

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ СИНЬОГО СВІТЛА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ПРАКТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ

Карандашов В.І.

ФДБУ «Державний науковий центр лазерної медицини ФМБА Росії», м. Москва, Росія

Аналізуються механізми реакції живих організмів на вплив оптичним випромінюванням в діапазоні синього світла. Відкриті «відповіді на синє світло» у людини реалізовані в клінічній практиці як засіб лікування ряду захворювань.

Ключові слова: синє світло, кріптохром, синтез енергії в мітохондріях, фототерапія.

Фізичні та морфогенетичні властивості синього світла

Початок життя на Землі прямо або побічно залежить від сонячного світлового потоку. Найважливішим процесом є конвертація світлової енергії в хімічну. Цей процес визначається як фотосинтез і характеризується високими енергіями. Другою найважливішою функцією світла є регуляція фотоморфогенетичних процесів. Особливу роль в регуляції відіграє випромінювання в синій частині спектра. Це пов'язано з тим, що електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі між 420 і 480 нм має мінімальну абсорбцію і розсіювання у воді. Світло з цією довжиною хвилі проникає на глибину 250 м, перш ніж його інтенсивність впаде до 1% від початкової. Еквівалентна редукція інтенсивності випромінювання при більш коротких і більш довгих хвилях становить 30 м для ультрафіолетової радіації і 15 м для червоного світла [32]. Якщо ж взяти до уваги, що до тих пір, поки не утворився озоновий шар атмосфери, який перешкоджає згубній дії УФ-випромінювання на живі системи, і розвиток живих організмів йшов у воді, то стає зрозумілим, що система регуляції розвивалася в напрямку рецепції оптичного випромінювання в цій частині спектра. Ці процеси є низькоенергетичними і здійснюються за допомогою пігментів, що не беруть участі у фотосинтезі [33].

Реакція організму навіть на невеликий світловий вплив є сильною та дієвою, тому що глибинний зв'язок «світло-біологічна речовина» зумовлений тривалим процесом еволюції. Група різноманітних за своїми фізіологічними проявами фоторегуляторних процесів, індукованих короткохвильовим випромінюванням синьо-фіолетового діапазону спектра, об'єднується терміном «відповіді на синє світло». Пігмент, що поглинає в цій області спектра,

отримав назву кріптохром. Спочатку передбачалося, що фоторегуляторні процеси характерні тільки для таємношлюбних, або кріптогамних, рослин. Однак згодом з'ясувалося, що регуляція синім світлом поширена і серед явношлюбних, тобто квіткових рослин. У всіх цих організмів фоторегуляторні системи, що поглинають оптичне випромінювання в діапазоні 365-475 нм, забезпечують контроль над різноманітними фізіологічними функціями: швидкістю і вектором росту клітин, морфогенезом і клітинним диференціюванням, створенням репродуктивних структур, біологічною рухливістю клітин, циркадними ритмами [32].

В фотобіології світлове визнання отримали роботи співробітника АН СРСР Н.П.Воскресенської, які були проведені в другій половині ХХ століття, з дослідження регуляторної дії синього світла на вищі рослини. Вона показала, що фоторегуляторні реакції мають складний підсилювальний апарат, який дозволяє отримувати суттєві біологічні відповіді за допомогою мінімальної кількості пігменту і світла. При цьому енергія синього світла, поглинена пігментом, споживається на його внутрішньомолекулярні перебудови. Подальша взаємодія цього видозміненого пігменту з оточуючими макромолекулами викликає зміну шляхів метаболізму. Рослина, яка була вирощена при опроміненні синьою частиною світлового спектра, має більш високу активність процесів фотосинтезу, у неї збільшена потенційна активність реакції ланцюга перенесення електронів, що дозволяє здійснювати ефективний фотосинтез при високих інтенсивностях світла. Якщо рослину виростити в умовах синього або інших спектрів світла, то в першому випадку активність біосинтезу білка буде значно вище [2, 3].

Майже одночасно (але дещо пізніше) у кількох зарубіжних дослідних центрах при координа-

ції та безпосередній участі професора ботаніки з Марбурга (ФРН) Хорста Зенгера (Horst Senger) дослідження були продовжені в більш широкому масштабі. Результатом цієї комплексної дослідницької роботи з'явився вихід у світ в 1987 р. фундаментальної праці «Відповіді на синє світло у рослин і мікроорганізмів» («*Blu Light Responses: phenomena and occurrence in plants and microorganisms*») [32].

Враховуючи єдність рослинного і тваринного світу, слід було чекати, що й у тварин світлове випромінювання з довжиною хвилі 420-480 нм бере участь в регуляції різних процесів. Досліди по дії кольорових променів на розвиток, зростання та інтенсивність обмінних процесів були розпочаті ще в середині XIX століття. Майже у всіх випадках експериментатори спостерігали, що розвиток і зростання (поросята, телята, яйця форелі, жаби, личинки мух, пуголовки і т.д.) при синьому світлі відбувається значно швидше, ніж при інших видах освітлення. Відомий французький фізіолог Мошотт (Moleschott) вивчав дію кольорових променів на інтенсивність обмінних процесів за кількістю виділеного при диханні вуглекислого газу. У досліджах на тваринах він встановив, що найбільша кількість газу виділяється при синьому світлі. Якщо кількість CO₂, яка виділяється у темряві, прийняти за 100%, то при червоному світлі виділяється 100,5%, а при синьому - 115%. Отже, світлове випромінювання синього діапазону збільшувало активність обмінних процесів. Це, у свою чергу, призводило до збільшення рухової активності. Так, за даними цього ж автора, число рухів зародків саламандри за одну хвилину було в тіні - 1, при червоному світлі - 6, жовтому - 0, зеленому - 8, синьому - 46 [28].

