу) доби росту карциноми Герена в організмі (7 і 14-та доби після початку опромінення). Для проведення дослідження використовували свіжу плазму крові з антикоагулянтом цитратом натрію, яку отримували шляхом центрифугування протягом 15 хв

при 2500 г. Визначення показників коагулограми, а саме, вмісту фібриногену, тромбінового часу, протромбінового часу та АЧТЧ проводили на аналізаторі BFT II SIEMENS (Німеччина). Кількісні та якісні зміни тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів здійснювали з використанням світлового мікроскопу.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Незважаючи на численні експериментальні дослідження впливу лазерного випромінювання на різні пухлинні тканини, незрозумілими залишаються питання впливу фотонів лазера на злоякісні новоутворення залежно від довжини хвилі, потужності, часу впливу (da Silva et al., 2020). Зміни, які відбуваються в організмі за умов росту новоутворення та впливу лазерного випромінювання можуть бути непередбачуваними. При взаємодії лазерного променя з тканиною новоутворення в ній може відбуватися іонізація біологічних молекул, утворення в тканинах вільних радикалів, що сприятиме деструкції пухлини та проявлятиметься змінами в системі гемостазу (Rossi et al., 2018).

Одним із основних компонентів згортання крові є фібриноген, рівень якого у плазмі крові може вказувати на напрямок коагуляційного процесу. Результати проведених досліджень показали, що чотирнадцятиденне лазерне опромінення щурів щоденно протягом 4-х хвилин у стегно правої кінцівки не призводило до змін рівня фібриногену порівняно з показником інтактних тварин (рис.1). За умов росту в організмі злоякісного новоутворення вміст фібриногену в крові знижувався порівняно з показником інтактних тварин. Причому зниження рівня фібриногену спостерігалося в динаміці росту карциноми Герена з мінімальним його рівнем в стаціонарну фазу онкогенезу (рис.1). Зниження вмісту фібриногену може бути пов'язано з його адсорбцією на поверхні пухлинних клітин, що захищає останні від імунної системи та визначає метастатичний потенціал циркулюючих пухлинних клітин (Lin et al., 2018).

Лазерне опромінення щурів-пухлиноносіїв у ділянку росту карциноми Герена сприяє підвищенню рівня фібриногену в плазмі крові, що, імовірно, порушує його адсорбцію на пухлинних клітинах і він циркулює у крові (рис.1).

Підвищення рівня фібриногену в плазмі крові опромінених щурів-пухлиноносіїв супроводжується підвищенням коагуляційної здатності крові, про що свідчить показник тромбінового часу, який вказує на швидкість перетворення фібриногену в фібрин. Так, спостерігалося зниження тромбінового часу порівняно з неопроміненими пухлиноносійми (рис.2).

