
УДК 612.111.15

Залесская Г.А.¹, Калоша И.И.¹, Маслова Т.О.¹, Ласкина О.В.², Митьковская Н.П.²

¹ Институт физики имени Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Zallesskaya G.¹, Kalosha I.¹, Maslova T.¹, Laskina O.², Mitkovskaya N.²

¹ Institute of Physics of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Ультрафиолетовая фотомодификация крови при коронарной патологии

Ultraviolet photomodification of blood in coronary pathology

Резюме

Впервые показано, что положительное действие экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови (УФОК) на пациентов с коронарной патологией реализуется за счет положительных сдвигов в системе утилизации кислорода, инициированных фотопревращениями гемоглобина. На основании результатов спектральных и клинических исследований образцов крови выявлены закономерности ее фотомодификации при УФОК излучением ртутной лампы. На разных стадиях светового воздействия проанализированы изменения: спектров поглощения крови, характеристик оксигенации крови и содержания продуктов метаболизма. Сделан вывод, что поглощение УФ-излучения кровью приводит к ее фотомодификации, проявляющейся в изменениях парциального давления газов крови, содержания оксигемоглобина и степени насыщения гемоглобина кислородом. УФОК влияет на кислородный обмен, изменяет доставку и потребление кислорода тканями, а также оказывает влияние на протекание метаболических процессов. УФОК относится к физиотерапевтическим методам, которые при правильной дозировке инициируют положительные изменения баланса между наработкой активных форм кислорода (АФК), выступающих в роли физиологически активных соединений, и их ингибированием антиоксидантными системами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ультрафиолетовое облучение крови, фотомодификация крови, кислородный обмен, активные формы кислорода.

Abstract

It was shown that the positive effect of extracorporeal ultraviolet blood irradiation (UVBI) on patients with coronary pathology is produced through improvements in the utilization of oxygen, initiated by phototransformations of hemoglobin. On the basis of results of spectral and clinical trials of blood samples the regularities of blood photomodification at UVBI by the radiation of a mercury lamp were revealed. At different stages of the light exposure it is analyzed the changes: the absorption spectrum of blood, the characteristics of blood oxygenation and maintenance of metabolic products. It was concluded that absorption of the UV radiation by blood leads to its photomodification that appears in changes

of the partial pressure of blood gases, the content of oxyhemoglobin and hemoglobin oxygen saturation. The UVBI influences the oxygen exchange, changes the delivery and consumption of oxygen by tissues as well as alteration of metabolic processes. Ultraviolet blood irradiation belongs to physiotherapeutic methods which initiate, at the correct dosage, the positive changes of balance between a generation of the reactive oxygen species (ROS) acting as physiologically active compounds, and their inhibition by antioxidant systems.

Keywords: cardio-vascular diseases, ultraviolet blood irradiation, blood photomodification, oxygen exchange, reactive oxygen species.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов лечения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) остается актуальной проблемой в связи с непрерывным ростом заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности. Кардиологическая практика показала перспективность использования экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови (УФОК) с последующим введением ее в организм.

Облучение полного объема крови УФ-излучением ртутной лампы, впервые предложенное Knott в 30-е гг. прошлого столетия для лечения инфекционных заболеваний [1, 2], является одним из первых методов фототерапии (ФГТ). Усовершенствованные варианты этого метода успешно применялись для лечения различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, в течение нескольких десятилетий [3, 4]. Наряду с облучением полного объема крови широко применялось облучение небольшой порции крови с последующей ее реинфузией.

Положительные терапевтические результаты УФОК описаны в монографии [3] и в сборнике трудов [4], посвященном пятидесятилетию применения метода. В обзоре [5] выполнено сопоставление результатов УФ-облучения крови, полученных американскими исследователями в 40-е гг. преимущественно при лечении инфекционных заболеваний, постоперационных инфекций и немецкими исследователями, применявшими УФОК для лечения более широкого круга заболеваний (раны, астма, артрит). Однако полученные данные плохо поддаются обобщению вследствие их разнородности, а прогноз терапевтических результатов затруднен из-за отсутствия общепризнанного механизма действия УФОК и, как отмечалось ранее [6], отсутствия научно обоснованных критериев для успешного применения метода. В настоящее время УФ-излучение ртутных ламп ($\lambda=254-380$ нм) и светодиодов ($\lambda=365$ нм) продолжает широко использоваться с терапевтическими целями как для внутривенного облучения крови (ВЛОК), так и для поверхностного облучения кожных покровов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение первичных фотофизических реакций в крови, обуславливающих преобразование УФОК в биологически целесообразную реакцию, выявление путей повышения эффективности его воздействия для пациентов с ССЗ на основании теоретически и экспериментально обоснованного молекулярного механизма действия низкоинтенсивного оптического излучения (НОИ) на кровь.

Отметим, что изучение закономерностей фотомодификации крови при УФОК имеет не только практическое, но и фундаментальное значение. Отработанные методы

применения и накопленные клинические результаты позволяют использовать его для выявления особенностей воздействия на кровь некогерентных источников НОИ, определение эффективности которых в терапевтической практике крайне необходимо для дальнейшего развития приборостроения, конструирования недорогой и высокоэффективной терапевтической аппаратуры. До настоящего времени сфера терапевтического применения методов светового воздействия на кровь постоянно расширялась преимущественно эмпирическим путем. В то же время анализ результатов влияния УФОК на кровь и кислородзависимые процессы в организме представляет первостепенный практический интерес для фототерапии (ФТ). Хотя современное медикаментозное лечение способно оказывать положительное влияние на естественное течение ишемической болезни сердца, развитие рефрактерности к антиангинальным препаратам, их побочные эффекты, проявляющиеся у ряда пациентов, заставляют разрабатывать инновационные методы лечения, оказывающие влияние на снабжение тканей кислородом. Следует признать, что мы уже знаем достаточно много о механизмах терапевтического действия НОИ, чтобы проанализировать их применимость к УФОК, а также выявить специфические особенности его воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучено 80 образцов крови пациентов с острым коронарным синдромом, в комплексное лечение которых включалось экстракорпоральное УФО крови из локтевой вены излучением ртутной лампы (аппарат «Надежда», $\lambda=254$ нм, плотность мощности на поверхности кюветы $1,5$ мВт/см², а используемая доза $0,07$ Дж/см²), курс – 5 ежедневных процедур. Сопоставлялись спектры поглощения крови и эритроцитарной массы, результаты оптической оксиметрии, данные общего анализа крови и содержание некоторых продуктов метаболизма до УФОК, непосредственно во время отдельных процедур и через 20–30 мин после окончания курса.

Спектры поглощения крови в области 200–1200 нм регистрировались на спектрометре Cary 500 (Varian, США), в области 2–20 мкм – на ИК-фурье-спектрометре (Nicolet, США) при спектральной ширине щели 2 см⁻¹ с усреднением 128 сканирований. Для спектральных исследований в области 200–1200 нм образцы приготавливались в виде тонких слоев цельной жидкой крови и эритроцитарной массы. Для измерений в ИК-области образцы приготавливались в виде пленок толщиной в несколько микрон на подложках из кристаллов KRS, на которые наносилось дозированное количество крови или ее компонентов. Спектрофотометрический блок прибора ABL-800 (Radiometer, Дания) позволял по оптическому пропусканию образцов крови на 128 длинах волн (спектральный интервал 478–678 нм) за одно измерение определять степень насыщения венозной крови кислородом ($S_V O_2$), содержание оксигемоглобина ($F_V (HbO_2)$). Степень насыщения артериальной крови кислородом ($S_A O_2$) оценивалась по данным пульсоксиметрии (ЮМ-300, Украина). На газоанализаторе ABL-800 определялось парциальное давление кислорода ($p_V O_2$) и CO_2 ($p_V CO_2$) в венозной крови. Концентрация холестерина определялась на биохимическом анализаторе ФП-901 (LabSystems, Финляндия), содержание лактата, глюкозы, билирубина – на приборе ABL-800. Результаты обрабатывались методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Взаимодействие количественно нормально распределенных признаков определялось по корреляционному критерию Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты применения УФОК для лечения ССЗ: литературные данные

Со времени первых применений метода УФОК в 30-е годы прошлого столетия, когда основным показанием к применению была стерилизация крови, происходило интенсивное накопление знаний о его действии на организм человека. В последующие годы показания к применению УФОК непрерывно расширялись. В 80-е годы прошлого столетия в СССР и ГДР стало быстро расти число публикаций, посвященных влиянию УФОК на кровь человека. Итоги полувекового опыта применения метода УФОК в лечебных целях приведены в [3–5]. Результаты исследований действия УФО на кровь и ответной реакции организма, накопленные при лечении десятков тысяч пациентов, свидетельствовали не только о бактерицидном, но и об оксигенирующем эффекте, благоприятном влиянии на реологические свойства крови, микроциркуляцию. Это явилось основанием для широкого использования метода в 70-е и 80-е годы прошлого столетия для лечения ССЗ.