Коган Б.С. в 1884 р. встановив, що у собак випромінювання в діапазоні синього світла дає «максимальну напругу життєвих процесів з перевагою під впливом останніх досконалішого метаморфозу» [9]. Подібних дослідів, а також дослідів, в яких вивчалась стимулююча дія оптичного випромінювання в діапазоні довжин хвиль 420-480 нм на ріст та розвиток різних тварин, було проведено на початку минулого століття достатньо багато як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками. Інтерес до цього питання, однак, не згас і досі. Оскільки штучне освітлення - ключовий момент у вирощуванні бройлерів, S. Rozenboim [29] досліджував дію монохроматичного світла на швидкість росту. Бройлери були розбиті на 4 групи, які вирощувалися при білому, зеленому, червоному і синьому світлі. В перші 3 доби найбільший приріст у вазі дала

«зелена» група, але до 20-го дня «синя» група вирвалася далеко вперед. Оскільки раціон харчування у бройлерів був абсолютно однаковий, то ефект був обумовлений більш інтенсивним метаболізмом і синтезом енергії при синьому світлі. J.Volpato і K.Barreto [37] у риб, що живуть в акваріумі, викликали стрес методом обмеження простору пересування. Риби були розділені на три групи і поміщені в акваріуми, накриті синім, зеленим і безбарвним целофаном. Інтенсивність освітлення становила 250 люкс. Стрес оцінювали за рівнем кортизолу в плазмі. Тільки в «синьому» акваріумі рівень кортизолу у риб не збільшувався. Таким чином, було доведено, що оптичне випромінювання синього діапазону спектра попередує розвиток стресу.

Незважаючи на давній інтерес дослідників до цього дивовижного діапазону оптичного випромінювання, дослідження механізмів впливу світла з довжиною хвилі 420-480 нм на організм людини носить обмежений характер. В той же час вимагають свого пояснення лікувальні ефекти при застосуванні світлового випромінювання синього діапазону, які спостерігалися на початку - середині XX століття та були «фантастичними» по тому рівню медицини.

У 1998 р. Y.Miyamoto і A.Sancar відкрили існування в сітківці ока людини фотопігментів, ідентичних кріптохромам рослин, - відомих тригерів росту і регуляторів різних функцій. Ці фотопігменти були названі «кріптохром-1» і «кріптохром-2». Вони вибірково поглинають світлове випромінювання з довжиною хвилі в діапазоні 430-480 нм і по зоровому нерву передають сигнал у супрахіазматичне ядро (nucleus suprachiasmaticus) [27].

До цього відкриття було відомо існування в сітківці чотирьох світлопоглинаючих типів клітин. Клітини одного типу (палички) відповідають за зір в темряві, три інших (колбочки) контролюють кольоровий зір. Відкритий в 1877 р. пігмент, відомий як опсин, який залежить від вітаміну А і локалізується в сітківці, дає ссавцям можливість бачити завдяки абсорбції світла і передачі візуального сигналу через зоровий нерв у мозок. Новий відкритий пігмент має в активній частині флавінаденіндинуклеотид (ФАД), поглинає тільки світлове випромінювання в синьому діапазоні, залежить від вітаміну В₂ і не бере участі в функції зору. При втраті зору біологічний годинник продовжує функціонувати [36].

Важливу роль у відкритті регулюючої дії світлового випромінювання синього діапазону спектра на біологічні ритми зіграв експеримент, проведений Y.Brainard та соавт. в 2001 р., під час

якого була ідентифікована специфічна хвиля світлового випромінювання 446-477 нм, яка пригнічує продукцію мелатоніну [23]. Це має дуже важливе значення для медицини, оскільки в основі дії світлової терапії лежить мелатонінова теорія сезонних ефективних розладів і пов'язана з нею теорія зсуву добових (циркадних) ритмів людини. Світло може не тільки змінювати циркадні ритми мелатоніну (гормон шишкоподібної залози), а й впливати на їх фази і амплітуди.

Спочатку вважали, що пігмент, який керує циркадними ритмами, знаходиться в сітківці ока - тонкому чутливому шарі, що покриває очне дно. Але, згідно нової теорії, кріптохром міститься в структурах інших, ніж світлочутливі рецептори - палички і колбочки. Встановлено наявність цього світлочутливого пігменту не тільки в сітківці ока, але і в шкірі людини. Крім того, «молекулярні годинники» були виявлені і в інших органах: печінці, нирках, серці [36]. Даний фотопігмент стимулює виробництво мелатоніну, що відіграє важливу роль у формуванні циркадних ритмів людини. Таким чином, цикли світла і темряви, або дня і ночі, впливають на секрецію мелатоніну. Виникаючі циклічні зміни його рівня - високий вночі і низький протягом дня - визначають добовий біологічний ритм.