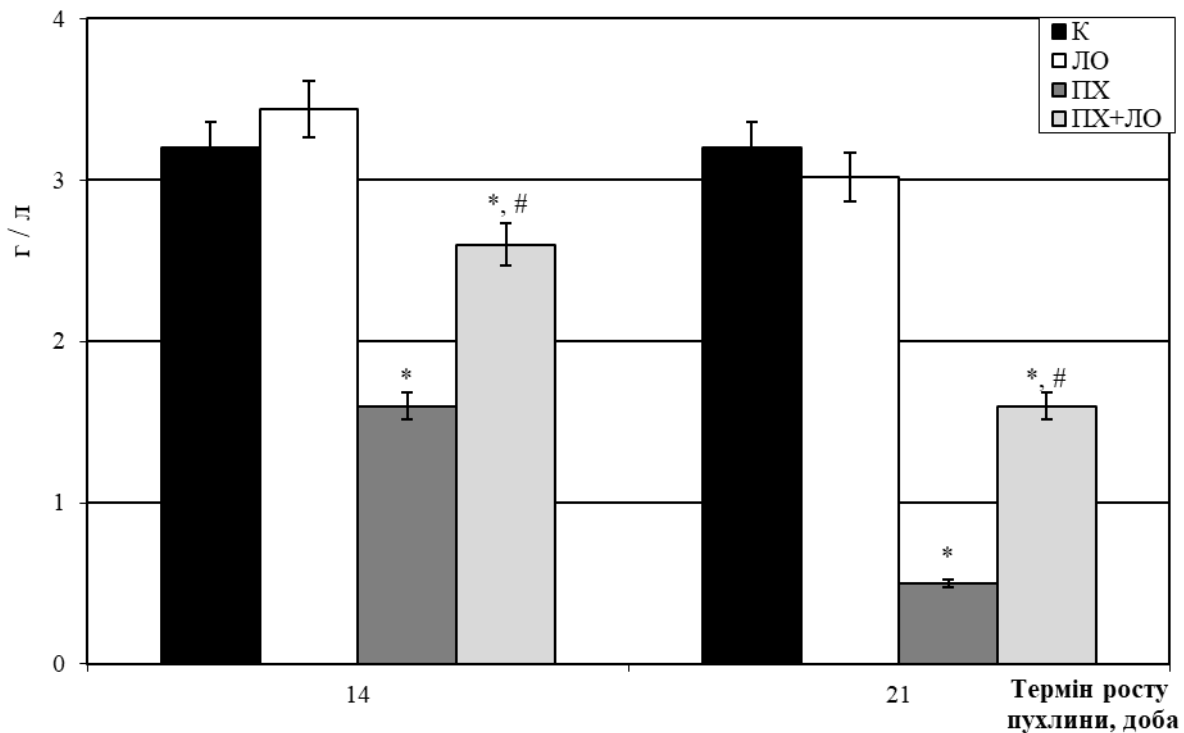


Рис.1. Вміст фібриногену в плазмі крові щурів-пухлиноносців за умов впливу лазерного випромінювання.

Fig.1. The content of fibrinogen in the blood plasma of tumor-bearing rats under the action of laser radiation.

Примітка (тут і надалі): К – інтактні тварини; ЛО – щурі, яких щоденно опромінювали лазерним діодом протягом 4 хвилин у ділянку стегна правої кінцівки; ПХ – щурі з трансплантованою карциномою Герена; ПХ+ЛО – щурів-пухлиноносців, яких щоденно, починаючи з 7-ї доби росту карциноми Герена, опромінювали лазерним діодом протягом 4 хвилин; * – статистично достовірна різниця порівняно з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з щурами-пухлиноносцями ($p \leq 0,05$).

Note (thereafter): C - intact animals (control); LI - rats, which were irradiated daily with a laser diode for 4 minutes in the thigh of the right limb; TB – rats with transplanted Guerin's carcinoma; TB+LO – tumor-bearing rats, which were irradiated daily with a laser diode for 4 minutes, starting from the 7th day of Guerin's carcinoma growth; * – statistically significant difference compared to intact animals ($p \leq 0,05$); # – statistically significant difference compared to tumor-bearing rats ($p \leq 0,05$).

Оскільки тромбіновий час – це час згортання плазми під впливом тромбіну, стандартизованого за активністю на контрольній плазмі, то цей показник характеризує швидкість перетворення фібриногену в фібрин (Lundbech et al., 2020). Встановлений факт свідчить про зниження порушення співвідношення антикоагулянтів та прокоагулянтів, що беруть участь у формуванні третьої фази згортання крові в опромінених пухлиноносцях.

Отже, порушення коагуляційних процесів за умов локальної дії лазерного діоду на пухлинну тканину менше виражені ніж у неопромінених пухлиноносцях. Щоденна дія 4-хвилинного лазерного опромінювання в ділянку стегна правої кінцівки протягом двох тижнів призводить до змін концентрації фактора I згортання крові. Щоб встановити чи є зміни інших факторів згортання крові нами визначений показник протромбінового часу та акти-

вованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ).

Протромбіновий час імітує зовнішній шлях згортання крові та вказує на дефіцит факторів протромбінового комплексу, зокрема факторів II (протромбіну), V (проакцелерину), VII (проконвертину), X (фактора Стюарта-Провера) (Ambelu et al., 2018). Результати проведених досліджень показали, що чотирнадцятиденне опромінювання щурів лазерним діодом у ділянку стегна правої кінцівки в досліджуваному інтервалі часу не призводило до змін протромбінового часу (рис.3.3). Тоді як за умов онкогенезу спостерігалось зниження протромбінового часу в 1,5 рази – в логарифмічну фазу онкогенезу та у 2,4 разів – в стаціонарну фазу онкогенезу порівняно з показниками інтактних щурів (рис.3).