Примеры успешного лечения ССЗ, приведенные в [3, 4], свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности УФОК в лечении ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, предынфарктного состояния. Применение метода УФОК сопровождалось выраженными положительными клиническими эффектами: исчезновением приступов стенокардии покоя, облегчением их купирования, снижением числа приступов стенокардии напряжения, увеличением толерантности к физическим нагрузкам, снижением количества потребляемых лекарств. Отмечены важные для кардиологической практики улучшения микроциркуляции, реологических и защитных свойств крови; снижение агрегации эритроцитов, активация антиоксидантной системы, корректирующей липидный обмен. К сожалению, противопоказания к применению метода обычно не обсуждались.

Вопрос о механизмах лечебного действия поднимался практически в каждой клинической работе. Обсуждение выдвинутых гипотез приводится в целом ряде работ, включенных в сборник [4]. Был сделан вывод, что широкий спектр лечебного действия УФОК не поддается объяснению на основе какого-либо одного универсального механизма. Наибольшее распространение получила гипотеза, согласно которой механизм лечебного действия связан со структурно-функциональными изменениями поверхности клеток крови и поступлением образовавшихся в крови биологически активных веществ – примембранных компонентов – в кровеносное русло. Однако многие полученные результаты не объяснялись такой гипотезой. В связи с этим признавалось [3, 4], что структурные изменения белков крови (гемоглобин, церулоплазмин, альбумин, иммуноглобулины), влияющие на их функциональную активность, а также многие свойства и функции крови могут также вызывать определенные организменные эффекты. Однако имевшийся к тому времени клинический материал оказался недостаточным для окончательного решения вопроса о механизме благоприятного влияния УФОК на пациентов с ССЗ.

В последующие годы интерес к механизму лечебного действия УФОК сохранялся благодаря успешному применению в различных областях медицины. На молекулярном уровне он в наибольшей мере был изучен на биообъектах, облучаемых высокими дозами УФ-излучения ($D > 1$ Дж/см²), при которых нарушается молекулярная структура компонентов крови, образуются разнообразные продукты фотодиссоциации. Ряд наблюдаемых эффектов связывался с денатурационными изменениями белков, изменением их биологической активности, с образованием

новых соединений, которые были обнаружены при высоких дозах УФ-облучения крови [7]. Несмотря на наличие в крови целого ряда соединений-фотоакцепторов, поглощающих УФ-излучение, их роль в первичных биохимических процессах, протекающих под действием УФ-излучения, не имела до последнего времени однозначного обоснования. Высказываемые предположения о возможных первичных механизмах воздействия УФО базировались, как правило, на анализе разнообразных продуктов вторичных реакций.

Среди предлагавшихся механизмов первичных молекулярных реакций, инициированных УФ-излучением, к числу наиболее обоснованных следует отнести перекисное окисление липидов (ПОЛ). В обзоре [8] приводятся данные о механизмах свободнорадикального окисления липидов, которое, по мнению некоторых исследователей, играет ведущую роль во многих эффектах, полученных при УФ-облучении биосистем. Наличие фотобиологического эффекта предлагалось оценивать по фотомодификации мембранных структур клеток при воздействии *in vitro* высоких доз УФ-излучения ($D > 1$ Дж/см²) на модельные системы: клетки, ткани и органы животных. Было показано, что УФ-излучение способствует возникновению радикалов и увеличению скорости свободнорадикальных реакций с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Предполагалась важная роль ПОЛ в биопроцессах живого организма, отмечался широкий спектр изменений, вызываемых ПОЛ в биологических структурах. К числу недостатков следует отнести прежде всего отсутствие достаточных обоснований для отнесения ПОЛ к первичному фотопроцессу, инициируемому УФ-излучением. Кроме того, результаты воздействия высоких доз, значительно превышающих используемые в терапевтической практике, полученные в [8] на модельных системах, имеют ограниченное применение к терапевтической практике.

В дальнейших исследованиях терапевтического действия УФОК было продемонстрировано как положительное [9], так и отрицательное влияние [10] на процессы ПОЛ, которое в разных работах интерпретировалось как следствие опосредованного воздействия УФОК на мембраны эритроцитов, на систему антиоксидантной защиты, на гипероксидацию крови и другие процессы, играющие важную роль при ССЗ.

Самостоятельный интерес представляют работы 70–80-х годов, в которых по результатам экспериментальных исследований на животных был установлен ряд отрицательных явлений как после введения крови, облученной высокими дозами, так и при завышении числа сеансов с оптимальными дозами. Так, например, ярко выраженный дозозависимый характер был получен для концентрации малонового диальдегида в крови при дозах УФО, изменявшихся в интервале от 4,7 до 9,4 Дж/мл [11]. В работах, приведенных в [4], впервые, задолго до начала подобных исследований по действию лазерного излучения, наблюдалась зависимость эффекта облучения от дозы, демонстрировавшая стимулирующее действие малых доз и ингибирующее – высоких. Также впервые поднимался важный вопрос о необходимости индивидуализации доз УФОК с учетом конкретной патологии и для каждого конкретного пациента. Недостаточно изученным оставался вопрос о совместимости лекарственной терапии и УФОК, хотя уже в ранних исследованиях было установлено, что некоторые препараты снижают эффект УФОК (например, глюкокортикоидные гормоны, нестероидные противовоспалительные лекарства, витамины С и Е).

Таким образом, лечение ССЗ методом УФОК с самого начала базировалось на литературных данных о возможном терапевтическом эффекте воздействия УФ-излучения на кровь. Однако вопросы о природе эффектов, инициируемых в организме при воздействии УФОК, выходили за рамки задач, решаемых

практической медициной, и требовали дальнейших междисциплинарных исследований.

Результаты исследований авторов

Спектральные проявления фотомодификации крови УФ-излучением

В результате многократно повторенных спектральных измерений, выполненных в настоящей и предыдущих работах [12–15], было установлено, что вызываемые УФ-излучением изменения спектров поглощения крови и эритроцитарной массы проявляются в областях спектра, чувствительных к оксигенации крови. К ним относятся полоса Soret и дублет полос 540 и 570 нм (рис. 1), а также область 650–950 нм. Анализ электронных спектров поглощения показал, что спектральные изменения в указанных областях вызваны изменениями содержания окси- и деоксиHb при фотодиссоциации комплексов гемоглобина (Hb) с лигандами, которая обратима в присутствии кислорода. В большинстве случаев в период облучения происходило увеличение содержания оксиHb, а после окончания курса – деоксиHb. Спектральные данные позволяют сделать вывод: гемоглобин – первичный фотоакцептор УФ-излучения. Изменения полос поглощения Hb могут вызываться как непосредственным действием УФ-излучения на фоточувствительные участки гема макромолекулы Hb, так и опосредованно через передачу энергии поглощенной белковой компонентой. Как показано в [16], выход фотодиссоциации гемоглобина не зависит от длины волны возбуждающего света в области 280–600 нм, т.е. фотоны, поглощенные белковой частью, так же эффективны, как поглощенные непосредственно протопорфирином Hb. Кроме того, в аппарате «Надежда» УФ-излучение используется без светофильтра, поэтому наряду с интенсивной линией $\lambda=254$ нм в спектре испускания присутствуют менее интенсивные длинноволновые линии.

Целесообразно сопоставить изменения под влиянием УФ-излучения электронных и ИК-спектров поглощения крови и эритроцитарной массы, так как переходы между электронными состояниями сопровождаются конформационными перестройками в молекулах Hb. Метод ИК-спектроскопии обладает высокой чувствительностью к структурным превращениям белков и позволяет их контролировать. Влияние УФ-излучения на ИК-спектры поглощения образцов крови продемонстрировано на полосе амид I ($\nu_{\text{макс}}=1654$ см⁻¹) – интенсивной полосе, принадлежащей преимущественно валентным колебаниям C=O связей (рис. 2).

