

ОПТИМИЗАЦИЯ СПЕКТРАЛЬНОГО ДИАПАЗОНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОТЕРАПИИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В. Ю. Плавский^{1*}, А. В. Микулич¹, И. А. Леусенко¹, А. И. Третьякова¹,
Л. Г. Плавская¹, Н. С. Сердюченко¹, J. Gao², D. Xiong², X. Wu²

УДК 577.3:547.937

¹ Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси,

220072, Минск, просп. Независимости, 68, Беларусь; e-mail: v.plavskii@ifanbel.bas-net.by

² Институт биомедицинской инженерии и технологий Китайской АН, Сучжоу, Китай

(Поступила 24 июня 2016)

Показано, что эффективность фототерапии гипербилирубинемии новорожденных детей при использовании узкополосных светодиодных источников зависит не только от положения максимума спектра испускания светодиодов в пределах полосы поглощения билирубина, но и от ширины спектра воздействующего излучения. Установлено, что расширение спектрального диапазона излучения за счет добавления к свету синего диапазона с $\lambda_{\max} \approx 462$ нм зеленой компоненты с $\lambda_{\max} \approx 505$ нм (в условиях одинаковой интегральной плотности мощности) приводит к повышению эффективности снижения уровня общего билирубина в крови новорожденных детей. Предполагается, что эффект обусловлен гетерогенностью спектральных характеристик билирубина в условиях различного микроокружения, а также зависимостью оптимальной длины волны излучения для фотоизомеризации пигмента от глубины залегания кровеносных сосудов, являющихся местом протекания реакций фототрансформации билирубина. Кроме того, расширение спектрального диапазона воздействующего излучения за счет добавления зеленой компоненты приводит к увеличению облучаемых объемов крови, в которых инициируются реакции фотоизомеризации с повышенным квантовым выходом люмирубина, лежащие в основе терапевтического действия света при лечении гипербилирубинемии.

Ключевые слова: гипербилирубинемия новорожденных, желтуха, двухцветная фототерапия, билирубин, люмирубин, фотоизомеризация, светодиоды.

It is shown that the effectiveness of phototherapy for hyperbilirubinemia of newborns using narrowband LED sources depends not only on the position of the LED emission spectrum peak within the absorption band of bilirubin but also on the width of the spectrum of incident radiation. It has been established that the extension of the spectral range of radiation by adding to the blue light band with $\lambda_{\max} \approx 462$ nm a green component with $\lambda_{\max} \approx 505$ nm (provided equal integrated power density) results in a more efficient decrease of the total bilirubin level in the blood of newborns. It is assumed that the effect is due to heterogeneity of spectral characteristics of bilirubin in a different microenvironment as well as to the dependence of the optimal wavelength for the pigment photoisomerization on the depth of location of blood vessels where reactions of the bilirubin phototransformation take place. Moreover, the extension of the spectral range of the incident radiation by addition of the green component increases irradiated volumes of blood where the photoisomerization reactions with a high quantum yield of lumirubin formation underlying the therapeutic effect of light upon treatment of hyperbilirubinemia are initiated.

Keywords: hyperbilirubinemia of newborns, jaundice, phototherapy, bilirubin, lumirubin, photoisomerization, LEDs.

OPTIMIZATION OF SPECTRAL RANGE TO ENHANCE THE EFFECTIVENESS OF PHOTOTHERAPY FOR NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA

V. Yu. Plavskii^{1*}, A. V. Mikulich¹, I. A. Leusenko¹, A. I. Tretyakova¹, L. G. Plavskaya¹, N. S. Serdyuchenko¹, J. Gao², D. Xiong², X. Wu² (¹ B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus, 68 Nezavisimosti Prosp., Minsk, 220072, Belarus; e-mail: v.plavskii@ifanbel.bas-net.by; ² Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou New District, Jiangsu, China)

Введение. Согласно современным представлениям [1—3], гипербилирубинемия новорожденных (неонатальная желтуха) — синдром, обусловленный повышением уровня *Z,Z*-билирубина IX α в крови ребенка. Частота встречаемости этой формы патологии растет во всем мире. По данным [1, 4], желтуха наблюдается у ~50—60 % доношенных новорожденных и у ~80 % преждевременно родившихся младенцев и наиболее выражена к 3—4 дню их жизни. В последние годы отмечается тенденция к затяжному течению желтух, продолжительность которых переходит границы первого месяца жизни ребенка. Повышенное накопление билирубина в крови опасно для младенца, так как может вызвать поражение центральной нервной системы, нарушения слуха, ингибирование активности иммунной системы и другие не менее опасные осложнения и последствия [1—5].

Основным и наиболее распространенным способом лечения неонатальной гипербилирубинемии является фототерапия [1—4, 6—9], заключающаяся в воздействии на поверхность тела новорожденного (за исключением глаз и половых органов) светом синей или сине-зеленой областей спектра, соответствующих полосе поглощения билирубина, при плотности мощности $E = 0.5—2.0$ мВт/см². Считается [1, 6, 9, 10], что определяющую роль в снижении уровня билирубина в организме новорожденных при проведении фототерапии играют процессы светоиндуцированной изомеризации пигмента — образование его конфигурационных (*Z,E*-билирубин IX α , *E,Z*-билирубин IX α , *E,E*-билирубин IX α) и структурных (*Z*- и *E*-люмирубин) изомеров (рис. 1). Указанные изомеры, прежде всего люмирубин, будучи более гидрофильными соединениями, чем нативный *Z,Z*-билирубин IX α , характеризуются меньшей токсичностью и повышенной скоростью экскреции.

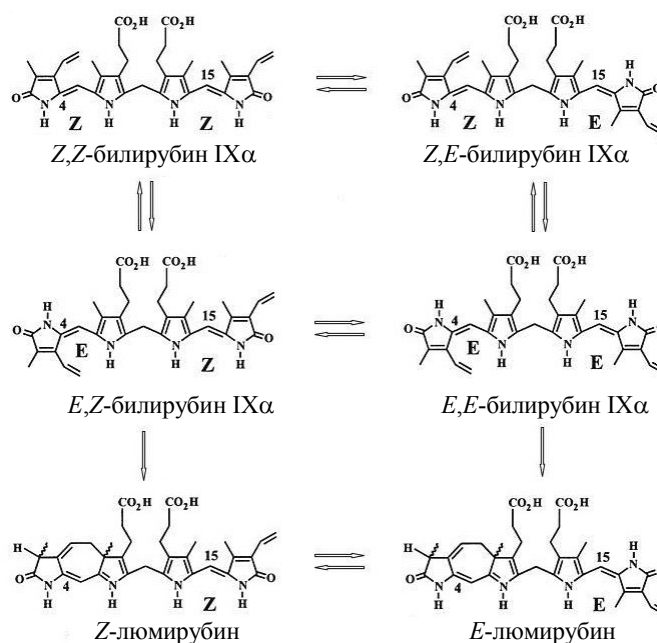


Рис. 1. Схема конфигурационной (*цис-транс*) и структурной изомеризации *Z,Z*-билирубина IX α

Помимо реакций фотоизомеризации определенный вклад в снижение уровня билирубина при воздействии света на поверхность тела ребенка вносят процессы аутоенсиблизированного фотолиза билирубина, протекающие с участием синглетного кислорода ¹O₂. Однако, как показано в [11], квантовый выход сенсibilизированного билирубином образования ¹O₂ не превышает $\Phi_{\Delta} = 0.01$, в то время как суммарный квантовый выход образования фотоизомеров билирубина $\Phi_{PI} \approx 0.12$ [4].

Для эффективной фотоконверсии билирубина спектр воздействующего излучения должен соответствовать спектру поглощения пигмента ($\lambda = 400—530$ нм). Поэтому для фототерапии желтухи чаще всего используют специальные флуоресцентные синие, фиолетовые, зеленые или бирюзовые лампы, лампы дневного света, а также металлогалоидные газоразрядные лампы и галогенные лампы накаливания, необходимый спектральный диапазон в которых выделяется с помощью специальных светофильтров [4, 9]. В последние годы для этих целей стали широко применяться светодиодные источники [1—4, 6—9].