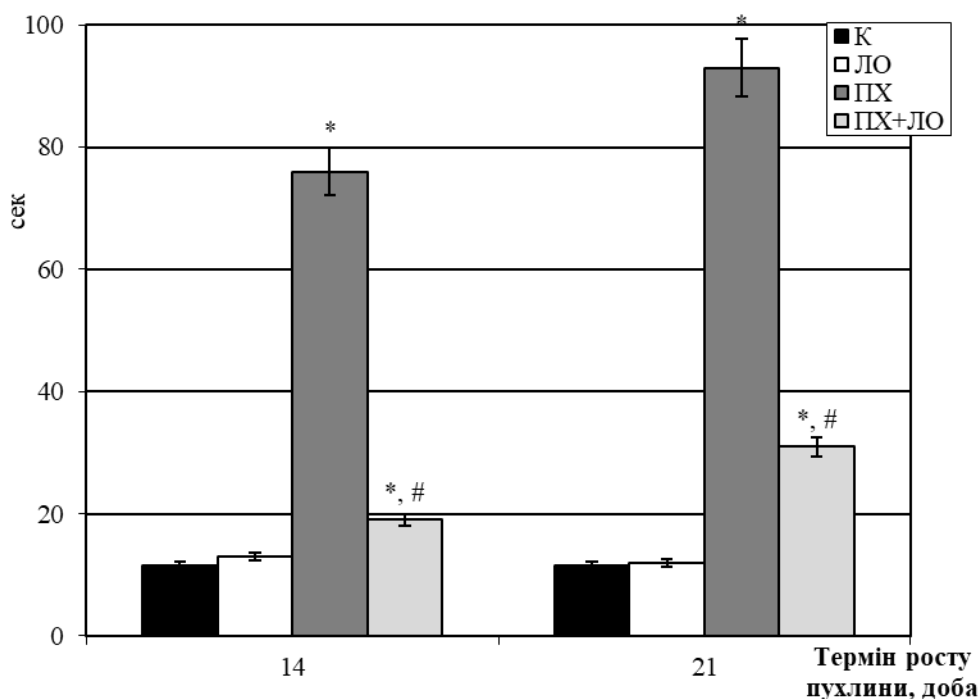


Рис.2. Тромбіновий час крові щурів-пухлиноносіїв за умов впливу лазерного випромінювання.

Fig.2. Thrombin time of blood of tumor-bearing rats under the influence of laser radiation.

Локальне лазерне опромінення в ділянку росту пухлини знижує вплив росту новоутворення на систему гемокоагуляції, оскільки протромбіновий час вищий ніж у неопромінених щурів-пухлиноносіїв (рис.3). Виявлені зміни вказують, що лазерне опромінення тварин-пухлиноносіїв сприяє меншому впливу росту злоякісного новоутворення на зміни факторів згортання крові – I, II, V, VII, X (Wang et al., 2019).

Наступним, дослідженим нами показником коагуляційного гемостазу, було визначення АЧТЧ. АЧТЧ відображає зміну активності факторів внутрішнього механізму формування протромбіназної активності: XII (фактора Хагемана), VIII (фактора Віллебранда), IX (фактора Кристмаса), XI (плазмове попередника тромбопластину, фактора Розенталя), прекалікреїну (фактора Флетчера) та високомолекулярного кініногену (фактора Фіцджеральда) (Ambelu et al., 2018).

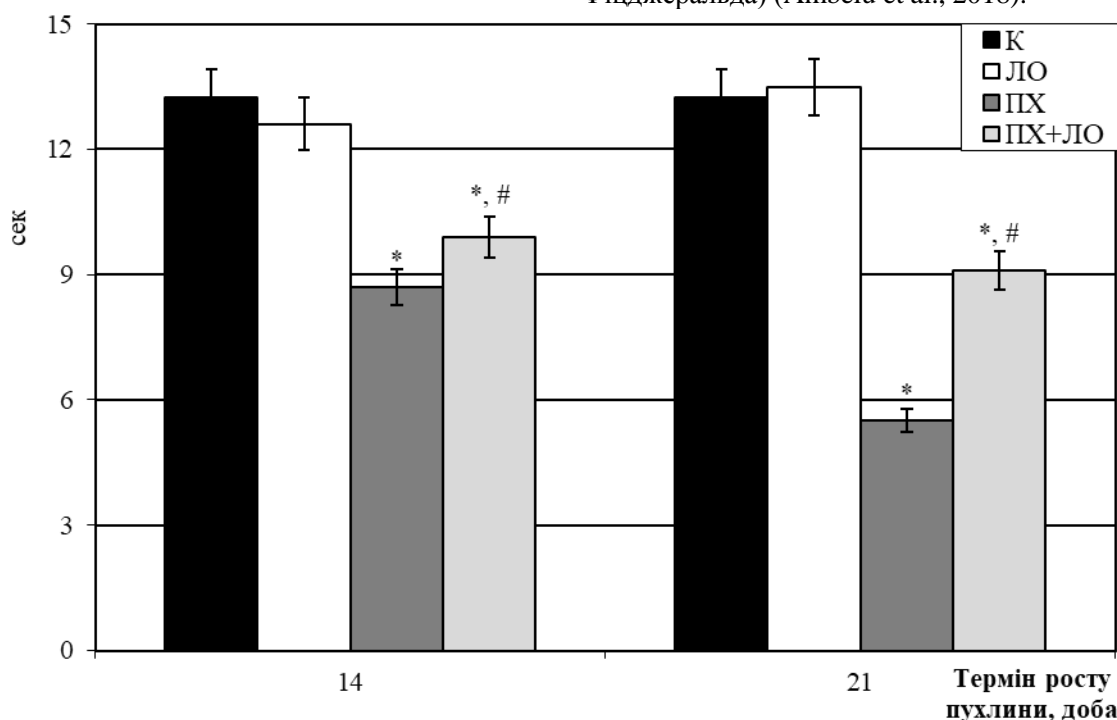


Рис.3. Протромбіновий час крові щурів-пухлиноносіїв за умов впливу лазерного випромінювання.