В експерименті Y.Brainard брали участь 72 здорових добровольця, які були піддані впливу світла з дев'ятьма різними довжинами хвиль - від синього до помаранчевого. Експеримент починався опівночі, коли рівень мелатоніну найбільш високий. Добровольцям на дві години зав'язали очі і взяли аналізи крові. Потім кожна людина протягом 90 хвилин була піддана опроміненню світлом певної довжини хвилі. Після чого був взятий повторний аналіз крові. В результаті виявилось, що найбільший вплив на синтез мелатоніну надає саме світлове випромінювання з довжиною хвилі 446-477 нм. Автори писали: «... це відкриття може дати безпосередній поштовх терапевтичному застосуванню синього світла для лікування зимової депресії та десинхронозів».

В даний час оптичне випромінювання цього діапазону з успіхом застосовується в неврологічних і геронтологічних клініках для лікування безсоння, депресивних станів, десинхронозів, хвороби Альцгеймера, Паркінсона, синдрому хронічної втоми [22, 26, 35].

Механізми дії оптичного випромінювання синього діапазону спектра

Вирішення проблеми фоторецепції оптичного випромінювання синього діапазону спектра у лю-

дини і тварин може бути успішною, якщо розглянути її в контексті з відомими механізмами регуляторної дії подібного оптичного випромінювання в рослинному світі. Відомо, що через фоторегуляторні реакції світло визначає всю стратегію розвитку зеленої рослини. Вищі зелені рослини містять щонайменше два фоторегуляторних пігмента - фітохром і кріптохром [32].

Фітохром - це тетрапіррол з відкритим ланцюгом, асоційований з білком. Дія фітохрома на різні фізіологічні функції організму пов'язана з його оборотними перетвореннями під впливом червоного світла (довжина хвилі 660 нм) і далекого червоного (730 нм) світла. При дії світла з довжиною хвилі 660 нм фітохром переходить у фізіологічно активну форму, під впливом світла з довжиною хвилі 730 нм - в неактивну форму. При поглинанні світла 660 нм відбувається зміна конфігурації пігмента і асоційованого з ним білка, що є початком трансдукції світлового сигналу в біологічну відповідь.

Кріптохром - пігмент, що поглинає світло в синій області спектра. Кріптохром поширений не тільки серед рослин, але і серед безхребетних тварин; крім того, це єдиний регуляторний апарат фізіологічних відповідей грибів.

Фоторегуляторні системи, що поглинають світло, забезпечують контроль за різноманітними фізіологічними функціями: швидкістю і вектором росту клітин, процесами клітинного диференціювання і морфогенезу, створенням репродуктивних структур, циркадним ритмом конідиотворення, синтезом каротиноїдних пігментів, біологічною рухливістю клітин [29].

Хімічна природа кріптохрома довгий час обговорювалася, але зараз встановлено, що це флавін. Фотохімічна активність флавіна обумовлена його переходом з основного стану в збуджений синглетний, а потім у триплетний стан, який відрізняється високою каталітичною активністю [30].

Існує досить багато експериментальних доказів вирішальної ролі флавінів в рецепції світлового випромінювання в діапазоні 365-475 нм. Так, азід натрію і йодід калію, що викликають зменшення збуджених станів флавіна, є сильними інгібіторами процесів, контрольованих синім світлом.

Використання структурних аналогів рибофлавіна - 1-деза-рибофлавіна і роцеофлавіна - дозволило індукувати фотофізіологічні процеси у *N. Crassa*: зсув фази циркадного ритму утворення конідій і пригнічення конідиогенезу при опроміненні клітин світлом в зоні поглинання цих аналогів (540 нм), тобто поза нормального спектра дії фізіологічної відповіді. Виснаження фонду

флавінів призводить до летального результату для клітини. Дефіцит флавінів в клітині визначає зниження інтенсивності фізіологічної відповіді у *N. Crassa* - зсув фази циркадіанного ритму конідації та каротиногенезу [30].

Молекулярна організація фоторецепторного апарату не вивчена. Можна припустити, що функціонують флавопротеїни, впорядковано орієнтовані в площині клітинної мембрани, а не вільні молекули флавінових коферментів, хоча і така можливість не виключена.

М.С.Крицький і Є.К.Чернишова (1988) у роботі «Деякі проблеми рецепції короткохвильового видимого світла» писали: «При спробах сформулювати експериментально обґрунтовані судження про природу механізму фоторецепції синього світла вражає вислизуючий характер проблеми. Дійсно, ґрунтуючись на даних сьогодення, ми не можемо беззастережно сказати, в яких субклітинних елементах локалізован фоторецепторний пігмент, який характер зв'язку хромофорної групи з білком та навіть яка природа самого хромофора». Можна лише робити більш-менш обґрунтовані припущення про хімічну та структурну основу фоторецепторного механізму [11]. Однак незважаючи на те, що, здавалося б, є достатньо підстав вважати флавін хромофором фоторецепторного пігменту, впевненість у цьому носить скоріше статистичний характер. Вона базується не на прямих дослідках з виділення та фізико-хімічного вивчення фоторецепторного пігменту, а на сукупності непрямих доказів, які в більшості випадків краще узгоджуються з уявленнями про участь флавіна, а не каротиноїда в рецепторному акті.