Такое разнообразие фототерапевтических систем для лечения гипербилирубинемии, отличающихся типом источников света, спектральным диапазоном излучения, шириной спектра, плотностью мощности светового потока, свидетельствует, с одной стороны, о неудовлетворенности специалистов результатами светотерапии, а с другой — об отсутствии полной ясности в механизме фотофизических, фотохимических и физиологических процессов, определяющих эффективность метода.

Цель настоящей работы — рассмотрение с позиций фотобиофизики возможных путей повышения эффективности лечения конъюгационной гипербилирубинемии новорожденных детей прежде всего за счет оптимизации спектрального диапазона воздействующего излучения и его интенсивности.

Материалы и методы исследований. Спектры испускания ламповых и светодиодных источников регистрировали с помощью спектрометра СДЛ-2 (ЛОМО, Россия), а также оптоволоконного спектрометра SPM16 (Art-Photonics GmbH, Германия). Для регистрации спектров поглощения растворов биологических соединений и плазмы крови использовали спектрофотометр Cary-500 Scan UV-Vis-NIR (Varian, США).

Процедуру фототерапии детей с синдромом гипербилирубинемии конъюгационного типа осуществляли в инкубаторе для выхаживания новорожденных с помощью разработанного нами на базе светодиодных источников фототерапевтического аппарата LEDlife. Аппарат устанавливался на инкубатор и обеспечивал возможность воздействия на поверхность тела ребенка излучением светодиодных источников с длиной волны в максимуме спектра испускания $\lambda_{\max} \approx 462$ нм (синяя область спектра) либо одновременно излучением двух типов светодиодных источников: с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм (сине-зеленая область спектра). Плотность мощности излучения, воздействующего на поверхность тела новорожденного в ходе процедуры фототерапии, определяли на уровне грудной клетки младенца с помощью цифрового измерителя мощности и энергии оптического излучения PM100D со стандартным фотодиодным сенсором S121C (Thorlabs GmbH, Германия). Погрешность измерения плотности мощности в спектральном диапазоне 440—525 нм не превышала $\pm 5\%$.

В исследование включено 200 новорожденных с синдромом конъюгационной гипербилирубинемии, различающихся полом, весом, гестационным возрастом и сопутствующими заболеваниями. Новорожденные распределены на восемь групп (по 25 новорожденных) — по четыре группы для источников излучения синей и сине-зеленой областей спектра. С учетом указанных источников анализировалась эффективность фототерапии при воздействии излучения на поверхность тела ребенка плотностью мощности 0.5 (группы 1, 2), 1.0 (группы 3, 4), 1.5 (группы 5, 6) и 2.0 мВт/см² (группы 7, 8). Регулировку интенсивности излучения осуществляли за счет предусмотренного в аппарате изменения тока, протекающего через светодиодные источники. При этом для одной и той же группы суммарная плотность мощности воздействующего излучения в каждом из вариантов фототерапии была идентичной. В варианте воздействия светом сине-зеленой области независимо от плотности мощности обеспечивалась неизменность долевого вклада синей и зеленой компонент в суммарный спектр испускания.

Во время проведения процедуры фототерапии новорожденные были обнажены, при этом глаза, а также половые органы мальчиков защищены светонепроницаемым материалом. Контроль эффективности лечения осуществлялся после проведения фототерапии в течение 24 ч. Фототерапию прерывали на 30 мин для кормления новорожденных и проведения гигиенических процедур каждые 3 ч. Концентрацию общего (прямого и непрямого) билирубина в крови новорожденных до и после фототерапии определяли с помощью цифровых анализаторов билирубина BR-501 (ApeL Co. Ltd., Япония). Метод измерения — двухволновый (461 и 551 нм) дифференциальный, позволяющий учесть вклад гемоглобина, присутствующего наряду с билирубином в сыворотке крови. Эффективность фототерапии оценивали по относительному уровню снижения концентрации общего билирубина в крови:

$$\eta = \{(TsB_0 - TsB_{24})/TsB_0\} \cdot 100\%,$$

где TsB_0 и TsB_{24} — концентрации общего билирубина (мкМ) в капиллярной крови новорожденного до начала и после 24 ч фототерапии.

Выбор спектрального диапазона излучения для фототерапии гипербилирубинемии. Вопрос о спектральном диапазоне излучения, оптимальном для проведения фототерапии гипербилирубинемии новорожденных, весьма дискуссионный [4, 8, 9]. Долгое время считалось, что наиболее эффективными источниками излучения являются так называемые специальные синие флуоресцентные лампы, характеризующиеся спектром излучения с максимумом в области $\lambda_{\max} = 446\text{—}452$ нм и полушириной $\Delta\lambda = 50\text{—}80$ нм [1—4, 6—9, 12]. Как видно из рис. 2, кривая 2, спектр испускания таких

ламп фактически соответствует спектру поглощения билирубина ($\lambda_{\max} = 460$ нм, кривая 1), связанного с сывороточным альбумином человека (САЧ). Однако для фототерапии синдрома гипербилирубинемии успешно используются зеленые ($\lambda_{\max} = 517$ нм, $\Delta\lambda = 135$ нм) (кривая 3) [12—17] и сине-зеленые (бирюзовые, $\lambda_{\max} = 490$ нм, $\Delta\lambda = 65$ нм) [18—20] флуоресцентные лампы, максимумы спектров испускания которых соответствуют длинноволновому склону полосы поглощения билирубина. Согласно [14—16], применение как зеленых, так и специальных синих ламп обеспечивает практически эквивалентное снижение уровня билирубина в крови новорожденных. Однако по данным [12, 17], полученным в сравнительных исследованиях с большим объемом выборки, терапевтическая эффективность зеленых ламп значительно уступает действию специальных синих ламп. Вероятно, поэтому Американская академия педиатрии рекомендует использовать специальные синие лампы для лечения неонатальных желтух [1]. Отметим, что повышенной терапевтической эффективности данных источников способствует и более высокая оптическая мощность по сравнению с другими типами флуоресцентных ламп. По нашему мнению, одна из причин слабовыраженного лечебного действия зеленых флуоресцентных ламп в том, что значительная доля спектра их испускания приходится на диапазон >525 нм (кривая 3), не эффективный для фотоконверсии билирубина вследствие слабого поглощения света пигментом. Указанного недостатка лишены так называемые бирюзовые флуоресцентные лампы ($\lambda_{\max} = 490$ нм, $\Delta\lambda = 65$ нм), которые по скорости снижения билирубина в крови новорожденных или не уступают специальным синим флуоресцентным лампам [18, 19], или даже превосходят их [20].

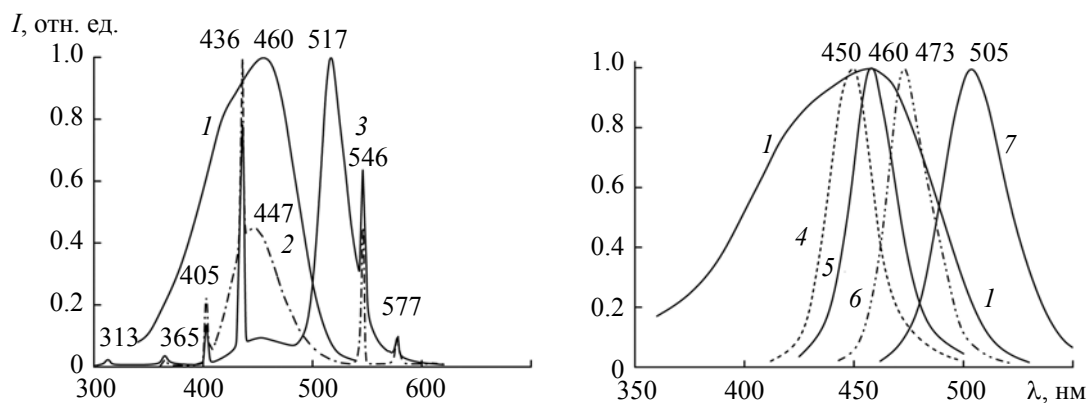


Рис. 2. Нормированные спектры поглощения билирубина в комплексе с САЧ (1), испускания специальной синей (2) и зеленой (3) флуоресцентных ламп, а также сверхярких светодиодов (4—7), перспективных для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных

Разработка зеленых и бирюзовых ламп связана со стремлением повысить эффективность фототерапии за счет снижения экранирования излучения, способного вызывать фотоконверсию билирубина в ткани, другими молекулярными структурами, имеющими поглощение в области экстинкции билирубина. Согласно рис. 3, наиболее выраженное экранирующее действие для излучения, соответствующего спектру поглощения билирубина, оказывает гемоглобин (оксигемоглобин HbO_2 и дезоксигемоглобин Hb), общая концентрация которого ($C_{\text{hem}} = 2.6\text{—}2.9$ мМ) практически в 10 раз превышает концентрацию билирубина ($C_{\text{bil}} = 0.2\text{—}0.3$ мМ) у новорожденных, которым показана фототерапия в связи с развитием синдрома желтухи. Полоса Соре указанных форм гемоглобина приходится на коротковолновый край полосы поглощения билирубина (кривая 1): максимум спектра поглощения HbO_2 расположен при $\lambda_{\max} = 415$ нм (кривая 2), а Hb — при $\lambda_{\max} = 434$ нм (кривая 3). Кроме того, в максимуме полос поглощения коэффициент молярной экстинкции HbO_2 ($\epsilon_{415} = 5.2 \cdot 10^5 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) и Hb ($\epsilon_{434} = 5.52 \cdot 10^5 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) на порядок выше, чем для билирубина, связанного с САЧ ($\epsilon_{460} = 4.7 \cdot 10^4 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$). Учитывая близость молярных коэффициентов экстинкции HbO_2 и Hb , а также тот факт, что концентрация HbO_2 в ~ 6 раз выше, чем Hb , следует ожидать, что наибольшее экранирующее действие для излучения, соответствующего полосе поглощения билирубина, оказывает HbO_2 .

Справедливость данной оценки подтверждается спектрами электронного поглощения (рис. 4) плазмы частично гемолизированной крови с повышенным содержанием билирубина до и после облучения специальной синей флуоресцентной лампой в условиях *in vitro*. Использована плазма, полу-

ченная в ходе назначенного по медицинским показаниям заменного переливания крови ребенку с синдромом гипербилирубинемии. В спектре поглощения intactного образца плазмы (кривая 1) четко регистрируются два максимума: один ($\lambda_{\max} = 418$ нм) принадлежит главным образом HbO_2 , другой ($\lambda_{\max} = 467$ нм) сформирован преимущественно билирубином. После воздействия излучения дозой 21.6 Дж/см^2 , вызвавшего обесцвечивание билирубина (кривая 2), в спектре поглощения плазмы регистрируется практически лишь одна полоса с максимумом при $\lambda_{\max} = 413$ нм, принадлежащая HbO_2 . Следовательно, HbO_2 , концентрация которого в крови детей с синдромом гипербилирубинемии на порядок превышает концентрацию билирубина, оказывает явное экранирующее действие для излучения фиолетовой части спектра, применяемого для фототерапии гипербилирубинемии.

Кроме гемоглобина определенный экранирующий эффект, более выраженный в коротковолновой части спектра, для излучения, используемого в фототерапевтических целях, оказывает меланин (рис. 3, кривая 4). Спектр поглощения меланина характеризуется бесструктурной полосой, интенсивность которой монотонно падает с увеличением длины волны.

С учетом экранирующего действия пигментов крови максимальная эффективность поглощения света билирубином в условиях *in vivo* должна наблюдаться в спектральном диапазоне, соответствующем длинноволновому склону спектра поглощения пигмента в условиях *in vitro*. При этом оптимальная длина волны излучения определяется глубиной залегания кровеносных сосудов, являющихся местом протекания фотохимических реакций в молекулах билирубина, а также степенью пигментирования кожи новорожденного.

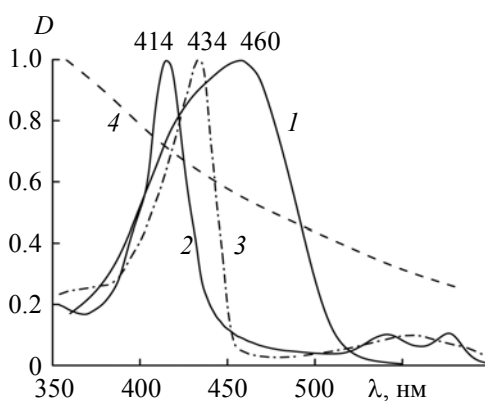


Рис. 3. Спектры поглощения билирубина, связанного с САЧ (1), оксигемоглобина (2), дезоксигемоглобина (3) и меланина (4)

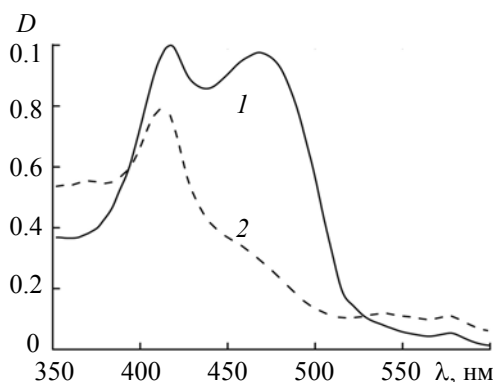


Рис. 4. Спектры поглощения плазмы частично гемолизированной крови с повышенным содержанием билирубина до (1) и после (2) облучения специальной синей флуоресцентной лампой дозой 21.6 Дж/см^2

Кроме экранирующего действия компонентов кожи длинноволновому смещению спектрального диапазона излучения, оптимальному для фотоконверсии билирубина, способствует трехкратное увеличение квантового выхода образования люмирубина (Φ_{lum}) с увеличением длины волны воздействующего излучения в пределах полосы поглощения тетрапиррола [21, 22]. Фотофизические механизмы, определяющие зависимость $\Phi_{lum} = f(\lambda)$, обусловлены бихромоформным характером поглощения и испускания света билирубином и его изомерами [4, 23, 24].

Предпринимались неоднократные попытки построения так называемых спектров фототерапевтического действия (количественной зависимости ожидаемого терапевтического эффекта от длины волны излучения) при лечении гипербилирубинемии новорожденных исходя из данных о спектральных характеристиках основных хромофоров крови в условиях *in vitro* и их концентрации *in vivo*, многослойной оптической модели кожи, теории переноса оптического излучения в рассеивающих средах и закономерностей фотоизомеризации билирубина. Результаты аналитических расчетов и численного моделирования процесса переноса излучения в коже показывают, что для достижения максимальной эффективности фототерапии следует использовать свет из диапазонов 472—480 [25, 26], 480 [27], 480—510 [21], 484—496 [28] и 490—510 нм [29]; при воздействии излучения с $\lambda > 530$ нм фотоизомеризации билирубина практически не наблюдается. Для эффективной фототерапии гипербилирубинемии новорожденных детей диапазон воздействующего излучения должен соответствовать не максимуму спектра поглощения билирубина, а его длинноволновому склону. Согласно [21, 25—29], при смещении длины волны воздействующего излучения от оптимального значения к максимуму спектра поглощения билирубина в условиях *in vitro* ($\lambda_{max} = 460$ нм) терапевтический эффект уменьшается по крайней мере в 1.5 раза.

Клинические исследования [30, 31], выполненные с использованием различных светодиодных источников (типичные спектры испускания приведены на рис. 2, кривые 4—7), не выявили достоверных различий при лечении гипербилирубинемии светом одинаковой интенсивности с длиной волны 459 или 505 нм [30], а также 459 или 497 нм [31]. Полученные клинические данные несколько неожиданны, поскольку не приходится сомневаться в наличии в синей области спектра более выраженного эффекта экранировки излучения, способного вызвать фотоизомеризацию билирубина гемоглобином и меланином, а также в увеличении квантового выхода образования люмирубина при переходе от излучения синей области спектра в сине-зеленую.