Fig.3. Prothrombin blood time of tumor-bearing rats under the influence of laser radiation.

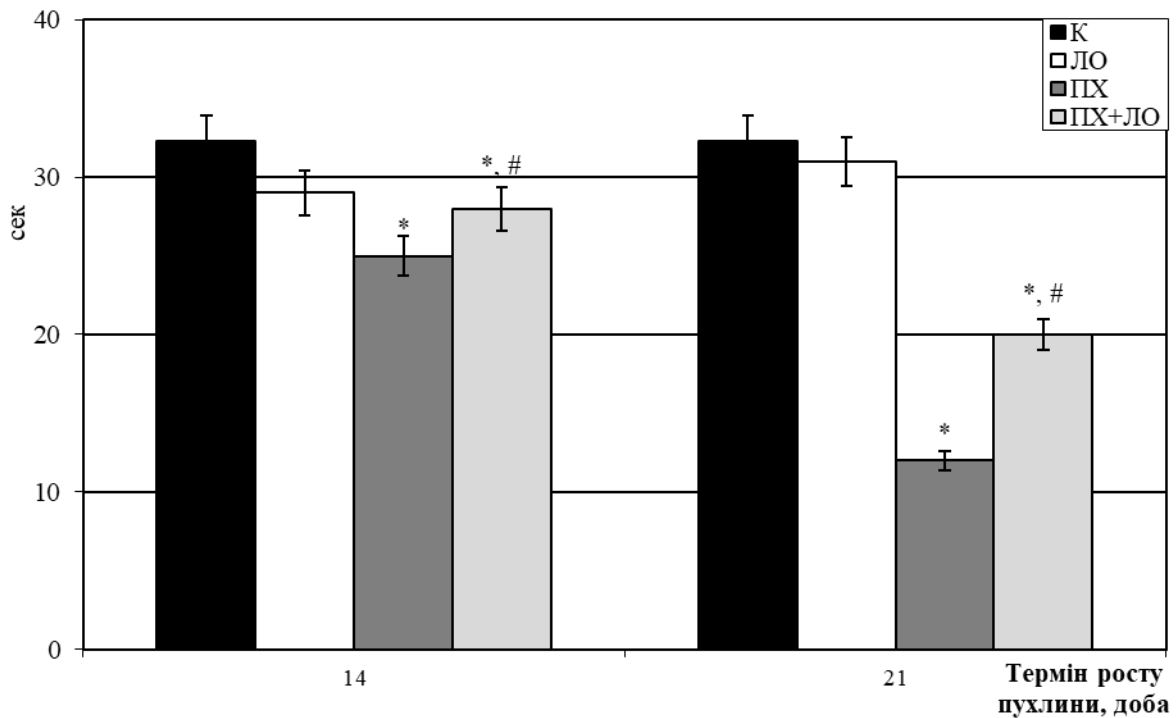


Рис.4. Активований частковий тромбoplastиновий час крові щурів-пухлиноносіїв за умов впливу лазерного випромінювання.

Fig.4. Activated partial thromboplastin time of blood of tumor-bearing rats under the influence of laser radiation.

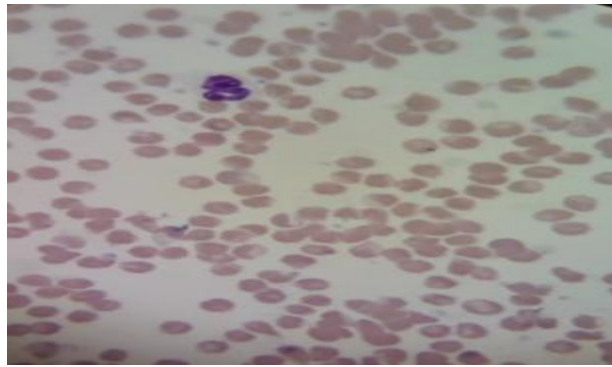
Результати проведених досліджень показали зниження АЧТЧ у щурів-пухлиноносіїв порівняно з показниками контролю (рис.4). Так, у логарифмічну фазу онкогенезу значення АЧТЧ знижувалося у 1,3 рази, а в стаціонарну фазу онкогенезу – у 2,7 рази порівняно з контролем (рис.4), що вказує на розвиток гіперкоагуляції. Двотижневе опромінення щурів у ділянку росту карциноми Герена призводило до підвищення рівня АЧТЧ, що вказує на нормалізацію коагуляційного зсуву в щурів-пухлиноносіїв (рис.4).