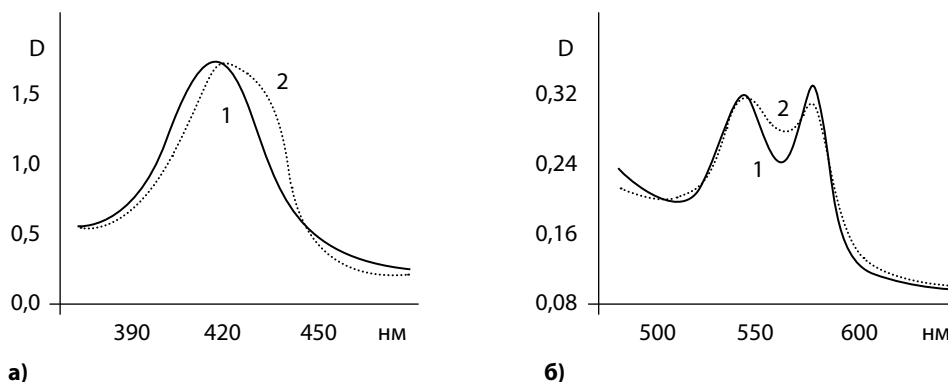


Рис. 1. Спектры поглощения эритроцитарной массы до (1), после УФ-излучения (2): нормированная по максимуму полоса Soret (а), дублет полос 541 и 577 нм (б)

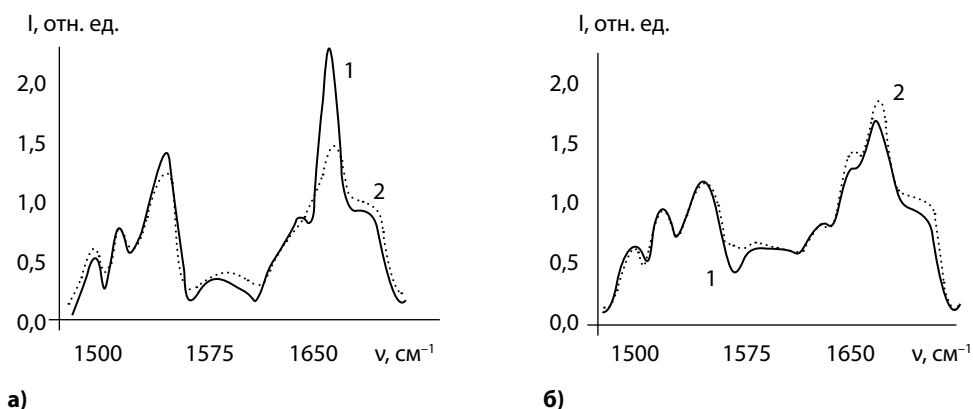


Рис. 2. Спектры деконволюции ИК-полос поглощения крови 2 пациентов в областях Амид I и II при увеличении содержания деоксигемоглобина (а) и оксигемоглобина (б): до (1) и после УФОК (2)

Известно, что анализ изменений контура и положения максимума полосы амид I, характеристичной для колебаний полипептидной цепи, широко используется для изучения вторичной структуры макромолекул белков. В спектрах крови полоса имеет большую ширину, изменяющуюся в спектрах образцов крови разных пациентов от 60 до 85 см^{-1} . Структура полосы определяется вкладом нескольких перекрывающихся полос С=О групп с различных участков полипептидной цепи: закрученных в спирали α -геликальных областей, складчатых слоев, областей поворотов и неупорядоченных структур. На разных этапах УФ-облучения и для разных пациентов наблюдались отличающиеся изменения контура полосы амид I. К числу наиболее типичных изменений в спектрах образцов крови, отобранных после окончания курса, следует отнести уменьшение интенсивности центральной компоненты и рост интенсивности боковых компонент. Как показали сопоставления изменений спектров и характеристик оксигенации, фотоиндуцированные изменения ИК-спектров являются следствием трансформации вторичной структуры макромолекул Hb при отделении кислорода [16]. Дополнительная информация об изменениях вторичной структуры была получена из анализа спектров в интервале 1200–1340 см^{-1} (полоса амид III), в котором расположены полосы поглощения, зависящие от вторичной структуры глобулярных белков. Влияние УФОК на третичную структуру глобулярных белков изучалось по изменениям полосы амид II (1540 см^{-1}). Совокупность полученных результатов позволила сделать вывод, что УФОК приводит к изменениям сложной пространственной структуры глобулярных белков крови, инициированных отделением и присоединением лигандов Hb [16].

Таким образом, фотоиндуцированные изменения электронных и ИК-спектров поглощения крови и эритроцитарной массы взаимосвязаны с изменениями S_vO_2 , а сопутствующая отделению и присоединению лигандов совокупность конформационных переходов в макромолекулах Hb обуславливает изменения ИК-спектров [16]. Поглощение кровью терапевтических доз УФ-излучения приводит к разнонаправленным изменениям спектральных характеристик образцов крови, отобранных во время процедур облучения и после их окончания, а также к количественным отличиям изменений. В отличие от результатов, полученных при более высоких дозах облучения крови *in vitro* [6], при терапевтических дозах УФО в спектрах поглощения крови не появлялись новые полосы поглощения, в том числе относящиеся к метHb.

Влияние УФОК на эритроциты крови

Следует особо подчеркнуть, что фотопревращения Hb происходят непосредственно в эритроцитах. Облучение крови фотохимически активным УФ-излучением способно вызывать структурные изменения мембран эритроцитов и внутриэритроцитарной среды [3, 4, 19]. Благоприятное воздействие УФОК на эритроциты обусловлено повышением проницаемости мембраны эритроцитов для ионов и газов, ускоряющей диффузию газов, чрезвычайно важную при транспортировке и высвобождении кислорода; улучшением их деформируемости вплоть до изменения формы; увеличением популяции молодых эритроцитов с более развитой системой метаболизма; дезагрегацией эритроцитов, улучшающей реологические свойства крови. Однако при УФОК возможны не только положительные изменения свойств эритроцитов. Превышение дозы приводит, как неоднократно отмечалось в [3, 18], к патологическим изменениям формы и деструктивным изменениям их поверхности, а также к гемолизу. Не останавливаясь подробно на результатах воздействия лазерного излучения на эритроциты крови, укажем, что подобие в наблюдаемых эффектах при УФОК и ВЛОК является несомненным [19, 21].

Количество эритроцитов в крови пациентов контролировалось нами в течение всего курса УФОК. В большинстве исследуемых случаев эритроциты не подвергались заметной фотодеструкции при малых дозах УФОК, используемых в клинической практике. Было установлено, что при используемой дозе среднее по группе количество эритроцитов $\langle \text{Сэр} \rangle$ сохранялось в норме: $\langle \text{Сэр} \rangle = 4,79 \pm 0,5 \times 10^{12}$ клеток/л до УФОК и $\langle \text{Сэр} \rangle = 4,73 \pm 0,5 \times 10^{12}$ клеток/л после курса УФОК. Существенно не изменялось содержание гемоглобина, защищенного от УФ-излучения мембраной эритроцита и внешним примембранным слоем гликопротеинов ($C_{\text{Hb}} = 144 \pm 14,5$ г/л до и $142,7 \pm 22,7$ г/л после курса УФОК). Отметим также, что при использованных дозах УФОК ни в период облучения, ни после окончания курса не происходило увеличение содержания метгемоглобина, оставшегося ниже предельного значения 1,5%.

Попытки проникнуть в природу происходящих изменений эритроцитов под воздействием терапевтических доз УФ-излучения предпринимались неоднократно [3, 4, 19]. Как было показано в [20], периодические изменения объема эритроцитов, подобные изменениям характеристик оксигенации крови в течение курса УФОК, свидетельствуют о доминирующем влиянии на размер и форму эритроцитов процессов оксигенации – деоксигенации Hb, который составляет 95% белков эритроцита. Известно, что процесс деоксигенации, инициирующий выход кислорода из клетки и входение CO_2 , сопровождается увеличением содержания воды во внутриклеточном объеме и разбуханием эритроцита, что приводит к уменьшению его агрегационной способности. Процесс оксигенации приводит к противоположным изменениям, так как оксигенированная клетка сжимается и имеет более высокую концентрацию Hb. У пациентов с ИБС, вызывающей снижение степени насыщения Hb кислородом, отмечено набухание эритроцитов и уменьшение их деформируемости, а к концу курса УФОК наметилась тенденция к нормализации среднего объема эритроцитов.

Об улучшении жизнедеятельности и газообмена эритроцитов под влиянием УФОК свидетельствует возросшая электрофоретическая подвижность эритроцитов, первоначально сниженная у обследуемых пациентов с ССЗ (рис. 3).