По нашему мнению, при построении физических моделей [21, 25—29], определяющих спектр фототерапевтического действия при лечении гипербилирубинемии, не учтены некоторые важные параметры, влияющие на закономерности фотоконверсии билирубина в условиях *in vivo*. Определенное значение может иметь гетерогенность микроокружения (а соответственно, и спектральных характеристик) билирубина, подвергающегося фототрансформации в условиях *in vivo*. Учитывая достаточно узкие спектры испускания светодиодных источников ($\Delta\lambda = 15—25$ нм) по сравнению с флуоресцентными лампами ($\Delta\lambda = 50—80$ нм), наличие такой гетерогенности может приводить к зависимости терапевтического эффекта не только от положения максимума в спектре воздействующего излучения, но и от его ширины. В пользу такого предположения свидетельствуют и данные [32—36]. Для проверки этой гипотезы проведены сравнительные клинические исследования эффективности фототерапии гипербилирубинемии новорожденных детей при воздействии оптического излучения синей и сине-зеленой областей спектра в условиях одинаковой плотности мощности.

Обоснование оптимального диапазона интенсивностей излучения для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных. Отдельного обсуждения требует вопрос о параметрах, характеризующих интенсивность света, используемого для фототерапии неонатальных желтух. Основная проблема состоит в том, что диапазон излучения большинства ламповых, а также некоторых светодиодных аппаратов значительно шире спектра поглощения билирубина и сильно варьирует для источников различных типов (рис. 2). Кроме того, для некоторых типов ламп максимум спектра испускания расположен вне полосы поглощения билирубина [4, 7—9, 37—39]. Следовательно, интегральная плотность мощности (E , мВт/см²) всего светового потока, оцениваемая на уровне тела ребенка, неадекватно характеризует источники с точки зрения их эффективности фотоконверсии билирубина. Поэтому наряду с плотностью мощности E часто (см., например, [1—3, 6, 7, 37, 38]) в качестве характеристического параметра используется спектральная плотность облученности E_λ (мкВт/см²·нм): $E = \int E_\lambda s(\lambda) d(\lambda)$, где $s(\lambda)$ — нормированная спектральная характеристика чувствительности фотоприемника, как правило, в диапазоне $\lambda = 400—520$ нм. Однако измерительные приборы, контролируемые в медицинских учреждениях плотность мощности излучения в заданном спектральном диапазо-

не или спектральную плотность облученности, настолько несовершенны, а их показания настолько противоречивы (иногда отличаются в 2—3 раза [7]), что приходится констатировать отсутствие стандартного оборудования для оценки в клинических условиях параметров воздействующего излучения фототерапевтических аппаратов различного типа [4, 7—9]. Поскольку спектральные характеристики чувствительности применяемых фотоприемников весьма различаются, а источники излучения, используемые для фототерапии гипербилирубинемии, характеризуются различной шириной и положением максимума в спектре испускания, то и переход (пересчет) от одних единиц к другим весьма произволен. По этой причине данные, полученные для одних типов фотоприемных устройств, трудно сопоставимы с результатами других авторов, полученными для других типов источников излучения и других фотоприемных устройств.

Несмотря на противоречивость представлений об оптимальной дозировке излучения, выработаны определенные критерии [40—44] о минимальных и наиболее предпочтительных диапазонах интенсивностей света для проведения фототерапии. Так, согласно [40], минимальная интенсивность света в диапазоне $\lambda = 400\text{—}480$ нм, способного вызывать регистрируемое снижение уровня билирубина у новорожденных, составляет 0.05 мВт/см^2 . По рекомендациям Американской академии педиатрии [1], стандартная фототерапия предполагает воздействие светом со спектральной плотностью облученности $E_\lambda = 8\text{—}10\text{ мВт/см}^2\cdot\text{нм}$ в диапазоне $\lambda = 400\text{—}480$ нм, а при интенсивной терапии $E_\lambda = 30\text{ мВт/см}^2\cdot\text{нм}$ в диапазоне $430\text{—}490$ нм. Соответствующие плотности мощности при использовании светодиодных источников с $\lambda_{\text{max}} \approx 460$ нм составляют $0.61\text{—}0.76$ и 2.29 мВт/см^2 . В рекомендациях [7] Комитета по изучению плода и новорожденного этой же академии оптимальной названа спектральная облученность $E_\lambda = 30\text{ мВт/см}^2\cdot\text{нм}$ в диапазоне $\lambda = 460\text{—}490$ нм, а максимально допустимой $E_\lambda = 65\text{ мВт/см}^2\cdot\text{нм}$ ($E \approx 5\text{ мВт/см}^2$). Не вызывает сомнения [40—44], что при относительно низких интенсивностях воздействующего излучения ($E < 1.0\text{ мВт/см}^2$) наблюдается линейная зависимость между относительным снижением общего уровня билирубина η в крови новорожденных в результате фототерапии и плотностью мощности E (или спектральной облученности E_λ). Однако по данным [40], линейность функции $\eta = f(E)$ сохраняется в ограниченном диапазоне: при $E > 1.2\text{—}1.5\text{ мВт/см}^2$ зависимость $\eta = f(E)$ трансформируется в кривую с насыщением и увеличение плотности мощности до $E = 2.5\text{ мВт/см}^2$ практически не приводит к увеличению $\Delta TsB = TsB_0 - TsB_{24}$. В отличие от [40] в исследованиях [44], выполненных с использованием светодиодного источника с $\lambda_{\text{max}} \approx 460$ нм, отмечается линейная зависимость $\eta = f(E_\lambda)$ в диапазоне $E_\lambda = 20\text{—}55\text{ мВт/см}^2\cdot\text{нм}$ ($E \approx 1.5\text{—}4.2\text{ мВт/см}^2$). Причины различий в закономерностях снижения уровня билирубина в крови новорожденных от интенсивности воздействующего излучения не установлены.

Ниже представлены результаты сравнительных исследований эффективности фототерапии при воздействии излучения синей (светодиодные источники с $\lambda_{\text{max}} \approx 462$ нм) и сине-зеленой (светодиодные источники с $\lambda_{\text{max}} \approx 462$ и 505 нм) областей спектра в зависимости от плотности мощности воздействующего излучения при ее изменении в диапазонах: 0.5 (группы 1, 2), 1.0 (группы 3, 4), 1.5 (группы 5, 6) и 2.0 мВт/см^2 (группы 7, 8).

Влияние спектрального диапазона и интенсивности излучения на эффективность фототерапии конъюгационной гипербилирубинемии новорожденных. Спектры испускания в режиме воздействия излучением синей и сине-зеленой областей спектра, а также распределение интенсивности по световому пятну размером 50×20 см представлены на рис. 5. Видно, что максимум спектра испускания светодиодных источников синей области расположен при $\lambda_{\text{max}} \approx 462$ нм (рис. 5, а, кривая 1). При использовании в качестве фототерапевтического фактора излучения сине-зеленой области дополнительно регистрируется максимум в области $\lambda_{\text{max}} \approx 495$ нм (кривая 2). Отметим, что указанный максимум является суперпозицией спектров двух типов светодиодных источников: с $\lambda_{\text{max}} \approx 462$ и 505 нм. При этом вклад “зеленой” компоненты в общую (интегральную) интенсивность сине-зеленого излучения $\leq 30\%$. Как видно из рис. 5, б, распределение интенсивности излучения достаточно однородно в центральной зоне светового пятна, приходящейся на расположение туловища ребенка, составляющего основную долю площади поверхности тела, подвергаемой световому воздействию. Некоторое снижение интенсивности излучения отмечается по периферийной части засвечиваемой зоны, где расположены голова (часть которой закрыта светонепроницаемой повязкой для глаз) и ноги младенца. Такое распределение интенсивности излучения типично для фототерапевтических аппаратов, предназначенных для лечения гипербилирубинемии новорожденных, в том числе созданных на базе светодиодных источников [37].