М.С.Крицький і Є.К.Чернишова стверджували, що «... система рецепції синього світла, можливо, являє собою надзвичайно примітивний в еволюційному відношенні регуляторний механізм, що іде своїми коренями в найдавніші епохи становлення життя на Землі». В цьому плані вкрай цікава його здатність зберегти широку екологічну нішу, асоціювавшись з універсальними регуляторними системами сучасної клітини, наприклад, механізмом контролю в ній циклічних нуклеотидів. Початком трансдукції світлового сигналу кріптохромом є його окислювально-відновні перетворення, пов'язані з відновленням цитохрому В [11].

Фоторегулятори в рослинній клітині забезпечують швидкі і повільні фізіологічні відповіді. Швидкі, легко оборотні відповіді на світло відносяться до розряду фотомодуляцій. При цьому швидкий вплив фітохрома і кріптохрома на метаболізм викликається їх дією на активність ферментів. На цей час налічується вже більше ста

ферментів, які підкоряються регулюванню світлом за допомогою цих фоторецепторів.

Прямі дії світла на активність ферментів можна очікувати в тому випадку, якщо він містить в якості кофермента який-небудь пігмент (найчастіше флавіномононуклеотид - ФМН). При цьому поглинання синього світла і збудження пігменту призводять до зміни конформації пов'язаної з ним білкової молекули і, отже, активності ферменту.

Опосередкована дія світла на активність ферменту пов'язана зі зміною стану мембран клітини, іонного середовища і рН.

Повільні відповіді виникають у разі, якщо світло діє на геном. При цьому зміна експресії геному передбачає синтез нових або посилення синтезу вже існуючих білків за рахунок дерепресії світлом потенційно активних генів. Світло при цьому може діяти безпосередньо на світлочутливі ділянки геному або ж опосередковано, через якийсь створений під його впливом продукт.

Оптичне випромінювання в діапазоні 430-475 нм надає швидку регуляторну дію на фотосинтетичний метаболізм вуглецю у рослин, попередньо вирощених на білому світлі. Вже через секунди впливу випромінювання з цією довжиною хвилі активує утворення органічних кислот, амінокислот та інгібує утворення фосфорних ефірів цукрів і вільних вуглеводів. Максимальна активність включення $^{14}\text{CO}_2$ в амінокислоти і малат припадає на область спектра 458-480 нм, що збігається з максимумом активації утворення білків при опроміненні [3].

Встановлено, що світлове випромінювання в синій частині спектра активує поглинання кисню і виділення CO_2 , причому спектр дії активації синім світлом поглинання кисню найближче до спектра поглинання флавінів. Можливо, що дія такого випромінювання на метаболізм, зокрема на біосинтез білків, опосередковано його дією на кисневий режим клітини. Випромінювання з довжиною хвилі 430-475 нм має істотне значення в процесі швидкої фоторегуляції фотосинтезу, впливаючи на ступінь продигового опору дифузії CO_2 в хлоропласт. Навіть дуже слабке випромінювання викликає швидке, незалежне від фотосинтезу, відкривання продигової щілини [2].

Регуляторна дія випромінювання з довжиною хвилі 430-475 нм через продихи доводиться дослідами, в яких фотосинтез, що протікає при насичуючому червоному світлі, збільшується більш ніж в 2 рази при додаванні до нього всього 2% синього світла. Механізм дії випромінювання з довжиною хвилі 430-475 нм на ступінь відкриття продихів пов'язують з його дією на мембрану замикаючих клітин, в яку вбудований флавін, спонуканням

транспорту електрона, зміною протонного градієнта, активності поглинання калію та енергетичних можливостей замикаючих клітин [3].

Якщо рослину виростити в умовах синього або червоного світла, то в першому випадку активність біосинтезу білка буде значно вище. Під впливом випромінювання з довжиною хвилі 430-475 нм відбуваються серйозні перебудови молекулярної та структурної організації хлоропластів, збільшується потенційна активність реакцій ланцюга перенесення електрона на НАДФ як за рахунок збільшення активності реакцій фотосистеми 2 (ФС 2), так і спряження ФС 1 і ФС 2, збільшується кількість реакційних центрів обох фотосистем. У рослин, вирощених на випромінюванні з довжиною хвилі 430-475 нм, що незвично високе, нетипове для рослин, вирощених на білому світлі, співвідношення моногалактозилдігліцерид / дігалактозилдігліцерид (МГДГ/ДГДГ). Спостережуваний зсув у бік переважання МГДГ, що характеризується високим ступенем ненасиченості, може сприяти зміні в'язкості мембрани і посиленню внаслідок цього рухливості компонентів електронно-транспортного ланцюга.

Участь оптичного випромінювання синього діапазону спектра в фотореактивації

Фотореактивація визначається як процес відновлення життєздатності УФ-опромінених клітин шляхом подальшого впливу більш довгохвильовим світлом з максимумом ефективності в області 350-450 нм. Цей широко розповсюджений фотобіологічний процес здійснюється за участю спеціального світлочутливого ферменту - фотоліази, субстратом якого є УФ-індуковані продукти пошкодження ДНК тільки одного типу - циклобутанові пірімідінові димери.

В реакції мономеризації димерів каталітичний акт у ферментсубстратному комплексі протікає тільки під дією світла, тобто фотоліаза «працює» в електронно-збудженому стані.