Отже, зниження протромбінового часу та АЧТЧ у щурів-пухлиноносіїв свідчить про посилення коагуляції за рахунок відповідних факторів згортання крові, на які вказують ці показники. Так, пухлинні клітини можуть активувати коагулянтну ланку системи гемостазу за рахунок утворення рецептора фактора V, який з'являється на плазмолемі трансформованих клітин (Adesanya et al., 2017). Лазерне опромінення призводить до менш суттєвих змін цих показників.

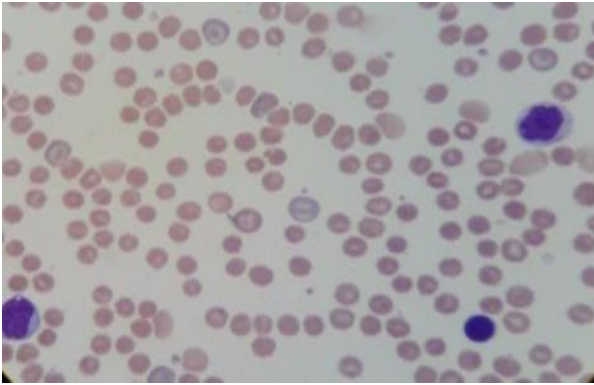
Аналізуючи мазки крові опромінених тварин суттєвих змін порівняно з контролем не виявлено як після семиденного (рис.5Б), так і після чотирнадцятиденного опромінення (рис.5В). Значні зміни спостерігалися в мазках крові щурів-пухлиноносіїв. Так, в період інтенсивного росту

карциноми Герена виявлено злипання еритроцитів та збільшення кількості лімфоцитів, що свідчить про відповідь імунної системи на ріст пухлини в організмі (рис.5Г). В стаціонарну фазу онкогенезу на мазках крові видно, що еритроцити злипаються, зменшується кількість тромбоцитів, руйнуються лімфоцити, спостерігається гіперсегментація сегментоядерних нейтрофілів та з'являються тіні Гумпрехта, які являють собою залишки зруйнованих лімфоцитів (рис.5Д). Кількість тіней Гумпрехта в мазку визначає інтенсивність руйнування лімфоцитів крові, яке збільшувалося по мірі росту новоутворення в організмі (рис.5Г, рис.5Д).

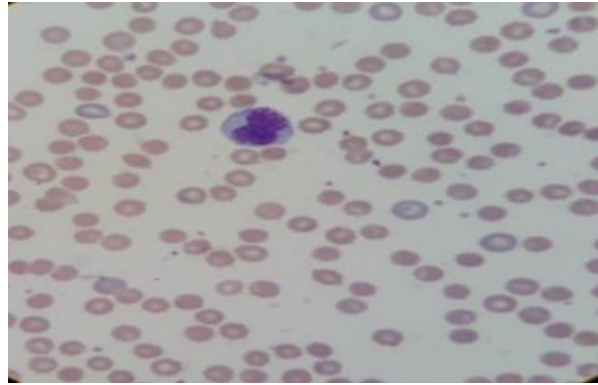
Та на 21-у добу росту карциноми Герена виявлено суттєве злипання еритроцитів, також багато лімфоцитів та виявляються пролімфоцити, спостерігаються тіні Гумпрехта, починають руйнуватися сегментоядерні нейтрофіли (рис.3.12). Під час опромінення щурів-пухлиноносіїв лазерним діодом на мазку крові злипання еритроцитів менше виражене, виявлена менша кількість лімфоцитів та тіней Гумпрехта, наявні сегментоядерні нейтрофіли (рис.5Е, рис.5Є). Зниження руйнування лімфоцитів та утворення тіней Гумпрехта свідчить про менш виражене ураження системи крові в опромінених щурів-пухлиноносіїв (Szerafin et al., 2020).