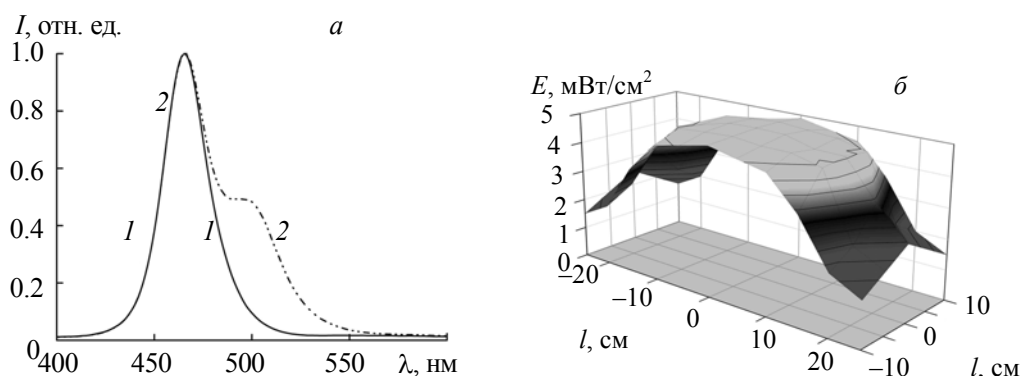


Рис. 5. Спектры испускания светодиодных источников синей (1) и сине-зеленой (2) областей спектра (а), распределение интенсивности оптического излучения в зоне воздействия размером 50×20 см (б)

Результаты сравнительных исследований эффективности фототерапии желтухи новорожденных при воздействии в течение 24 ч излучением синей и сине-зеленой областей спектра в зависимости от его плотности мощности представлены на рис. 6. Зависимость относительного снижения уровня билирубина в крови новорожденных излучением светодиодных источников синей и сине-зеленой областей спектра от плотности мощности воздействующего излучения хорошо описывается линейной функцией. При этом расширение спектрального диапазона воздействующего излучения за счет добавления к излучению синего диапазона зеленой компоненты приводит к повышению эффективности фототерапии в условиях одинаковой плотности мощности излучения. Например, если в результате фототерапии длительностью 24 ч излучением $\lambda_{\max} \approx 462$ нм плотностью мощности $E = 2.0$ мВт/см² (группа 7) снижение уровня билирубина $\eta = 39 \pm 6$ %, то при тех же параметрах воздействия излучением $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм (группа 8) $\eta = 57 \pm 19$ % (достоверность отличий от контроля $p < 0.01$). Достоверны также отличия в сравниваемых группах 5 и 6 при воздействии излучением с плотностью мощности $E = 1.5$ мВт/см²: при проведении фототерапии синим светом (группа 5) $\eta = 32 \pm 6$ %, сине-зеленым (группа 6) $\eta = 45 \pm 19$ % ($p < 0.05$).

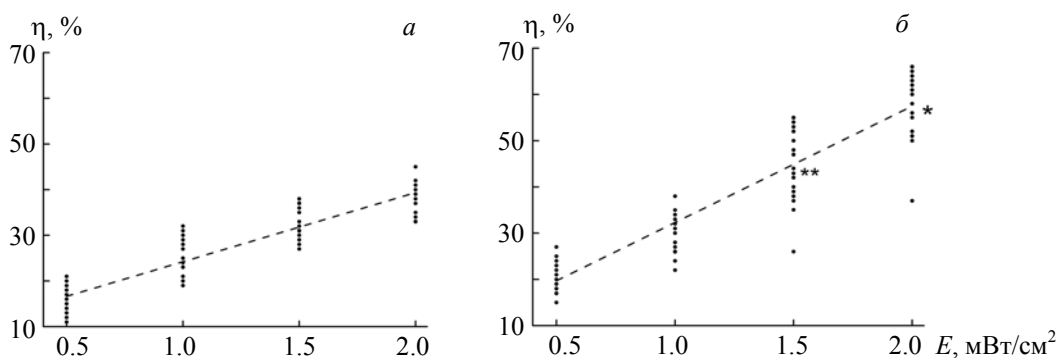


Рис. 6. Эффективность снижения уровня билирубина в крови новорожденных после проведения фототерапии длительностью 24 ч излучением светодиодных источников синей (а) и сине-зеленой (б) областей спектра в зависимости от плотности мощности воздействующего излучения (* $p < 0.01$; ** $p < 0.05$)

Таким образом, при расширении спектрального диапазона воздействующего излучения за счет одновременного использования светодиодов с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм наблюдается более выраженное снижение уровня билирубина в крови новорожденных после проведения фототерапии по сравнению с терапией излучением $\lambda_{\max} \approx 462$ нм той же плотности мощности.

Результаты и их обсуждение. Как показывает анализ работ [4, 7—9, 30, 37, 39], в настоящее время отсутствует альтернатива использованию светодиодных источников в аппаратуре для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных детей. Излучатели данного типа синей и сине-зеленой областей спектра значительно превосходят ламповые источники (ртутные, галогенные, металлогалогидные) по совокупности спектрально-энергетических и эксплуатационных характеристик. Аппаратура для фототерапии желтухи новорожденных на основе светодиодных источников не содержит УФ и ИК составляющих (оказывающих побочные эффекты на новорожденного); обеспечивает регулировку интенсивности воздействующего излучения в зависимости от тяжести состояния новорожденного; превышает в десятки раз ламповые источники по ресурсу работы; характеризуется малыми массогабаритными показателями и энергопотреблением; устойчива к механическим повреждениям и не представляет (в отличие от ртутных ламп) экологических проблем при нарушении ее целостности и при утилизации. Однако не подлежит сомнению и тот факт, что простая замена ламповых источников на светодиодные в фототерапевтических аппаратах не является гарантией более высокого лечебного эффекта. Как и для любого другого фототерапевтического аппарата, эффективность снижения уровня билирубина в крови новорожденных определяется спектральным диапазоном и плотностью мощности применяемого излучения, а также долей площади поверхности тела ребенка, которая подвергается световому воздействию. При этом принципиальное отличие светодиодных источников от ламповых — достаточно узкий спектр испускания: $\Delta\lambda = 15\text{—}25$ нм, тогда как для специальных синих флуоресцентных ламп $\Delta\lambda = 50\text{—}80$ нм. В связи с этим ожидается, что при выборе светодиодного источника с длиной волны, соответствующей оптимальному значению для фотоконверсии билирубина, терапевтический эффект будет значительно выше, чем при использовании светодиодных источников с другими длинами волн в пределах полосы поглощения билирубина.

Из анализа спектров фототерапевтического действия [21, 25—29], а также из данных по фотолизу билирубина в плазме частично гемолизированной крови новорожденных с повышенным содержанием билирубина (рис. 4) следует, что для эффективной фототерапии гипербилирубинемии новорожденных диапазон воздействующего излучения должен соответствовать не максимуму ($\lambda_{\max} = 460$ нм) спектра поглощения билирубина, связанного с САЧ, а его длинноволновому склону: 472—480 нм [25, 26], 480 нм [27], 480—510 нм [21], 484—496 нм [28]; 490—510 нм [29]. При этом повышение эффективности фототерапии при переходе в длинноволновую область должно достигаться как за счет снижения экранирующего действия гемоглобина, так и за счет повышения квантового выхода образования люмирубина — фотопродукта билирубина, характеризующегося наибольшей скоростью экскреции. Однако клинические исследования, выполненные с использованием светодиодных источников, не выявили ожидаемого 1.5-кратного увеличения эффективности фототерапии при переходе от излучателей с $\lambda_{\max} = 459$ нм к $\lambda_{\max} = 505$ [30] или 497 нм [31] (терапевтическое действие оказалось равнозначным). В то же время имеются данные, что расширение спектрального диапазона воздействующего излучения в пределах длинноволновой полосы поглощения билирубина (за счет одновременного использования нескольких типов флуоресцентных ламп [32, 36] или за счет воздействия излучением аргонового лазера в режиме генерации ряда линий в диапазоне 457.9—515.5 нм [33]) может положительно влиять на результаты фототерапии новорожденных.