Статистически достоверное увеличение поверхностного заряда эритроцитов оказывает также положительное влияние на физико-химические свойства их мембран. Длительность сохранения фотоиндуцированных изменений степени насыщения гемоглобина эритроцитов при ФТ, по всей вероятности, является следствием изменения внутриэритроцитарной среды: концентрации таких лигандов Hb, как 2,3-дифосфоглицерат, аденозинтрифосфат и некоторых других, содержание

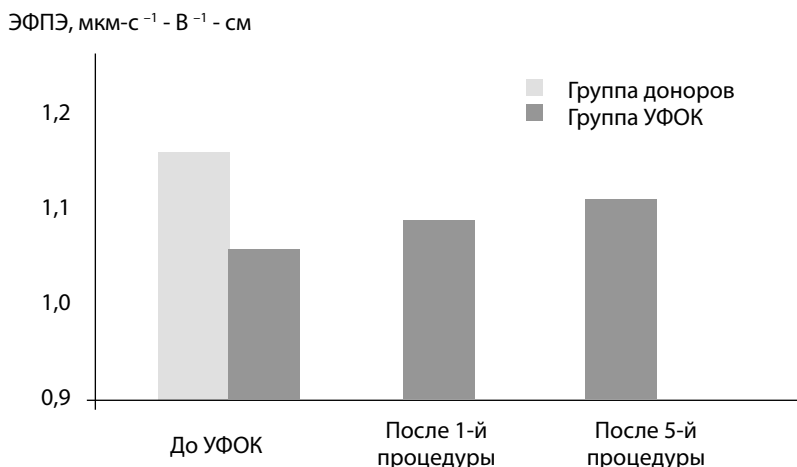


Рис. 3. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у пациентов с острым коронарным синдромом

которых изменяется при УФОК. Отмечалось [21], что лиганд 2,3-ДФГ, концентрация которого в эритроцитах близка к концентрации Нб, оказывает специфическое влияние на структуру Нб. Присоединяясь преимущественно к деоксиНб, он способствует длительному сохранению его конформации.

Влияние УФОК на характеристики оксигенации крови

Литературные данные об изменении характеристик оксигенации крови под влиянием УФОК приводились в [3–5, 23]. Однако на основании имевшихся результатов невозможно было однозначно установить общие тенденции и причины наблюдавшихся изменений как для венозной, так и для артериальной крови [24], а также прогнозировать результаты для отдельных пациентов и на разных этапах курса УФОК. Как было показано нами в [12–15, 25], фотодиссоциация комплексов Нб с лигандами под влиянием УФОК ответственна за фотоиндуцированные изменения характеристик оксигенации крови: степени насыщения Нб венозной крови кислородом S_vO_2 и концентрации оксигемоглобина $F_v(HbO_2)$; парциального давления p_vO_2 . Наблюдаемые изменения характеристик оксигенации подтверждают предложенный на основании спектральных исследований механизм воздействия УФОК на кровь.

Терапевтические дозы УФ-излучения приводят как к положительным, так и отрицательным изменениям характеристик оксигенации крови, которые отличались на разных стадиях воздействия [26]. В течение курса УФОК наблюдались осцилляции характеристик оксигенации крови с возрастанием их величины во время процедур и снижением после окончания. В образцах крови пациентов с ССЗ исходные значения p_vO_2 и S_vO_2 , находившиеся в интервалах $15 < p_vO_2 < 30$ Торр, $15 < S_vO_2 < 35\%$, были ниже нормальных для венозной крови ($p_vO_2 \approx 40$ мм рт. ст. и $S_vO_2 \approx 65–70\%$). Тенденция к повышению p_vO_2 до 40 мм рт. ст., S_vO_2 до 70–80% во время процедур обуславливает положительное терапевтическое воздействие УФОК. Позитивные изменения этих величин во время процедуры сменялись снижением до начальных или более низких значений к началу следующей процедуры. Иногда p_vO_2 и S_vO_2 к середине курса становились даже меньше исходных, усугубляя дефицит O_2 в венозной крови.

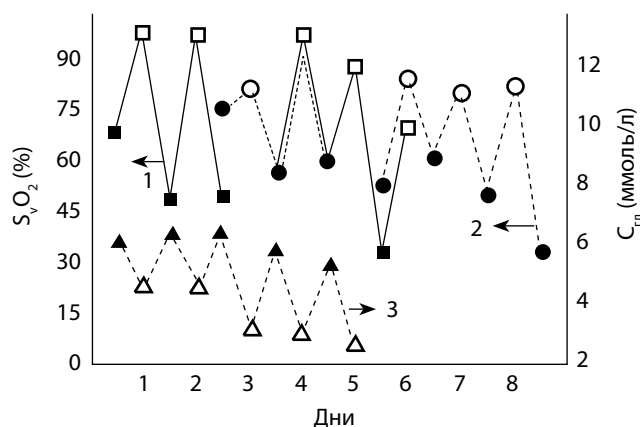


Рис. 4. Осцилляции: степени насыщения Hb кислородом в венозной крови для 1-го (1) и 2-го (2) пациента (■ и ● – до, □ и ○ – во время процедуры) и концентрации глюкозы (3) (▲ – до, △ – во время процедуры), вызываемые УФОК

Как следует из зависимостей, представленных на рис. 4, при используемых дозах УФОК в некоторых случаях значения S_{vO_2} во время процедур достигали типичных для артериальной крови, вызывая артериализацию венозной крови. Осцилляции характеристик оксигенации во время курса УФОК делают необходимым их сопоставление в фиксированные по отношению к началу процедуры моменты времени. Неоднозначность результатов, полученных при измерениях разных авторов, может быть связана с несоблюдением этого условия. Так, в [5] отмечалось расхождение данных американских и немецких исследователей по изменениям парциального давления O_2 под влиянием УФОК. Американские исследователи сообщали только о росте p_aO_2 , сохранявшемся больше месяца, в то время как немецкими авторами был установлен как рост p_aO_2 , так и падение p_vO_2 .

Снижение кровотока у пациентов с ССЗ приводило к компенсаторному увеличению экстракции кислорода. Часть O_2 , поглощаемая тканями из капиллярного русла, оценивалась по коэффициентам утилизации $K_{утил.}$:

$$K_{утил.} = (Ct_A O_2 - Ct_V O_2) / Ct_A O_2,$$

где разность $(Ct_A O_2 - Ct_V O_2)$ определяет концентрацию извлекаемого кислорода. Изменения содержания кислорода в артериальной крови: $Ct_A O_2 = [Hb] \times 1,39 \cdot (S_A O_2 / 100)$ под влиянием УФОК были невелики, так как $S_A O_2$ увеличивалась в конце курса не более чем на 1–2%, а концентрация гемоглобина $[Hb]$ оставалась близкой к исходной. В течение курса УФОК величины коэффициентов утилизации $K_{утил.}$ осциллировали, снижаясь во время процедур и повышаясь к следующей процедуре до исходных патологически повышенных значений, типичных для пациентов с ССЗ. Отметим, что при повышении S_{vO_2} во время процедур до величин, близких к артериальным, утилизация кислорода становится нулевой.

У отдельных пациентов курс УФОК вызывал отличавшиеся по величине и даже разнонаправленные изменения $K_{утил.}$ (рис. 5б). Если применяемые дозы соответствовали оптимальным для данного пациента и приводили к росту S_{vO_2} , то курс УФОК позволял сократить растрату венозных запасов кислорода, присущую

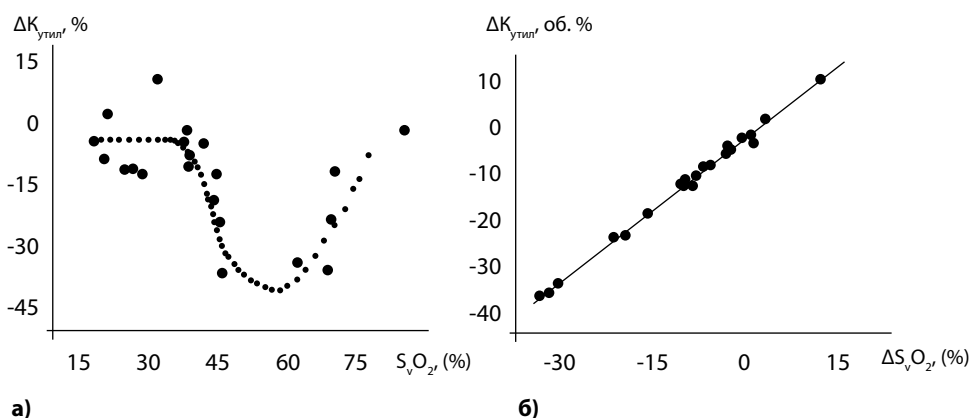


Рис. 5. Зависимость изменения коэффициента утилизации кислорода от исходных значений S_vO_2 (а) и от фотоиндуцированных изменений ΔS_vO_2 (б)

пациентам с ССЗ, и содержание O_2 в венозной крови (S_tO_2) увеличивалось. Утилизация кислорода тканями нормализовалась, индивидуальные патологически повышенные коэффициенты утилизации снижались до 40%, приближаясь к нормальным значениям ($22 < K_{утил.} < 32\%$). При оптимальных дозах курсы УФОК выравнивали нарушенное у пациентов с ССЗ соответствие между потребностью тканей в кислороде и его доставкой. При использованных дозах облучения после окончания курса УФОК улучшение параметров оксигенации было установлено у 24% обследуемых пациентов. Таким образом, курсы УФОК оказывали выраженный положительный эффект на кислородный обмен только у части пациентов с ССЗ, у которых проявлялась тенденция к возрастанию содержания O_2 и уменьшению содержания CO_2 в венозной крови.