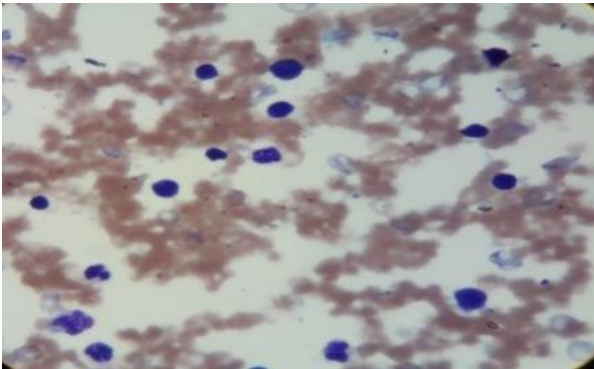
A



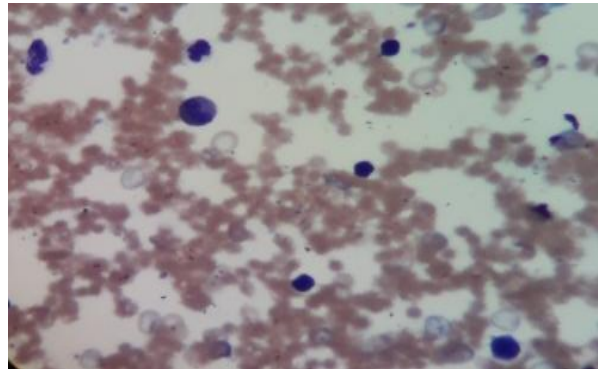
Б



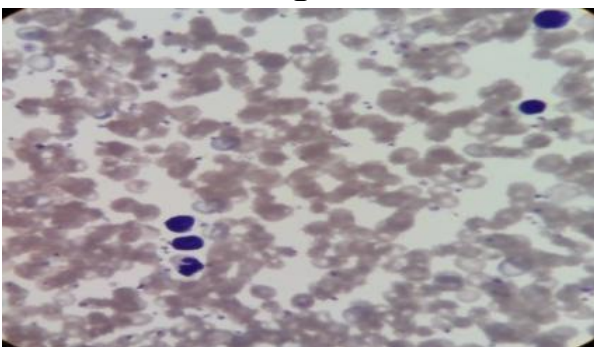
B



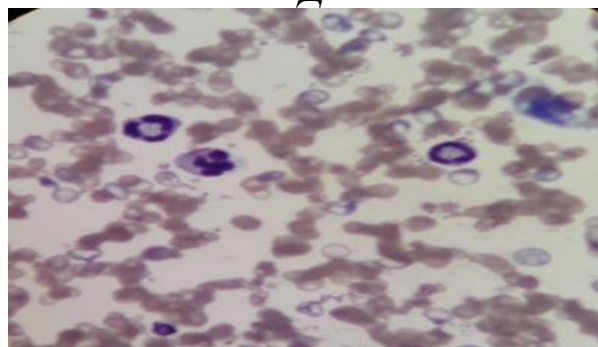
Г



Д



E



Є

Рис.5. Мазок крові щурів-пухлиноносців за умов впливу лазерного випромінювання.

Fig.5. Blood smear of tumor-bearing rats under the influence of laser radiation.

Примітка: А – інтактні тварини; Б та В – щурі, яких щоденно 4 хвилини опромінювали лазерним діодом протягом 7 та 14 днів відповідно; Г та Д – щурі-пухлиноносці на 14 та 21 доби росту карциноми Герена; Е та Ж – щурі-пухлиноносці, яких піддавали дії лазерного діоду, на 14 та 21 доби росту карциноми Герена відповідно.

Note: A – intact animals; Б and В - rats, which were irradiated with a laser diode for 4 minutes daily for 7 and 14 days, respectively; Г and Д – tumor-bearing rats on 14 and 21 days of growth of Guerin's carcinoma; Е and Ж – tumor-bearing rats exposed to the laser diode on days 14 and 21 of Guerin's carcinoma growth, respectively.

Висновок. Опромінення шурів лазерним діодом у ділянку стегна правої кінцівки не призводить до змін системи гемокоагуляції. Ріст в організмі карциноми Герена супроводжується підвищенням процесу гемокоагуляції в динаміці росту новоутворення, про що свідчать показники рівня фібриногену в крові, тромбінового і протромбінового часу, АЧТЧ. Водночас, спостерігаються зміни формених елементів крові. Локальне опромінення шурів в ділянку росту карциноми Герена знижує вплив росту новоутворення на систему гемокоагуляції, про що свідчить нормалізація досліджуваних нами показників.