Хромоформні угруповання ідентифікуються як сполуки флавінової природи: у дріжджової фотоліази це відновлений флавінаденін-дінуклеотид (ФАД-восст) з максимумом поглинання на довжині хвилі 380 нм, у бактеріальної - похідне діазофлавіна з максимумом поглинання в діапазоні довжин хвиль від 375 до 420 нм.

Вплив оптичного випромінювання на синтез енергії

Довгий час було прийнято вважати, що біохімічні процеси в тваринній клітині протікають в абсолютній темряві. Однак дослідження клітин за допо-

могою високочутливих приймачів випромінювання показало, що величезна кількість метаболічних реакцій супроводжується світлінням. Висловлювалася гіпотеза про те, що темнові біохімічні реакції можуть регулюватися потоком оптичних квантів, що виникають у клітині в результаті пошкодження або фізіологічної стимуляції.

Найбільш просте пояснення процесу світлозалежного фосфорилування можна дати з позиції «фотохімічного механізму»: при освітленні синім світлом відбувається збудження флавопротеїнів мітохондрій. Триpletний флавін володіє високою реакційною здатністю і може сам окислити субстрати (альфа-кетоглутарат, НАДН) або генерувати синглетний кисень, який легко окислює фосфоліпіди, альфа-кетоглутарат, НАДН. Перенесення електронів під впливом світла призводить до вивільнення енергії, яка може бути витрачена або на фосфорилування, якщо є спряження, або дисипувати в тепло з передачею його на воду [1].

К.Я.Кондратьєв та П.П.Федченко [10] для перевірки варіанту участі в фоторегуляції флавінопротеїнового комплексу, де роль «антени» грає флавін, провели експерименти на мітохондріях, в ході яких проводилася фотоактивація окремих ланок електрон-транспортного ланцюга (ЕТЛ), що включає флавіни і залізопротеїни. Експерименти виконані на мітохондріях міокарда білих безпородних мишей, виділених методом диференціального центрифугування. Активність мітохондрій знайдена при звичайних умовах денного освітлення і при додатковому опроміненні монохроматичним світлом (406, 420, 426, 430, 445, 446 нм). Крім галогенної лампи, світло якої фільтрувалося через вузькосмуговий інтерференційний фільтр, використовувалася електрична дуга постійного струму, палаюча між залізними електродами. Лінійчатий спектр дуги включав частоти, відповідні смугам поглинання залізопорфіринів, що знаходяться в реакційних центрах переносників електронів в ЕТЛ мітохондрій.

В результаті експериментів був вивчений спектр дії синього світла на сукцинатдегідрогеназну активність (СДГА) мітохондрій. Замість одного широкого максимуму в спектрах дії синього світла (400-480 нм) автори виявили дві вузькі смуги з максимумами на 430 і 465 нм. Наявність мінімуму поблизу 445 нм пояснюється блокуванням термінального переносника електронів цитохром-С-оксидази. Короткохвильовий максимум (430 нм) визначається поглинанням цитохрому і можливим внеском з боку цитохрому С і С1. Довгохвильовий максимум (465 нм) існує за рахунок збудження флавінопростетическої групи сукцинатдегідрогенази. Опромінення

дугою призводило до більш ніж дворазового збільшення СДГА мітохондрій.

Таким чином було доведено можливість активування синім світлом окремих компонентів ЕТЛ і запропонована теорія фоторегуляції з урахуванням особливостей тонкої структури сонячного світла та оптичних властивостей найважливіших компонентів ЕТЛ, що знаходяться на вузлових ділянках клітинного енергообміну. Необхідно відзначити при цьому, що флавіновмісні ферменти здійснюють «грубу» фоторегуляцію, а цитохром «b» - більш тонку, відповідно спектральним особливостям по відношенню до спектра інтенсивності сонячної радіації. Описаний механізм фоторегуляції міг формуватися на ранніх етапах передбіологічної еволюції [10].

Більш рання теорія [34] передбачає провідну роль мембрани. Фоторецептор, чутливий до синього світла, пов'язаний з білком і мембраною клітини. Збуджена світлом хромоформна група передає енергію електронного збудження білку і потім мембрані. Тепло, що виникає при безвипромінювальних переходах, викликає локальний нагрів фоторецептора. В мембрані виникають конформаційні зміни, зміни потенціалу та чутливості до дії біологічно активних речовин.

Акцептори світлового випромінювання синього діапазону спектра в тваринній клітині

Якщо про фоторецептори до червоного світла практично нічого сказати, за винятком кисню і каталази, то з фоторецепторами до синього світла справа йде зовсім інакше. Тваринна клітина буквально «нафарширована» хімічними структурами, що поглинають оптичне випромінювання з довжиною хвилі 430-475 нм. Велику групу утворюють флавіни - коензими найважливіших ферментів - флавінових нуклеїдів: НАДН-дегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, ацил-КоА-дегідрогенази, оксидази-Д-амінокислот, глюкозооксидази. Максимум поглинання флавінових нуклеотидів - 450 нм. Кінцевим акцептором електронів для флавінових дегідрогеназ служить система цитохромів. Всі цитохроми містять залізопорфіринові простетичні групи, що робить їх здатними поглинати світлове випромінювання в цьому діапазоні. Інші сполуки, що мають порфіринові структури, також поглинають синє світло: білірубін - 460 нм; гемоглобін - поглинання в полосі Соре - 420 нм, протопорфірин та порфірини крові - 440 нм. Порфірини надзвичайно чутливі до світла і здатні до фотоізомеризації, фотоокислення, фотовідновлення, генерації активних форм кисню. Фотосенсибілізоване окислення од-

них порфіринів іншими і самоокислення порфіринів при їх освітленні обумовлені генерацією синглетного кисню збудженими триплетними порфіринами і наступною реакцією синглетного кисню з незбудженими молекулами порфіринів.