Особый интерес для оценки терапевтического эффекта представляют изменения как средних по группам, так и индивидуальных показателей оксигенации после окончания курсов УФОК. Что касается арифметически средних величин по всей обследуемой группе, то средние значения $\langle p_vO_2 \rangle$ не изменились после окончания курса УФОК (23,3 Торр до и 24 Торра после), оставаясь ниже нормальных для венозной крови значений. Величина $\langle S_vO_2 \rangle$ уменьшилась с 41,6 до 34,5%. К концу курса при дозах, рекомендованных к применению, средние значения параметров оксигенации не достигли оптимальных для венозной крови величин. Анализ индивидуальных результатов показал, что УФОК оказывает избирательное действие на показатели оксигенации, инициируя у отдельных пациентов отличающиеся по величине и даже разнонаправленные изменения. Средние данные для количественных показателей по группе не позволяют правильно оценить результаты воздействия используемых доз на кровь. Поэтому наряду с традиционными оценками среднего эффекта УФОК по обследуемой группе представляется важным анализ причин, обуславливающих отличающиеся изменения характеристик оксигенации.

На основании клинических исследований сложилось представление о регуляторном, нормализующем влиянии курсов УФОК на многие процессы, протекание которых у пациентов ухудшилось за время болезни по сравнению с нормой. Результаты, подтверждающие регуляторное, нормализующее влияние УФОК, были получены для реологических свойств крови, микроциркуляции, содержания холестерина, показателей иммунного гомеостаза [3–5], хотя имеются данные [10], указывающие на отсутствие в ряде случаев нормализующего влияния УФОК и, напротив, вызывавшего у пациентов ухудшение некоторых показателей.

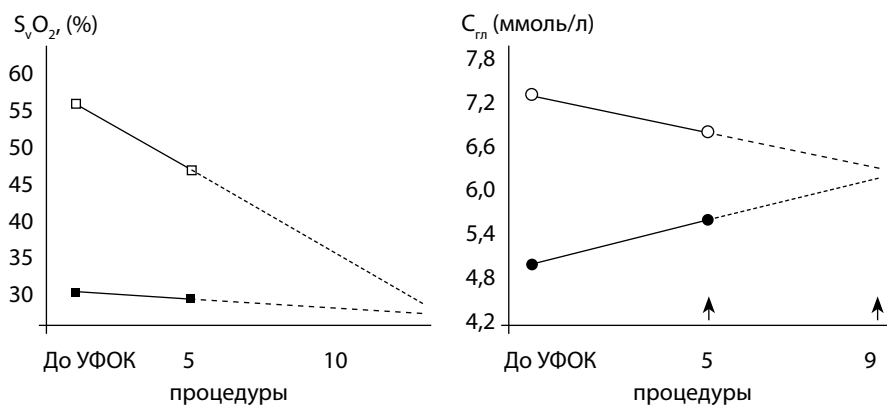


Рис. 6. Регуляторное влияние 5 процедур УФОК на степень насыщения Hb кислородом (■ – для подгруппы с исходным содержанием больше медианы, □ – меньше медианы) и на содержание глюкозы (● – для подгруппы с исходным содержанием меньше медианы, ○ – больше медианы)

Нами для обследуемой группы пациентов исследовалось регуляторное влияние УФОК на оксигенацию крови. Регуляторное влияние УФОК на каждый из параметров оксигенации в конце курса изучалось по двум подгруппам упорядоченного ряда, разделенным по исходному значению анализируемого параметра с использованием метода медианы. По этим двум подгруппам средние значения показателей оксигенации оставались в конце курса ниже нормальных. Регуляторное влияние УФОК проявлялось снижением как величин $\langle S_{vO_2} \rangle$, так и $\langle p_{vO_2} \rangle$ в подгруппах с более высокими исходными значениями (рис. 6). К концу курса средние показатели оксигенации двух подгрупп сближались, но не совпадали и оказались меньше оптимальных. При рекомендованных дозах УФОК оказывало регуляторное, но еще не нормализующее воздействие на оксигенацию крови.

Анализ индивидуальных изменений ΔS_{vO_2} , Δp_{vO_2} показал, что после окончания курсов УФОК воздействие УФ-излучения на эти показатели было избирательным, отличавшимся для отдельных пациентов [26]. Избирательность действия УФОК проявилась в том, что изменения p_{vO_2} в крови отдельных пациентов Δp_{vO_2} сильно отличались ($-12 < \Delta p_{vO_2} / p_{vO_2} < 22\%$), демонстрируя как повышение p_{vO_2} , так и понижение по сравнению с исходным. Парциальные давления p_{vO_2} зависели от исходной степени насыщения венозной крови кислородом S_{vO_2} и изменений

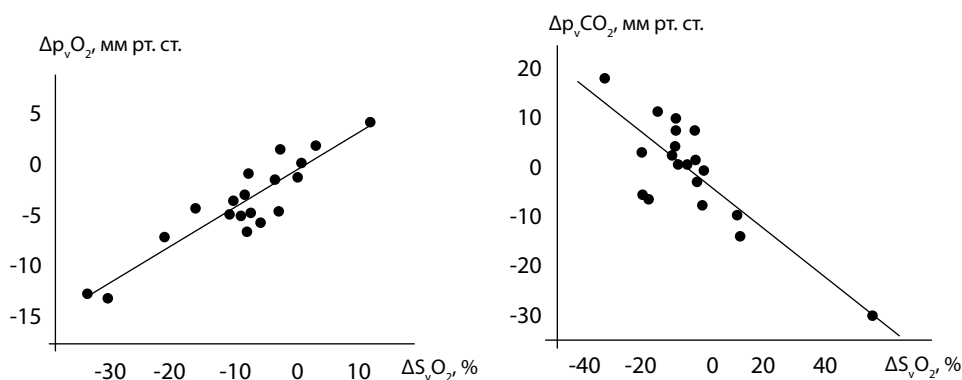


Рис. 7. Зависимости изменений парциальных давлений кислорода p_{vO_2} в венозной крови и парциальных давлений углекислого газа p_{vCO_2} от изменений DS_{vO_2} под влиянием УФОК для пациентов с ИБС ($r=0,81$, $p<0,001$ для зависимости p_{vO_2} от DS_{vO_2} и $r=-0,8$, $p<0,004$ для зависимости p_{vCO_2} от DS_{vO_2})

$\Delta S_V O_2$ под влиянием УФОК. Значения $\Delta p_V O_2$ линейно увеличивались, а $\Delta p_V CO_2$ уменьшались с ростом $\Delta S_V O_2$ (рис. 7).

Для примера изменение кислородного статуса венозной крови 4 пациентов с острым коронарным синдромом под влиянием УФОК представлено в таблице.

Влияние УФОК на кислородный статус венозной крови пациентов с ССЗ (верхняя строка до УФОК, нижняя – после УФОК)

Пациенты	pH	Hb, г/л	$p_V O_2$, мм рт. ст.	$p_V CO_2$, мм рт. ст.	$S_V O_2$, %	HbO ₂ , %	MetHb, %	ctO ₂ , мм/л
1	7,41	128	21,6	46,6	38,3	37,8	0,7	6,57
1	7,40	121	22,6	45,6	38,4	37,8	0,8	6,22
2	7,20	149	20,4	54,8	37,5	36,7	0,8	7,48
2	7,30	141	22,0	52,5	34,7	34,2	0,5	6,55
3	7,25	141	20,4	54,5	32,3	32,0	0,9	6,10
3	7,32	139	25,3	40,7	44,2	44,0	0,7	8,23
4	7,34	145	28,0	45,0	55,2	54,4	0,8	10,72
4	7,33	133	28,3	42,7	55,9	54,9	0,8	9,96

Таким образом, в конце курсов УФОК одинаковые дозы излучения инициировали у разных пациентов не только отличающиеся по величине, но даже разнонаправленные изменения $S_V O_2$, $p_V O_2$, $ct_V O_2$, зависевшие от фотоиндуцированных изменений $\Delta S_V O_2$ и от исходной величины $S_V O_2$.