В настоящей работе впервые в сравнительных исследованиях показано, что расширение спектрального диапазона воздействующего излучения в пределах длинноволнового склона полосы поглощения билирубина за счет одновременного использования двух типов светодиодных источников оказывает более выраженное влияние на снижение уровня билирубина в крови новорожденных с синдромом конъюгационной гипербилирубинемии по сравнению с действием одного типа светодиодных источников. Сравнение эффективности лечения проводили в условиях одинаковой плотности мощности воздействующего излучения, используя в качестве терапевтического фактора излучение синей и сине-зеленой областей спектра. В первом варианте воздействия излучение формировалось за счет светодиодов с $\lambda_{\max} \approx 462$ нм, во втором варианте одновременно использовались светодиоды с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм. При этом вклад “зеленой” компоненты в общую (интегральную) интенсивность сине-зеленого излучения не превышал 30 %. Как показывают данные, представленные на рис. 6, при воздействии излучения сине-зеленой области спектра плотностью мощности $E = 1.5$ и 2.0 мВт/см² терапевтический эффект достоверно выше, чем при проведении фототерапии светом синего диапазона соответствующих интенсивностей. Большие различия в степени снижения уровня билирубина индивидуумов одной и той же группы при воздействии излучения одинаковых параметров типичны при проведении фототерапии гипербилирубинемии [19, 20, 30, 31, 36, 44]. Причинами таких вариаций

относительного уровня билирубина в ходе фототерапии могут быть следующие факторы. Регистрируемый уровень билирубина в крови новорожденных после проведения фототерапии является результирующим значением двух конкурирующих процессов: нарастания концентрации билирубина вследствие гемолиза эритроцитов и последующего распада фетального гемоглобина; снижения уровня билирубина в результате фототерапии и экскреции фотопродуктов. Естественно, что индивидуальные особенности организма новорожденного (прежде всего степень его физиологической зрелости, а также сопутствующие заболевания) значительно влияют на процессы прироста уровня билирубина и его выведения из организма. На степень снижения уровня билирубина в ходе проведения фототерапии оказывают влияние не только параметры воздействующего излучения, но и уровень гематокрита (отношение объема эритроцитов к общему объему крови в процентах), индивидуальный для каждого новорожденного (варьирует в диапазоне 33—65 %) [25, 44]. При высоком уровне гематокрита экранирующее действие гемоглобина становится более выраженным, что вызывает снижение терапевтического эффекта [25, 44]. Совокупность указанных факторов приводит к достаточно большой вариации уровня снижения билирубина для разных индивидуумов одной и той же группы. Тем не менее вариабельность процента снижения уровня билирубина в результате проведения фототерапии позволяет сделать вывод о повышении эффективности лечения гипербилирубинемии новорожденных при переходе от светодиодного источника с $\lambda_{\max} \approx 462$ нм к двум источникам с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм.

Остановимся на причинах, определяющих повышение эффективности фототерапии гипербилирубинемии новорожденных при расширении спектрального диапазона воздействующего излучения. По нашему мнению, одна из причин состоит в том, что добавление зеленой компоненты приводит к увеличению облучаемых объемов крови, в которых инициируются реакции фотоизомеризации с повышенным выходом люмирубина, лежащие в основе терапевтического действия света при лечении гипербилирубинемии. Этот эффект обусловлен различной глубиной проникновения оптического излучения синей и зеленой областей спектра в кожу и ткань новорожденного. Так, согласно [45, 46], глубина проникновения излучения в области 500 нм составляет ~ 0.9 мм, в области 460 нм — в 1.5 раза меньше, а в области 440 нм — в 3 раза меньше. При этом излучение светодиодных источников практически полностью поглощается на глубине 1.5—2.0 мм от поверхности кожи [25]. Следовательно, при одновременном воздействии излучения синей и зеленой областей спектра зеленая компонента способна вызывать фотоизомеризацию билирубина в сосудистом русле, недоступном воздействию излучения синей области. Причем излучение с $\lambda_{\max} \approx 505$ нм характеризуется более высоким (в ~ 2 раза по сравнению с $\lambda_{\max} \approx 462$ нм) квантовым выходом образования люмирубина — фотопродукта билирубина, обладающего наибольшей скоростью экскреции. Одновременно излучение синей области спектра вызывает эффективную фотоконверсию билирубина, локализованного в кровеносных сосудах, расположенных вблизи поверхности кожи.

Таким образом, эффективная изомеризация молекул билирубина в кровеносных сосудах (капиллярах), локализованных на разной глубине от поверхности ткани (в диапазоне 0—2 мм), инициируется различными длинами волн. По этой причине использование широкополосного излучения со спектром, соответствующим длинноволновому склону полосы поглощения билирубина, имеет преимущества перед монохроматическим (квазимонохроматическим) излучением.

Другая причина повышения терапевтической эффективности при расширении спектрального диапазона воздействующего излучения (в пределах длинноволнового склона полосы поглощения билирубина) состоит в гетерогенности спектральных характеристик билирубина в условиях различного микроокружения. Как уже отмечалось, реакции фотоизомеризации билирубина в основном инициируются в молекулах пигмента, связанных с САЧ крови. При этом молекула САЧ характеризуется наличием двух сайтов сильного связывания билирубина с константами ассоциации $K_{as} = 5.5 \cdot 10^7$ и $4.4 \cdot 10^6$ М⁻¹ [23]. Молекулы билирубина, локализованные в указанных сайтах, различаются спектральными характеристиками и закономерностями фотоизомеризации [47]. Характерно, что по мере роста концентрации билирубина и заполнения им второго участка связывания на молекуле САЧ возрастает эффективность светоиндуцированного образования люмирубина [47].

Еще одна причина гетерогенности спектральных характеристик билирубина в составе комплекса с САЧ — влияние жирных кислот и лекарственных препаратов (обладающих высоким сродством к САЧ [48, 49]) на структуру билирубина [50, 51], эффективность его фотоциклизации [51] и параметры ассоциации с белком [49, 50]. Причем если максимумы спектров поглощения молекул билирубина, локализованных в первом и втором участках связывания обезжиренного САЧ, различаются незначительно (на 2—4 нм), то связывание с САЧ длинноцепочных жирных кислот приводит к bathochromo-

му смещению максимума спектра поглощения билирубина, локализованного в первом участке связывания белковой молекулы, на 10—12 нм по сравнению с обезжиренным комплексом [50, 51]. Примечательно, что и эффективность светоиндуцированного образования люмирубина в тройном комплексе билирубин—САЧ—жирная кислота в три раза выше, чем для комплекса билирубин—САЧ [51]. Кроме того, гетерогенность спектральных характеристик билирубина в составе комплекса с САЧ может быть обусловлена способностью молекулы белка проходить в различных агрегатных состояниях как в сосудистом русле, так и во внесосудистом пространстве. При этом доля внесосудистого САЧ превышает долю внутрисосудистой фракции в 1.5 раза [25]. Абсорбционные характеристики билирубина для таких систем не изучены.

Билирубин наряду с САЧ способен связываться (образовывать нековалентные комплексы) с молекулами коллагена [52] и различных ферментов [53], при взаимодействии с которыми спектр поглощения пигмента лишь незначительно (на 3—7 нм) bathochromно смещается по сравнению с буферным раствором и его максимум располагается в области 445—450 нм [53]. Для сравнения отметим, что в комплексе с обезжиренным САЧ положение максимума билирубина соответствует $\lambda_{\max} = 460$ нм, а в присутствии в составе пигмент-белкового комплекса лауриновой кислоты $\lambda_{\max} = 472$ нм [51]. Однако в условиях *in vivo* доля молекул билирубина, связанных с ферментами и коллагеном, незначительна, поскольку константа связывания билирубина с указанными белковыми молекулами $K_{as} \approx 10^5$ — 10^6 М⁻¹ значительно ниже K_{as} пигмента с САЧ. Следовательно, фототрансформация билирубина, связанного с ферментами и коллагеном, не вносит существенного вклада в снижение уровня билирубина в организме новорожденного.

Таким образом, одной из причин зависимости эффективности фототерапии гипербилирубинемии новорожденных от ширины спектрального диапазона воздействующего излучения при его изменении в пределах длинноволнового склона полосы поглощения билирубина может быть гетерогенность абсорбционных и изомеризационных характеристик билирубина в комплексе с САЧ за счет локализации пигмента в различных участках связывания, влияния жирных кислот и лекарственных препаратов на структуру связанного пигмента, гетерогенности структуры белка-носителя.