Список літератури:

- Adesanya M.A., Maraveyas A., Madden L. Differing mechanisms of thrombin generation in live haematological and solid cancer cells determined by calibrated automated thrombography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(8):602-611. doi: 10.1097/MBC.0000000000000644.
- Ambelu Y.A., Shiferaw M.B., Abebe M., Enawgaw B. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet counts of type II diabetes mellitus: a comparative study. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17 (2): 117–121. doi: 10.1007/s40200-018-0347-5.
- Bensadoun R.J. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(4):226-232. doi: 10.1097/CCO.0000000000000452.
- da Silva J.L., Silva-de-Oliveira A.F.S., Andraus R.A.C., Maia L.P. Effects of low level laser therapy in cancer cells—a systematic review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2020;35(3):523-529. doi: 10.1007/s10103-019-02824-2.
- Jha S., Wyld L., Krishnaswamy P.H. The impact of vaginal laser treatment for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(4):e556-e562. doi: 10.1016/j.clbc.2019.04.007.
- Kisselev S.B., Moskvina S.V. The use of laser therapy for patients with fibromyalgia: a critical literary review. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(1):12-20. doi: 10.15171/jlms.2019.02.
- Li D., Chen B., Wu W.J., Wang G.X., He Y.L., Ying Z.X. Experimental study on the vascular thermal response to visible laser pulses. *Lasers Med Sci*. 2015;30 (1): 135-145. doi: 10.1007/s10103-014-1631-3.
- Lin Y., Liu Z., Qiu Y., Zhang J., Wu H., Liang R., Chen G., Qin G., Li Y., Zou D. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1494-1503. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.052.
- Lundbeck M., Krag A.E., Christensen T.D., Hvas A.M. Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thromb Res*. 2020;186:80-85. doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.018.
- Pinheiro A.L., Soares L.G., Marques A.M., Aciole J.M., de Souza R.A., Silveira L. Jr. Raman ratios on the repair of grafted surgical bone defects irradiated or not with laser ($\lambda 780$ nm) or LED ($\lambda 850$ nm). *J Photochem Photobiol*. 2014; 138 (5): 146-154. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.05.022.
- Rossi A.M., Blank N.R., Nehal K., Dusza S., Lee E.H. Effect of laser therapy on quality of life in patients with radiation-induced breast telangiectasias. *Lasers Surg Med*. 2018;50(4):284-290. doi: 10.1002/lsm.22780.
- Soleymani T., Abrouk M., Kelly K.M. An analysis of laser therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2017;43(5):615-624. doi: 10.1097/DSS.0000000000001048.
- Szerafin L., Jakó J., Riskó F., Hevessy Z. The prognostic value of smudge cells (Gumprecht shadows) in chronic lymphocytic leukaemia. *Orv Hetil*. 2012;153(44):1732-7. doi: 10.1556/OH.2012.29477.
- Wang H.S., Ge X.X., Li Q.P., Nie J.J., Miao L. Clinical Significance of Prothrombin Time in Cholangiocarcinoma Patients with Surgeries. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3413969. doi: 10.1155/2019/3413969.
- Xing L., Chen B., Li D., Ma J., Wu W., Wang G. Nd:YAG laser-induced morphology change and photothermal conversion of gold nanorods with potential application in the treatment of port-wine stain. *Lasers Med Sci*. 2017; 32 (3): 629-640. doi: 10.1007/s10103-017-2158-1.
- Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G., Epstein J.B., Sonis S.T., Elad S., Hamblin M.R., Barasch A., Migliorati C.A., Milstein D.M., Genot M.T., Lansaat L., van der Brink R., Arnabat-Dominguez J., van der Molen L., Jacobi I., van Diessen J., de Lange J., Smeets L.E., Schubert M.M., Bensadoun R.J. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016; 24(6):2781-92. doi:10.1007/s00520-016-3152-z

References:

- Adesanya M.A., Maraveyas A., Madden L. Differing mechanisms of thrombin generation in live haematological and solid cancer cells determined by calibrated automated thrombography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(8):602-611. doi: 10.1097/MBC.0000000000000644.
- Ambelu Y.A., Shiferaw M.B., Abebe M., Enawgaw B. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet counts of type II diabetes mellitus: a comparative study. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17 (2): 117–121. doi: 10.1007/s40200-018-0347-5.
- Bensadoun R.J. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(4):226-232. doi: 10.1097/CCO.0000000000000452.
- da Silva J.L., Silva-de-Oliveira A.F.S., Andraus R.A.C., Maia L.P. Effects of low level laser therapy in cancer cells—a systematic review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2020;35(3):523-529. doi: 10.1007/s10103-019-02824-2.
- Jha S., Wyld L., Krishnaswamy P.H. The impact of vaginal laser treatment for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a systematic re-