Влияние УФОК на метаболические процессы. Фотоиндуцированные изменения продуктов метаболизма

Изучение и практическое применение немедикаментозных методов борьбы с метаболическими нарушениями являются одной из важнейших проблем современной медицины. Анализ причин варибельности индивидуальных концентраций продуктов метаболизма у отдельных пациентов на стандартизированные процедуры УФОК в большинстве исследований не проводился, хотя, как было показано в [28–30], их изменения для отдельных пациентов могут заметно различаться и даже иметь противоположную направленность. В работах [28–30] были получены результаты, определившие принципы подхода ко всей проблеме.

Прежде всего, количественный анализ содержания продуктов метаболизма до и после УФОК показал, что фотоиндуцированные изменения показателей оксигенации и продуктов метаболизма взаимосвязаны. В течение курсов УФОК для продуктов метаболизма, также как для показателей оксигенации, наблюдались периодические осцилляции концентраций, причем их изменения происходили уже в течение первой процедуры, как это представлено для глюкозы на рис. 4. Повышенные исходные концентрации $C_{гл.}$ понижались во время процедуры облучения, однако увеличивались до исходных к началу следующего сеанса. Так же как и для показателей оксигенации, для продуктов метаболизма наблюдалась тенденция к нормализации их содержания во время процедур УФОК. Установленная зависимость концентрации продуктов метаболизма от времени измерения может делать трудно сопоставимыми результаты разных авторов, полученные в разные моменты времени по отношению к началу облучения.

Особый интерес представляют установленные нами флуктуации содержания ионов Ca^{2+} в течение курса УФОК (рис. 8), поскольку изменение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клеток рассматривалось в [31, 32] в качестве механизма, запускающего лазерно-индуцированные процессы при лазерной ФТ. Физиологические изменения

в организме при лазерной ФТ рассматривались как следствие «термодинамического запуска Ca^{2+} -зависимых процессов под действием низкоинтенсивного лазерного излучения. При этом, по мнению автора [31, 32], требуется локальный нагрев на десятки градусов для запуска такого процесса и последующего развития «термодинамических нарушений». Однако выполненные к настоящему времени прямые измерения температуры на поверхности кожи и оценочные расчеты нагрева тканей и крови внутри сосуда показывают, что такие температуры не реализуются ни при ВЛОК, ни при надвенном облучении крови терапевтическими дозами лазерного излучения [33].

Наиболее убедительно вывод о другой природе фотоиндуцированных изменений концентрации ионов Ca^{2+} подтверждается образованием волн Ca^{2+} при экстракорпоральном УФОК. Проточный метод облучения крови в кювете низкоинтенсивным УФ-излучением исключает возможность нагрева крови, поступающей в вену по системе переливания крови. Отметим, что анализ индивидуальных результатов в конце курса УФОК показал, что у отдельных пациентов может наблюдаться как небольшое повышение, так и снижение концентрации ионов Ca^{2+} под влиянием УФОК, так же как и для других продуктов метаболизма. Описанное в [34] влияние АФК на кальцийзависимые процессы дает основание полагать, что появление волн кальция при ФТ является одним из следствий изменения количества кислорода, поступающего в клетки, и, как следствие, процессов образования АФК. Так, с повышением концентрации АФК, в частности супероксидного аниона, связывают рост внутриклеточной концентрации ионов кальция [34].

На примере холестерина, глюкозы и лактата было изучено регуляторное влияние курса УФОК на содержание этих продуктов для группы пациентов с ССЗ. Так же как для характеристик оксигенации, сопоставлялись изменения средних концентраций в 2 подгруппах упорядоченного ряда, разделенных по медиане исходных значений. Регуляторный эффект УФОК продемонстрирован на рис.6 на примере изменений средней концентрации глюкозы ($\langle C_{\text{гл.}} \rangle$) в 2 подгруппах. Регуляторное воздействие УФОК на содержание холестерина, глюкозы и лактата проявилось в более сильном снижении концентрации в подгруппах с более высокими значениями и в повышении с низкими. Следует отметить, что в подгруппах с исходным содержанием меньше

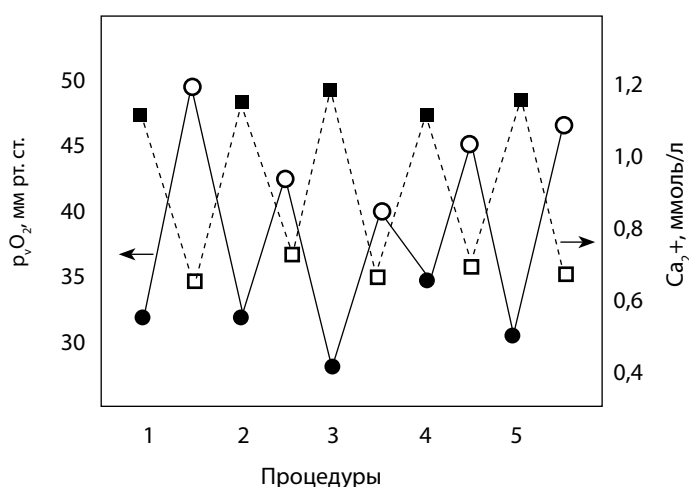


Рис. 8. Осцилляции p_{vO_2} в венозной крови в течение курса УФОК (● – до процедуры, ○ – во время процедуры) и концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) (пунктирная линия, ■ – до процедуры, □ – во время процедуры)

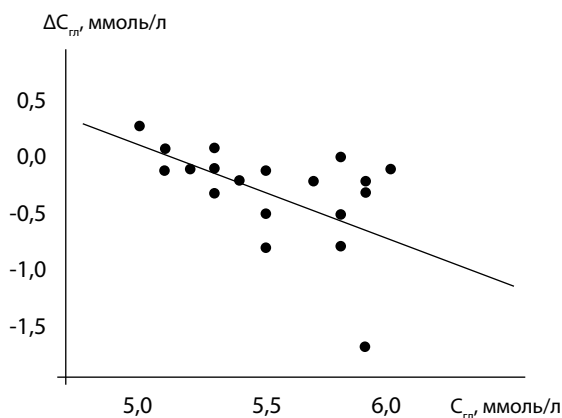


Рис. 9. Зависимость индивидуальных изменений содержания глюкозы после окончания курсов УФОК от исходной концентрации в крови отдельных пациентов

медианы средние концентрации глюкозы и лактата, оказавшиеся ниже верхних значений нормы (для глюкозы 5,5 мМ/л, для лактата 1,6 мМ/л), под влиянием УФОК увеличились, но уменьшились в подгруппах со средним содержанием выше нормы. Регуляторное воздействие УФОК на индивидуальное содержание продуктов метаболизма оказалось зависящим от исходной концентрации, отличавшейся для разных пациентов.

Для отдельных пациентов изменения концентрации продуктов метаболизма в конце курса УФОК были как положительными, так и отрицательными. Под влиянием УФОК концентрация снижалась при повышенном исходном содержании и повышалась при сниженном, как это продемонстрировано для глюкозы (рис. 9).

УФОК оказывало нормализующее влияние на липидный обмен. У пациентов обследуемой группы средняя концентрация холестерина (ХС), составлявшая до начала лечения $6 \pm 0,83$ мМ/л и превышавшая целевой уровень для пациентов с острым коронарным синдромом (4,5 мМ/л), снизилась под влиянием УФОК до $5,35 \pm 0,75$ мМ/л (на 10,5%). Среднее содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), превышавшее допустимую величину (3 мМ/л), снизилось с $3,78 \pm 0,88$ мМ/л до $3,42 \pm 0,72$ мМ/л (на 9%), а триглицеридов – с $1,67 \pm 0,67$ мМ/л до $1,54 \pm 0,64$ мМ/л (на 7,8%). Изменения индивидуальных концентраций $C_{ХС}$ и $C_{ХС-ЛПНП}$ после окончания курса УФОК оказались зависящими от их исходной концентрации.