Причиной повышения эффективности фототерапии при переходе от светодиодного источника с $\lambda_{\max} \approx 462$ нм к двум источникам с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм в условиях одинаковой суммарной интенсивности излучения может быть также смещение под действием излучения зеленой области спектра динамического равновесия между равновесными концентрациями геометрических изомеров, обусловленное обратимостью процессов *цис-транс*-изомеризации (см. рис. 1) и перекрытием спектров поглощения изомеров и нативного *Z,Z*-билирубина [54]. Как отмечалось, основной вклад в снижение уровня билирубина в крови новорожденных при проведении фототерапии вносит люмирубин, который наиболее эффективно выводится из организма. Однако из-за структурных особенностей образование люмирубина возможно лишь после предварительной наработки *E,Z*-билирубина (вклад *E,E*-билирубина в образование люмирубина менее вероятен, поскольку для его образования требуется поглощение трех квантов). Другая особенность процесса *цис-транс*-фотоизомеризации билирубина в комплексе с САЧ — преимущественное образование *Z,E*-билирубина¹. По этой причине концентрация *Z,E*-билирубина в крови новорожденных в ходе проведения фототерапии с использованием различных типов ламп составляет 25—30 % от начальной концентрации билирубина TsB_0 , в то время как концентрация *E,Z*-билирубина и люмирубина — не более 1—4 % от TsB_0 [55, 56].

Стереоселективность еще более выражена при воздействии лазерного излучения синей области спектра ($\lambda = 457.9$ нм) на растворы билирубина, связанного с САЧ: в условиях динамического равновесия между конфигурационными изомерами концентрация *Z,E*-билирубина превышает концентрацию *E,Z*-билирубина более чем в 70 раз [21]. Однако при одновременном действии на такие растворы излучения синей ($\lambda = 457.9$ нм) и зеленой ($\lambda = 514.5$ нм) областей спектра вследствие процессов ре-изомеризации равновесие между изомерами смещается в сторону образования *Z,Z*-билирубина и при определенной интенсивности зеленой компоненты формирование *Z,E*-билирубина фактически блокируется [57]. Согласно [57], использование излучения сине-зеленой области спектра может приводить к увеличению выхода люмирубина за счет повышения концентрации *Z,Z*-билирубина, потенциально способного (через стадию образования *E,Z*-билирубина) выступать в качестве интермедиата образования указанного структурного изомера.

¹ Причина такой стереоселективности — внутримолекулярный межхромоморфный перенос энергии электронного возбуждения в молекуле билирубина [21, 23, 24].

Таким образом, повышение эффективности фототерапии гипербилирубинемии новорожденных за счет одновременного использования излучения двух светодиодных источников с $\lambda_{\max} \approx 462$ и 505 нм объясняется повышенной наработкой люмирубина за счет смещения равновесия между конфигурационными изомерами в сторону образования *Z,Z*- и *E,Z*-билирубина.

Известно [50, 58, 59], что билирубин наряду с образованием пигмент-белковых комплексов взаимодействует с липидными фракциями клеточных органелл и мембран. При этом согласно данным, полученным с использованием различных моделей клеточных мембран, структура и абсорбционные характеристики билирубина сильно зависят от типа и химического состава мембран, а максимум его спектра поглощения варьирует в диапазоне 416—470 нм [50, 58, 59]. К сожалению, вклад фотолиза (фотоизомеризации или фотоокисления) билирубина, связанного с липидами, в терапевтическое действие света слабо изучен. Известно только, что в условиях *in vitro* билирубин, локализованный в митохондриях клеток, характеризуется более высокой фотохимической стабильностью по сравнению с его комплексами с САЧ [60]. Поэтому билирубин, связанный с клеточными структурами, может выступать в качестве фильтра, экранирующего излучение, потенциально способное вызвать фотоизомеризацию пигмента, ассоциированного с САЧ крови. Следовательно, неучет гетерогенности абсорбционных характеристик билирубина в условиях различного микроокружения, зависимости эффективности фотоциклизации пигмента от его микроокружения, а также селективности экранирующих свойств молекул билирубина, локализованных внутри клеток, может быть причиной несоответствия расчетных спектров терапевтического действия излучения [21, 25—29] экспериментальным данным, полученным при сравнении терапевтического эффекта излучения светодиодных источников синей ($\lambda_{\max} = 459$ нм) и бирюзовой ($\lambda_{\max} = 497$ или 505 нм) областей спектра [30, 31]. Вопреки теоретическим оценкам оказалось, что терапевтическое действие указанных источников практически эквивалентно.

По нашим данным (рис. 6) эффективность снижения уровня билирубина в крови новорожденных η в зависимости от плотности мощности воздействующего излучения синей и сине-зеленой областей (в диапазоне $E = 0.5\text{—}2.0$ мВт/см²) описывается линейной функцией, что хорошо согласуется с результатами [44], полученными с использованием светодиодного облучателя синей области спектра ($\lambda_{\max} = 460$ нм), и противоречит результатам работы [40], где при использовании флуоресцентных ламп синего диапазона разнонаправленного действия наблюдается отклонение зависимости $\eta = f(E)$ от линейной, проявляющееся в наличии насыщения при $E > 1.2\text{—}1.5$ мВт/см². По-видимому, зарегистрированная нами линейная зависимость $\eta = f(E)$ указывает на определяющий вклад люмирубина, а не *цис-транс*-изомеров билирубина в снижение уровня пигмента в ходе фототерапии. Как известно, из-за обратимости процессов *цис-транс*-фотоизомеризации билирубина (см. рис. 1) при фототерапии концентрация конфигурационных изомеров (*E,Z*- и *Z,E*- билирубина) быстро достигает уровня, близкого к насыщению (динамическому равновесию между концентрациями *Z,Z*-, *E,Z*- и *Z,E*-билирубина) [55, 56]. Положение равновесия зависит от спектрального состава воздействующего излучения и не зависит от его интенсивности. Поэтому в случае определяющего вклада *E,Z*- и *Z,E*-билирубина в снижение концентрации пигмента в ходе фототерапии зависимость $\eta = f(E)$ будет характеризоваться кривой с насыщением. В то же время, поскольку процесс формирования люмирубина является необратимым, его концентрация в крови при проведении фототерапии определяется не только спектральным диапазоном излучения, но и интенсивностью воздействующего света [55]. При этом из-за высокой скорости экскреции люмирубина из организма при относительно умеренных интенсивностях света его концентрация не превышает 1—4 % от общей концентрации билирубина в крови. По этой причине можно ожидать, что при определяющей роли люмирубина в снижении уровня билирубина в крови новорожденных при проведении фототерапии в достаточно большом диапазоне интенсивностей эффективность фототерапии увеличится с ростом плотности мощности воздействующего излучения в пределах полосы поглощения билирубина. Допустимый верхний предел интенсивности излучения ограничивается возможными побочными эффектами действия света, в том числе за счет сенсibilизированного билирубином и его фотопродуктами повреждения биологических структур [54, 60].

Заключение. Рассмотренные методы оптимизации фототерапевтических технологий лечения гипербилирубинемии новорожденных с позиций фотобиофизики свидетельствуют о том, что возможности метода далеко не исчерпаны. Показано, что эффективность фототерапии при использовании узкополосных светодиодных источников зависит не только от положения максимума их спектра испускания в пределах полосы поглощения билирубина, но и от ширины спектра воздействующего

излучения. Расширение спектрального диапазона излучения за счет добавления к свету синего диапазона с $\lambda_{\text{max}} \approx 462$ нм зеленой компоненты с $\lambda_{\text{max}} \approx 505$ нм (в условиях одинаковой интегральной плотности мощности) приводит к повышению эффективности снижения уровня общего билирубина в крови новорожденных. Одни из возможных причин зависимости терапевтического эффекта от спектрального состава воздействующего излучения в пределах длинноволновой полосы поглощения билирубина — гетерогенность абсорбционных и изомеризационных характеристик билирубина в комплексе с альбумином вследствие локализации пигмента в различных участках связывания на белковой молекуле, влияния жирных кислот и лекарственных препаратов на структуру связанного пигмента, структурной гетерогенности белка-носителя; зависимость оптимальной длины волны излучения для фотоизомеризации пигмента от глубины залегания кровеносных сосудов, являющихся местом протекания фотохимических реакций. Расширение спектрального диапазона воздействующего излучения путем добавления зеленой компоненты приводит к увеличению выхода люмирубина за счет смещения положения равновесия между *цис-транс*-изомерами билирубина, а также в результате увеличения облучаемых объемов крови, в которых инициируются реакции фотоизомеризации, лежащие в основе терапевтического действия света при лечении гипербилирубинемии новорожденных.