- view and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(4):e556-e562. doi: 10.1016/j.clbc.2019.04.007.
6. Kisselev S.B., Moskvina S.V. The use of laser therapy for patients with fibromyalgia: a critical literary review. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(1):12-20. doi: 10.15171/jlms.2019.02.
 7. Li D., Chen B., Wu W.J., Wang G.X., He Y.L., Ying Z.X. Experimental study on the vascular thermal response to visible laser pulses. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1): 135-145. doi: 10.1007/s10103-014-1631-3.
 8. Lin Y., Liu Z., Qiu Y., Zhang J., Wu H., Liang R., Chen G., Qin G., Li Y., Zou D. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1494-1503. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.052.
 9. Lundbeck M., Krag A.E., Christensen T.D., Hvas A.M. Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thromb Res*. 2020;186:80-85. doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.018.
 10. Pinheiro A.L., Soares L.G., Marques A.M., Aciole J.M., de Souza R.A., Silveira L. Jr. Raman ratios on the repair of grafted surgical bone defects irradiated or not with laser (λ 780 nm) or LED (λ 850 nm). *J Photochem Photobiol*. 2014; 138 (5): 146-154. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.05.022.
 11. Rossi A.M., Blank N.R., Nehal K., Dusza S., Lee E.H. Effect of laser therapy on quality of life in patients with radiation-induced breast telangiectasias. *Lasers Surg Med*. 2018;50(4):284-290. doi: 10.1002/lsm.22780.
 12. Soleymani T., Abrouk M., Kelly K.M. An analysis of laser therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2017;43(5):615-624. doi: 10.1097/DSS.0000000000001048.
 13. Szerafin L., Jakó J., Riskó F., Hevessy Z. The prognostic value of smudge cells (Gumprecht shadows) in chronic lymphocytic leukaemia. *Orv Hetil*. 2012;153(44):1732-7. doi: 10.1556/OH.2012.29477.
 14. Wang H.S., Ge X.X., Li Q.P., Nie J.J., Miao L. Clinical Significance of Prothrombin Time in Cholangiocarcinoma Patients with Surgeries. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3413969. doi: 10.1155/2019/3413969.
 15. Xing L., Chen B., Li D., Ma J., Wu W., Wang G. Nd:YAG laser-induced morphology change and photothermal conversion of gold nanorods with potential application in the treatment of port-wine stain. *Lasers Med Sci*. 2017; 32 (3): 629-640. doi: 10.1007/s10103-017-2158-1.
 16. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G., Epstein J.B., Sonis S.T., Elad S., Hamblin M.R., Barasch A., Migliorati C.A., Milstein D.M., Genot M.T., Lansaat L., van der Brink R., Arnabat-Dominguez J., van der Molen L., Jacobi I., van Diessen J., de Lange J., Smeets L.E., Schubert M.M., Bensadoun R.J. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016; 24(6):2781-92. doi:10.1007/s00520-016-3152-z

INFLUENCE OF LOW-LEVEL LASER IRRADIATION ON THE HEMOCOAGULATION CASCADE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM OF RATS WITH TRANSPLANTED GUERIN'S CARCINOMA

O. V. Ketsa, M. M. Marchenko

The mechanisms of anticancer action of laser radiation in the red range of the spectrum (wavelength 650 nm) with a power of 50 mW are studied. Irradiation of rats was carried out with a laser diode through the skin into the area of growth of Guerin's carcinoma. Guerin's carcinoma was transplanted by injecting 0.5 ml of a 30% suspension of cancer cells in saline into the thigh of the right limb. Animals were divided into four groups: group I – intact animals (control); group II – rats, which were irradiated daily for 4 minutes in the thigh of the right limb; group III - rats with transplanted Guerin's carcinoma; group IV - tumor-bearing rats, which were exposed to laser radiation in the area of tumor growth. Euthanasia of animals was performed under light ether anesthesia on the 14th and 21st day of tumor growth in the body. For the study of the blood coagulation system of rats used biochemical coagulogram with the analysis of the following indicators - the content of fibrinogen, thrombin and prothrombin time, activated partial thromboplastin time (APTT), platelet count. Analysis of blood smears was performed using a light microscope. It was found that the daily four-minute action of laser irradiation in the thigh of the right limb does not lead to changes in the hemocoagulation system. The growth of Guerin's carcinoma in the body leads to a decrease in the concentration of factor I blood clotting (fibrinogen) and an increase in thrombin time. At the same time, a decrease in prothrombin time and APTT was detected, which indicates hypercoagulation processes that occur due to II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII coagulation factors, which can negatively affect the general condition of the body. The changes we detected in the blood smears were manifested by erythrocyte adhesion, platelet depletion, lymphocyte disintegration, hypersegmentation of segmental neutrophils, and the appearance of Gumprecht shadows, which are remnants of destroyed lymphocytes. The four-minute action of the laser diode on the growth site of Guerin's carcinoma improves the clinical and biochemical parameters of the rat blood coagulation system in the logarithmic and stationary phases of oncogenesis.

Keywords: fibrinogen, thrombin time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelets, lymphocytes, laser irradiation.

Отримано редколегією 05.03.2021 р.