Влияние фотоиндуцированных изменений характеристик оксигенации на содержание продуктов метаболизма, измеренное в конце курса, проявляется в зависимостях изменений их концентраций от $\Delta S_{V}O_2$. Влияние кислородзависимых процессов отображает представленная на рис. 10 зависимость изменений $\Delta C_{ХС}$ от фотоиндуцированных изменений степени насыщения Hb кислородом ($\Delta S_{V}O_2$). Наиболее сильные изменения концентраций происходят в ограниченном интервале $\Delta S_{V}O_2$, в котором стимулировалась перекисная дегградация липидов. Результаты выполненного исследования позволяют сделать вывод, что курсы УФОК оказывают системное воздействие на организм, которое проявляется во взаимосвязанных изменениях показателей оксигенации и различных характеристик метаболизма уже в течение первой, а затем каждой из последующих процедур.

Современные представления о первичных молекулярных механизмах действия УФОК, основанные на поглощении излучения гемоглобином

Предложенный нами и обоснованный в [12, 13, 17, 25, 26, 33] механизм действия ФТ позволяет объяснить разнонаправленное влияние УФОК на процессы, протекающие в организме пациентов. Активация организма представляется в виде следующих стадий: поглощение низкоинтенсивного оптического излучения гемоглобином эритроцитов; обратимая фотодиссоциация комплексов Нb с лигандами; изменение показателей оксигенации при отделении O_2 , влияющее на насыщение тканей кислородом; активация внутриклеточных процессов образования активных форм кислорода (АФК), выступающих в роли физиологически активных соединений. Известно [34], что изменение концентрации внутриклеточного кислорода обеспечивает регуляцию процессов образования АФК – высокорекреационных, преимущественно радикальных кислородных соединений – супероксиданиона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, окиси азота и др., возникающих в живом организме в результате неполного восстановления молекулярного кислорода или изменения спина одного из электронов. Реакция восстановления O_2 до H_2O , протекающая с образованием АФК, составляет основу биоэнергетики живого организма.

Одни и те же АФК способны участвовать как в повреждении клеток и тканей, так и в процессах внутри- и межклеточной регуляции, противодействующих деструктивному развитию свободнорадикальных реакций в организме [34]. Этим свойством АФК объясняется наличие оптимальных доз, ниже которых наблюдаются положительные клинические эффекты, а выше – отрицательные вследствие истощения системы антиоксидантной защиты. Представленная на рис. 10 зависимость ΔC_{xc} от $\Delta S_v O_2$ является примером разнонаправленного воздействия УФОК: одни и те же дозы стимулировали у одних пациентов перекисную деградацию липидов, снижающую концентрацию холестерина в крови, а у других антиоксидантные системы крови подавляли этот процесс.

Влиянием АФК, которые, согласно результатам [34], при физиологически допустимых концентрациях играют роль сигнальных молекул и стимулируют в организме ряд полезных биологических откликов, могут быть объяснены некоторые из известных положительных эффектов УФОК:

- бактерицидные эффекты;
- активация ферментов;

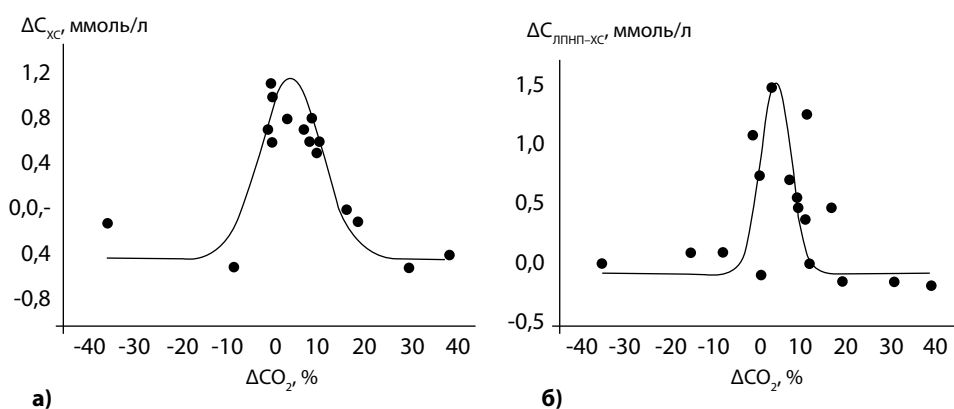


Рис. 10. Зависимости изменений концентрации общего холестерина (а) и холестерина липопротеинов низкой плотности (б) у пациентов с ОКС от инициированных УФОК изменений степени насыщения гемоглобина кислородом. Уменьшение концентраций C_{xc} и $C_{лпнп-хс}$ под влиянием УФОК представлено как положительный результат

- нормализация окислительно-восстановительных реакций и функционирования про- и антиоксидантных систем;
- влияние на кальцийзависимые процессы;
- иммуномодулирующее действие;
- увеличение интенсивности микроциркуляторного кровотока;
- улучшение липидного обмена, снижение уровня холестерина;
- стимуляция кроветворения и ряд других.

Отрицательные результаты лечения, получаемые для отдельных пациентов при применении различных вариантов ФТ, могут быть связаны с истощением системы антиоксидантной защиты вследствие передозировок или при неудовлетворительном исходном состоянии организма, не позволяющем нормализовать соотношение между внутриклеточной генерацией АФК и их ингибированием антиоксидантными системами организма. В таких случаях свободнорадикальные процессы развиваются в организме как деструктивные с участием высокотоксичных кислородных радикалов, участвующих в деструктивных патологических процессах.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты подтверждают применимость к УФОК предложенного ранее механизма терапевтического действия НОИ [12, 17, 25, 26, 33]. Фотомодификация крови является основным фотопроцессом при воздействии на организм терапевтических доз УФОК. Влияя на кислородный обмен в организме, УФОК способно увеличивать кислородную емкость крови, изменять как потребление O_2 тканями, так и поступление кислорода в клетки, способствуя нормализации внутриклеточных процессов производства АФК. Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что УФОК является мощным методом защиты и сдерживания свободно-радикальных реакций, позволяющим организму более успешно справляться с различными патологическими процессами, в том числе с ишемическими повреждениями тканей и органов при ССЗ. Что касается высказываемых опасений о возможном мутагенном воздействии терапевтических доз УФ-излучения, то, как показано в [35] при исследовании хромосом периферических лимфоцитов, УФОК не обладает мутагенным и онкогенным действием.

Несмотря на выявленные позитивные тенденции, применение УФОК не приводит к полной нормализации всех показателей оксигенации, влияющих на нормализацию кровообращения.

Системное воздействие УФОК на организм проявляется во взаимосвязанных изменениях показателей оксигенации и различных характеристик метаболизма уже в течение первой, а затем каждой из последующих процедур. Наиболее выраженные положительные изменения характеристик оксигенации и содержания продуктов метаболизма происходили во время процедур. В конце курсов воздействие УФОК проявлялось в зависимости концентраций продуктов метаболизма от исходной концентрации и фотоиндуцированных изменений степени насыщения Hb кислородом. Под влиянием УФОК концентрации снижались при повышенных исходных значениях и повышались при сниженных. Наличие связи между содержанием глюкозы, лактата, холестерина и степенью насыщения гемоглобина эритроцитов кислородом подтверждает определяющую роль кислородзависимых процессов в нормализации метаболических нарушений.

Изменения спектров поглощения крови, ее газового состава, степени насыщения Hb кислородом при облучении крови *in vivo* УФ-излучением ртутной лампы

оказались подобными полученным при действии лазерного излучения [14, 20, 25–27, 33] и демонстрируют отсутствие существенных различий в механизмах действия когерентного и некогерентного излучения на кровь. Для крови, так же как для других биотканей, воздействие низкоинтенсивного оптического излучения является фотобиологическим по природе. Необходимым условием для его эффективного воздействия на биологическую ткань является достаточное поглощение излучения используемой длины волны.