Випромінювання з довжиною хвилі 420-475 нм поглинається також великою групою каротиноїдів, зокрема каротин поглинає промені з довжиною хвилі 440 і 447 нм, нейроспорін $\lambda = 416$ нм, $\lambda = 440$ нм і $\lambda = 470$ нм, каротиноїди гомогената серця - $\lambda = 450$ нм. Значення поглинання синього світла каротиноїдами неясно, оскільки до цього часу не уточнена їх функція в клітині. Обговорюються такі функції каротиноїдів, як внутрішньоклітинне депонування кисню, пристосування до умов гіпоксії, пігмент старіння.

Данилов А.Д. зі співавт. [4] припускають, що механізм дії оптичного випромінювання в діапазоні 420-480 нм здійснюється через акваструктуру біологічних тканин.

Таким чином, електромагнітне випромінювання синього діапазону спектра грає особливу роль у функціонуванні як рослин, так і тварин, посилюючи процеси життєдіяльності і надаючи регуляторний вплив. Можливо, ця здатність синього світла і пояснює ті сприятливі лікувальні ефекти, які лікарі спостерігали в перші десятиліття минулого століття.

Вплив випромінювання синього світла на організм людини і його ефекти

Як видно з викладеного вище, одним з основних результатів дії синього світла є підвищення енергетичних можливостей організму за рахунок посилення синтезу енергії в мітохондріях клітини.

На відміну від інших діапазонів оптичного випромінювання, які застосовуються у медичній практиці (УФ-випромінювання, червоне, жовте, зелене світло, ІЧ-випромінювання) синє світло інтенсивно поглинається численними фоторецепторами біологічного об'єкта, викликаючи настільки ж численні фотохімічні реакції, що забезпечують його нормальну життєдіяльність.

На межі ХХ-ХХІ ст. вченими Російської академії медичних наук були проведені поглиблені дослідження з вивчення ефектів синього світла при впливі на організм людини. В результаті досліджень був відкритий і описаний комплекс ранише невідомих відповідей організму людини на синє світло: зниження в'язкості крові, модулюючий ефект при порушенні функції тромбоцитів, збільшення активності факторів VIII і IX згортання крові, виражений позитивний вплив на магістральний кровотік і систему мікроциркуля-

ції (особливо при критичній ішемії), зниження рівня глюкози і атерогенних ліпідів у крові, позитивний вплив на функцію зовнішнього дихання, імунний статус [5, 6, 7, 8, 12].

Деякі терапевтичні ефекти синього світла можуть залежати від змін у метаболізмі L-аргініну клітин. Підвищення рівня L-аргініну в плазмі посилює секрецію деяких гормонів, включаючи інсулін, глюкагон, гормон росту і адренкатехоламіни [25].

L-аргінін є унікальним субстратом для вироблення агматину, що має великий лікувальний потенціал при хронічних болях, ушкодженнях мозку і станах наркотичної залежності. Крім того, він повністю пригнічує активність всіх ізоформ синтази оксиду азоту, захищаючи організм від негативних наслідків при його надлишку. Ця реакція може регулюватися цитохромом P₄₅₀ при освітленні випромінюванням з довжиною хвилі λ 450 нм, цитохромом-а-гамма при освітленні випромінюванням з довжиною хвилі λ 436 нм і цитохромом-а-альфа при освітленні випромінюванням з довжиною хвилі λ 630 нм.

Агматин здатний інгібувати як гіпераналгезію, що спричиняється морфіном, так і звикання, і морфінову абстиненцію. Крім того, він має нейропротекторну активність, тому розглядається як потенційний лікарський засіб від хронічних болів і станів наркотичної залежності, так само, як протектор від негативних наслідків надлишку азоту. Таким чином, регуляція обігу L-аргініну з використанням світла синього спектра може служити поясненням його ефектів, а саме: зниження

кров'яного тиску, знеболюючого ефекту, регуляції продукції інсуліну, протиопікова дія і можливого ефекту поділу стовбурових клітин.

Якщо підсумувати всі відомі на сьогоднішній день ефекти синього світла, які проявляються при його впливі на організм людини, то це виглядає так, як представлено на рис. 1

До них слід додати фотодинамічні ефекти внаслідок поглинання світла ендogenousними фотосенсбілізаторами:

- руйнування білірубіну при його високому вмісті в крові і шкірному пулі та виведення його з організму у вигляді нетоксичних продуктів;
- поглинання синього світла ліпідами низької щільності, що призводить до їх фотодеструкції, при тому запускаються генетичні механізми регуляції ліпідного (жирового) обміну;
- антибактеріальний і антивірусний ефекти щодо порфіринвмісних мікроорганізмів.

Знання механізмів дії синього світла і правильне їх трактування дозволяє виробити показання до лікувального застосування випромінювання синього світла. При цьому синє світло може бути використано як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими методами лікування.