Установлено, что фотоиндуцированные изменения степени насыщения Hb кислородом ($\Delta S_v O_2$) объективно отражают индивидуальную чувствительность отдельных пациентов к воздействию УФОК на кровь, контроль изменений $S_v O_2$ может использоваться в качестве эффективного метода индивидуализации терапевтических доз УФ-излучения.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, проект Ф15–015.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knott E.K., Hancock V.K. (1934) Irradiated blood transfusion in treatment of infections. *Northwest Med*, vol. 33, pp. 200–204.
2. Knott E.K. (1948) Development of ultraviolet blood irradiation. *Amer J Surgery*, vol. 76, no 2, pp. 165–171.
3. Karandashov V., Petukhov E. (1997) *Ultrafioletovoje obluchenie krovi* [UV blood irradiation]. Moscow: Medicina. (in Russian).
4. Ganelina I., Samojlova K. (eds.) (1986) *Mechanizmy vlijaniya oblucheniya ultrafioletovymi luchami krovi na organism cheloveka* [Mechanism of the influence of blood irradiated with UV rays on organisms of humans and animals]. Leningrad: Nauka. (in Russian).
5. Rowen R.J. (1996) Ultraviolet blood irradiation therapy (photo-oxydation). The cure that time forgot. *Int J Biosoc Med Res*, vol. 14, no 2, pp. 115–130.
6. Moor F.B., Hoyt R.E., Levine M.G. (1948) An evaluation of hemoirradiative therapy. *Archives of Physical Medicine*, vol. 29, pp. 358–365.
7. Timofeev K., Rylkov V., Shurygin A., Kholmogorov V. (1980) Spectral studies of photochemical reaction in blood. *Dokl AN SSSR*, vol. 255, no 3, pp. 751–755.
8. Rostchupkin D., Murina M. (1993) The photobiological processes in biomembranes during the action of ultraviolet radiation. *Biophys*, vol. 38, no 6, pp. 1053–1068.
9. Petukhov E., Korneev A., Malutin I., Koshkin V. (1989) Snizheniye aktivnosti perekisnogo okisleniya lipidov i trombotsitarnoy agregatsii u bol'nykh s khronicheskoy arterial'noy nedostatochnost'yu konechnostey pri lechenii metodom infuzii UF-obluchennoy krovi [Decreased activity of lipid peroxidation and platelet aggregation in patients with chronic arterial insufficiency of limbs in the treatment method of infusion of UV-irradiated blood]. *Vestn Chirurгии*, no 5, pp. 36–39.
10. Paranch A., Sheikman V., Godoj E. (1992) Sostoyanie perekisnogo okisleniya lipidov posle ultrafioletovogo oblucheniya krovi i zaschitnoe dejstvie tokoferola acetata [Status of lipid peroxidation after ultraviolet irradiation of blood, and the protective effect of tocopherol acetate]. *Vrachebnoe delo*, no 5, pp. 57–61.
11. Vichriev B., Markelov I., Matveenko A., Tupikova S., Osipovich V., Krajnik I. (1986) *Immunomodulirujushee i antioksidantnoe dejstvie autotransfusii UV obluchennoy krovi pri termicheskikh ozhogach* [Immunomodulatory and antioxidant effects of autotransfusion of UV irradiated blood during thermal burns]. Leningrad: Nauka, pp. 39–49.
12. Zaleskaya G., Ulaschik V., Mitkovskaya N., Kuchinskii A., Laskina O. (2008) Spectral manifestations of photochemical reactions at therapeutical doses of blood UV irradiation in vivo. *J Appl Spectrosc*, vol. 75, pp. 400–405.
13. Zaleskaya G., Ulastchik V., Kalosha I. (2009) Spektralnye kharakteristiki krovi, obluchaemoj in vivo terapevticheskimi dozami UV izlucheniya [Spectral characteristics of blood irradiated in vivo by therapeutic doses of ultraviolet radiation]. *Opt and spectrosc*, vol. 107, no 4, pp. 695–702.
14. Zaleskaya G., Ulastchik V. (2009) Molecular mechanisms of photochemotherapy action. *J Appl Spectrosc*, vol. 76, no 1, pp. 51–75.

15. Zalesskaya G., Laskina O. (2010) Fotofizicheskie processy, opredeljayustchie biologicheskiju i terapevticheskiju effektivnost ultrafioletovogo obluchenija krovi [Photophysical processes that determine the biological and therapeutic efficacy of extracorporeal ultraviolet irradiation of blood]. *Biomedical radioelektronika*, no 3, pp. 35–41.
16. Petrich J., Poyart C., Martin J. (1988) Photophysics and reactivity of heme proteins: a femtosecond absorption study of hemoglobin, myoglobin, and protoheme. *Biochem*, vol. 27, no 11, pp. 4049–4060.
17. Zalesskaya G. (2014) Conformational transformations of hemoglobin molecules during exposure of blood in vivo by low-intensity red and near-IR laser radiation. *J Appl Spectrosc*, vol. 81, no 3, pp. 438–443.
18. Ulastchik V., Zalesskaya G., Mitkovskaya N. (2010) Uchastie gemoglobina v terapevticheskom dejstvii ulyravioletovogo obluchenija krovi [Involvement of hemoglobin in the therapeutic action of blood ultraviolet irradiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii*, no 1, pp. 7–11.
19. Karandashov V., Kvitko N., Slinchenko O., Aleksandrova N. (1993) Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie formy eritrocitov posle ekstrakorporalnogo ultrafioletovogo i krasnogo kogerentnogo obluchenija krovi [Electron microscopic study forms of erythrocytes after blood irradiation by extracorporeal UV and coherent red light]. *Bulleten experimentalnoj biologii i mediciny*, no 5, pp. 530–532.
20. Zalesskaya G., Akulich N., Marochkov A., Laskina O., Mitkovskaya N. Optical methods for correction of blood oxygen-transport characteristics and their biomedical applications. *J Appl Spectrosc*, vol. 77, no 3, pp. 451–459.
21. Bajbekov I., Mavlyan-Chodzhaev R., Erstkis A., Moskvina S. (2008) *Erythrocyty v norme, patologii i pri lasernom vzaimodejstvii* [Erythrocytes in norm, pathology and under laser irradiation]. Moscow, Tver': Izdatel'stvo triada. (in Russian).
22. Klocke R. (1972) Oxygen transport and 2,3-diphosphoglycerate (DPG). *Chest*, vol. 62, pp. 79S–85S.
23. Potashov L., Chemina R. (1982) Ultrafioletovoe obluchenie sobstvennoj krovi [Ultraviolet irradiation of own blood]. *Vestnik khirurg*, no 6, pp. 130–133.
24. Lowe T. (2015) *History & information on UBI technology in treatment of various disease conditions. Drsubi.com* (electronic resource). Available at: drsubi.com/wp-content/uploads/2015/03/ubiwhitepaper.pdf (accessed 26 March 2015).
25. Zalesskaya G. (2013) Izmenenie pokazatelej oksigenacii krovi pri fotogemoterapii [Alterations of oxygenation parameters at photohemotherapy]. *Photobiology and photomedicine*, no 1–2, pp. 56–63.
26. Zalesskaya G., Kalosha I. (2014) Photomodification of blood by laser and ultraviolet radiation: a comparative study. *Biohys*, vol. 59, no 4, pp. 799–804.
27. Zalesskaya G. (2015) On the individualization of therapeutic doses of optical radiation according to changes in the parameters of blood oxygenation. *Biohys*, vol. 59, no 3, pp. 534–541.
28. Zalesskaya G., Laskina O., Mitkovskaya N., Kirkovskij V. (2011) Vlijanie ekstrakorporalnogo ultrafioletovogo obluchenija krovi na lipidnyj obmen [Effect of extracorporeal ultraviolet blood irradiation on lipid metabolism in patients with acute coronare syndrome]. *Biomedical radioelektronika*, no 12, pp. 3–10.
29. Zalesskaya G., Laskina O., Mitkovskaya N., Kirkovskij V. (2012) Effect of extracorporeal ultraviolet blood irradiation on cholesterol contents in blood. *Appl Spectrosc*, vol. 79, no 3, pp. 465–471.
30. Zalesskaya G., Laskina O. (2013) The effect of blood irradiation in vivo by therapeutic doses of optical radiation on processes of metabolism. *Appl Spectrosc*, vol. 80, no 1, pp. 108–113.
31. Moskvina S., Bujlin V. (2006) *Osnovy lasernej terapii* [Basis of laser therapy]. Moscow, Tver': Izdatel'stvo triada. (in Russian).
32. Moskvina S. (2003) *Lasernaya terapiya v dermatologii: vitiligo* [Laser therapy in dermatology: Vitiligo]. Moscow: Tekhnika. (in Russian).
33. Zalesskaya G. (2014) *Fotomodifikacija krovi terapevticheskimi dozami opticheskogo izlucheniya* [Blood photomodification by therapeutic doses of optical radiation]. Minsk: Belorusskaya nauka. (in Russian).
34. Zenkov N., Lankin V., Menstchikova E. (2001) *Okislitelnyj stress. Biokhicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidative stress. The biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow: Nauka/Interperiodika. (in Russian).
35. Neensen V., Ernst G., Schreyer J. (1980) Chromosomen Untersuchungen bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit nach Retransfusion von ultraviolet bestrahlten Eingenblut. *Z Klin Med*, vol. 43, pp. 473–476.

Поступила в редакцию 21.09.2015
Контакты: zalesskaya@imaph.bas-net.by

Received 21.09.2015
Contacts: zalesskaya@imaph.bas-net.by