Слід зазначити, що перераховані вище ефекти синього світла, спочатку позначені в біології як «відповіді на синє світло» були правильно оцінені в сучасній медицині і цілеспрямовано використані у науковій та практичній роботі в якості ефективних лікувальних засобів.

Були розроблені зовсім нові ефективні методи фототерапії синім світлом захворювань, які важ-

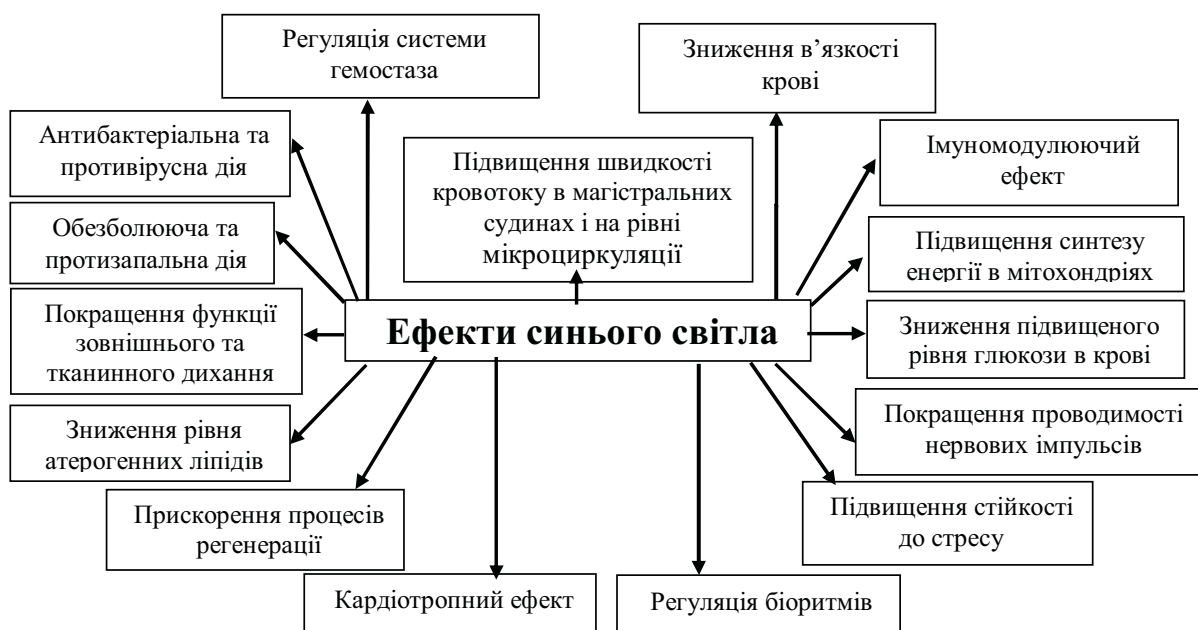


Рис. 1. Ефекти оптичного випромінювання синього діапазону спектра

ко піддаються медикаментозному лікуванню [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Розроблена сучасна апаратура для фототерапії синім світлом [13].

Спираючись на більш ніж 20-річний досвід досліджень механізмів біологічної дії синього світла на організм людини з реалізацією його на практиці при лікуванні значної кількості пацієнтів, хоча ще раз звернути увагу на те, що сучасна фототерапія вступила в новий етап свого розвитку

завдяки не тільки накопиченню і осмисленню наукових фактів, що пояснюють біологічні ефекти оптичного випромінювання, а й появи інструментів нового покоління. Дослідження в цій області тривають, а досліднику завжди було доступно те, що доступно часу. Поки писалася ця стаття, можливо з'явилися нові факти, що пояснюють механізми дії світла на більш високому рівні.

Литература

1. Векшин Н.Л. Светозависимое фосфорилирование в митохондриях // Мол. Биол. – 1991. - №25. – с.54-59.
2. Воскресенская Н.П. Регуляторная роль синего света в фотосинтезе. В кн. «Физиология фотосинтеза». – М., Наука – 1982, с.203-220.
3. Воскресенская Н.П. Некоторые аспекты регуляторного действия синего света на высшие растения – В кн.: Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. – М., Наука, 1988. – с.178-189.
4. Данилов А.Д., Карандашов В.И., Слесарев В.И. Фототерапия облучателями синего спектра с точки зрения физики и химии водосодержащих систем // Нелекарственная медицина. – 2011. - №2. – с.24-25.
5. Карандашов В.И., Палеев Н.Р., Петухов Е.Б., Джулини К.Г. Лечение синим светом / М., Изд. дом «Техника молодежи», 2009. – 48с.
6. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Квантовая терапия / М., Медицина, 2004. – 335с.
7. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фототерапия / М., Медицина, 2001. – 400с.
8. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Корнеев А.А., Жомов В.А., Островский Е.И. Ответы на синий свет у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. - №2. – с.217-221.
9. Коган Б.С. О влиянии белого (электрического света) и разноцветных лучей на азотистый метаморфоз у животных // Дисс., С-пб., 1884. – 61с.
10. Кондратьев К.Я., Федченко П.П. Влияние спектра солнечной радиации на эволюцию биосферы // Вестн. РАН. – 2005. – т.75. - №6. – с.522-532.
11. Критский М.С., Чернышева Е.К. Некоторые проблемы рецепции коротковолнового видимого света // В кн.: Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. – М., Наука. – 1988. – с.198-212.
12. Семенков В.Ф., Карандашов В.,И., Ковальчук Л.В. Иммуногеронтология. Руководство для врачей. М., Медицина, 2005. – с.205.
13. Способ экстракорпорального облучения крови синим светом и устройство для его осуществления. Патент РФ №2079310. 1997. Бюл. №14
14. Способ лечения заболеваний сосудов. Патент РФ №2119361.1998. Бюл. №27
15. Способ восстановления нормальной агрегации тромбоцитов. Патент РФ № 2121384, 1998. Бюл. №31
16. Способ чрескожного облучения крови. Патент РФ №2155618. 2000. Бюл. №18
17. Способ лечения хронических обструктивных заболеваний легких. Патент РФ №2173190. 2001. Бюл №25
18. Способ коррекции нарушений липидного состава плазмы. Патент РФ №21998993. 2002. Бюл.№32
19. Способ лечения миокардитов. Патент РФ №2230582. 2004. Бюл №17
20. Способ лечения острых респираторных вирусных инфекций. Патент РФ № 2260459. 2005. Бюл №26
21. Способ оптимизации лечения бронхиальной астмы. Патент РФ № 2403073. 2010. Бюл №31
22. Anderson J.L., Glod C.A., Dai J., Cao Y., Lockley S.W. Lux vs. wavelength in light treatment of Seasonal Affective Disorder // ActaPsychiatr. Scand. – 2009. - Vol.120. – P.203-212.
23. Brainard G., Hamifin Y., Gressen Y. et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for novel circadian photoreceptor // Neurosci. – 2001. – Vol.16. – P.6405-6412.
24. Kato M., Shinizawak K., Yoshikawa S. Cytochromoxidase in possible photoreceptor in mitochondria // Photobiochem. Photobiophys. – 1981. – Vol.2. – P.263-269.
25. Mäkelä A. M. Role of L-arginine in the biological effects of blue light // Proceeding of the SPIE. – 2005. – Vol.5968. – p.32-44.
26. Mäkelä A. M. Use of blue light and laser in the treatment of Alzheimer's dementia and Parkinson's disease.// 13 th International Congress of EMLA. Helsinki, Finland. 2008. p.26
27. Miyamoto Y., Sancar A. Vitamin B₂ based blue-light photoreceptors in the retin0-hypotalamic tracts as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals // Prac. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol.95. – P.6097-6102.
28. Moleshott S. Цит. По Гаусман В., Фолк Р. Руководство по светолечению: пер. с нем. // под ред. С.А. Бруштейна – М.-Л., Гос. мед. изд-во, 1924. – 394с.
29. Rozenboim S., Biran I., Uni Z., Robinzon B., Halevy O. The effect of monochromatic light on broiler growth and development // Poult Sci. – 1999. – Vol.78. – P.135-138.
30. Schmid R. Blue light effects in endogenous rhythms // in «Blue light responses» ed. by Senger H., ERC Press, Florida, 1987. – Vol.1. – P.87-100.
31. Schmidt W. Primary reactions and optical spectroscopy of blue light photoreceptors. Effect of blue light on flavoenzymes /// in «Blue light responses» ed. by Senger H., ERC Press, Florida, 1987. – Vol.2. – P.20-32.
32. Senger H. Blue light responses: phenomena and occurrence in plants and microorganisms. G.R.C. press, In coca Raton, Florida, 1987., VI, 169p. and VII - 180p.
33. Senger H. Cryptochrome: some terminological

thoughts // in the Blue-light effects in biological system. – Berlin. – Springer-Verlag. – 1987. – P.72-74.

34. Song P.S. The mechanism of blue light action. Possible primary photoreceptors // in «Blue light syndrom» ed. by Senger H., Springer-Verlag, Berlin, 1980. – p.158-162.

35. Terman M. Blue in the face // Sleep Med. – 2009. – Vol.10. – P.277-278.

36. Thapan K., Arendt J., Skene D.J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans // J. Physiol. – 2001. – Vol.535 (Pt.1). – P.261-267.

37. Volpato J., Barreto K. Environmental blue light prevents stress in the fish Nile Tilapia // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – Vol.34. – P.1041-1045.

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИНЕГО СВЕТА И ПЕРСПЕКТИВЫ
ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

Карандашов В.И.

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России». Москва

Анализируются механизмы реакции живых организмов на воздействие оптическим излучением синего диапазона спектра. Открытые «ответы на синий свет» у человека реализованы в клинической практике как средство лечения ряда заболеваний.

Ключевые слова: *синий свет, криптохром, синтез энергии в митохондриях, фототерапия.*

**BIOLOGICAL EFFECTS OF BLUE LIGHT IRRADIATION AND PERSPECTIVES
OF ITS APPLICATION IN PRACTICAL MEDICINE**

Karandashov V.I.

State Research and Clinical Center for Laser Medicine, Moscow, Russia

In the article response mechanisms of vital organisms to the optic irradiation in blue light range are analyzed. The discovered «responses to blue light» in humans have found their application in clinical practice for treating various diseases in man.

Key words: *blue light, cryptochrom, energy syntheses in mitochondrias, phototherapy.*