- [1] American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, **114**, N 1 (2004) 297—316
- [2] J. F. Watchko. *Res. Rep. Neonatol.*, **4** (2014) 183—193
- [3] M. J. Maisels, J. F. Watchko, V. K. Bhutani, D. K. Stevenson. *J. Perinatol.*, **32**, N 9 (2012) 660—664
- [4] V. Yu. Plavskii. In “Bilirubin: Chemistry, Regulation and Disorder”, Eds. J. F. Novotny, F. Sedlacek, New York, Nova Science Publishers, Inc. (2012) 1—65
- [5] T. Xiong, Y. Qu, S. Cambier, D. Mu. *Eur. J. Pediatr.*, **170**, N 10 (2011) 1247—1255
- [6] M. J. Maisels, A. F. McDonagh. *N. Engl. J. Med.*, **358**, N 9 (2008) 920—928
- [7] V. K. Bhutani. *Pediatrics*, **128**, N 4 (2011) 1046—1052
- [8] V. Yu. Plavskii. *Biomed. Eng.*, **47**, N 2 (2013) 91—95
- [9] V. Yu. Plavskii, A. I. Tret'yakova, G. R. Mostovnikova. *J. Opt. Technol.*, **81**, N 6 (2014) 341—348
- [10] D. A. Lightner, A. F. McDonagh. *Acc. Chem. Res.*, **17**, N 12 (1984) 417—424
- [11] V. Yu. Plavskii, V. N. Knukshto, A. S. Stasheuski, A. I. Tret'yakova, A. V. Mikulich, L. G. Plavskaya, I. A. Leusenko, B. M. Dzhagarov. *Abstr. 37th Meeting Am. Soc Photobiol. San Diego, California, June 14—19, 2014* (2014) 82
- [12] K. L. Tan. *J. Pediatr.*, **114**, N 1 (1989) 132—137
- [13] C. Vecchi, G. P. Dozelli, M. G. Migliorini. *Pediatr. Res.*, **17**, N 6 (1983) 461—463
- [14] C. Vecchi, G. P. Dozelli, G. Sbrana, R. Pratesi. *J. Pediatr.*, **108**, N 3 (1986) 452—456
- [15] H. Ayyash, E. Hadjigeorgiou, J. Sofatzis, A. Chatzioannou, D. Nicolopoulos, E. Sideris. *Pediatrics*, **111**, N 6 (1987) 882—887
- [16] H. Ayyash, E. Hadjigeorgiou, J. Sofatzis, H. Dellagrammaticas, E. Sideris. *Arch. Dis. Child.*, **62**, N 8 (1987) 843—845
- [17] M. Amato, D. Inaebnit. *Eur. J. Pediatr.*, **150**, N 4 (1991) 274—276
- [18] G. P. Donzelli, S. Pratesi, G. Rapisardi, G. Agati, F. Fusi, R. Pratesi. *Lancet*, **346**, N 8968 (1995) 184—185
- [19] F. Ebbesen, G. Agati, R. Pratesi. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, **88**, N 5 (2003) 430—431
- [20] F. Ebbesen, P. Madsen, S. Støvring, H. Hundborg, G. Agati. *Acta Paediatr.*, **96**, N 6 (2007) 837—841
- [21] A. F. McDonagh, G. Agati, F. Fusi, R. Pratesi. *Photochem. Photobiol.*, **50**, N 3 (1989) 305—319
- [22] S. Onishi, S. Itoh, K. Isobe. *Biochem J.*, **236**, N 1 (1986) 23—29
- [23] В. Ю. Плавский, В. А. Мостовников, Г. Р. Мостовникова, А. И. Третьякова. *Журн. прикл. спектр.*, **74**, № 1 (2007) 108—119 [V. Yu. Plavskii, V. A. Mostovnikov, G. R. Mostovnikova, A. I. Tret'yakova. *J. Appl. Spectrosc.*, **74**, N 1 (2007) 120—132]
- [24] V. Yu. Plavskii, V. A. Mostovnikov, A. I. Tret'yakova, G. R. Mostovnikova. *J. Opt. Technol.*, **74**, N 7 (2007) 446—454
- [25] A. A. Lamola, V. K. Bhutani, R. J. Wong, D. K. Stevenson, A. F. McDonagh. *Pediatr. Res.*, **74**, N 1 (2013) 54—60
- [26] A. A. Lamola, M. Russo. *Photochem Photobiol.*, **90**, N 2 (2014) 294—296

- [27] **R. Pratesi, L. Ronchi, G. Cecchi, G. Sbrana, M. G. Migliorini, C. Vecchi, G. Donzelli.** *Photochem. Photobiol.*, **40**, N 1 (1984) 77—83
- [28] **С. А. Лысенко, М. М. Кугейко.** Журн. прикл. спектр., **81**, № 5 (2014) 761—769 [**S. A. Lisenko, M. M. Kugeiko.** *J. Appl. Spectr.*, **81** (2014) 834—842]
- [29] **G. Agati, F. Fusi, G. P. Donzelli, R. Pratesi.** *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **18**, N 2-3 (1993) 197—203
- [30] **D. S. Seidman, J. Moise, Z. Ergaz, A. Laor, H. J. Vreman, D. K. Stevenson, R. Gale.** *J. Perinatol.*, **23**, N 2 (2003) 123—127
- [31] **F. Ebbesen, P. K. Vandborg, P. H. Madsen, T. Trydal, L. H. Jakobsen, H. J. Vreman.** *Pediatr Res.*, **79**, N 2 (2016) 308—312
- [32] **T. Hegyi, M. Graff, V. Zapanta, I. M. Hiatt, T. R. Sisson.** *Am. J. Dis. Child.*, **140**, N 10 (1986) 994—997
- [33] **Г. Р. Мостовникова, В. А. Мостовников, В. Ю. Плавский, А. И. Третьякова, С. П. Андреев, А. Б. Рябцев.** *Опт. журн.*, **67**, № 11 (2000) 60—63
- [34] **Y. Uchida, Y. Morimoto, J. Haku, T. Nakagawa, T. Nishikubo, Y. Takahashi.** *J. Jpn. Soc. Premature Newborn Med.*, **23**, N 2 (2011) 263—267
- [35] **Y. Uchida, Y. Morimoto, T. Uchiike, T. Kamamoto, T. Hayashi, I. Arai, T. Nishikubo, Y. Takahashi.** *Early Hum. Dev.*, **91**, N 7 (2015) 381—385
- [36] **S. Pratesi, S. Di Fabio, C. Bresci, C. Di Natale, S. Bar, C. Dani.** *Am. J. Perinatol.*, **32**, N 8 (2015) 779—784
- [37] **G. Hart, R. Cameron.** *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, **90**, N 5 (2005) F437—F440
- [38] **H. J. Vreman, R. J. Wong, J. R. Murdock, D. K. Stevenson.** *Acta Paediatrica*, **97**, N 3 (2008) 308—316
- [39] **S. D. P. Wentworth.** *Infant*, **1**, N 1 (2005) 14—19
- [40] **K. L. Tan.** *Pediatr. Res.*, **16**, N 8 (1982) 670—674
- [41] **T. R. C. Sisson, N. Kendall, E. Shaw, L. Kechavarz-Oliai.** *J. Pediatr.*, **81**, N 1 (1972) 35—38
- [42] **N. Modi, A. J. Keay.** *Arch. Dis. Child.*, **58**, N 6 (1983) 406—409
- [43] **L. C. Mims, M. Estrada, D. S. Gooden, R. R. Caldwell, R. V. Kotas.** *J. Pediatr.*, **83**, N 4 (1973) 658—662
- [44] **P. K. Vandborg, B. M. Hansen, G. Greisen, F. Ebbesen.** *Pediatrics*, **130**, N 2 (2012) 352—357
- [45] **Q. Peng, A. Juzeniene, J. Chen, L. O. Svaasand, T. Warloe, K.-E. Giercksky, J. Moan.** *Rep. Prog. Phys.*, **71**, N 5 (2008) 056701—056728
- [46] **A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, V. V. Tuchin.** *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, N 15 (2005) 2543—2555
- [47] **S. Onishi, S. Itoh, K. Isobe, M. Ochi, T. Kunikata, T. Imai.** *Biochem. J.*, **257**, N 3 (1989) 711—714
- [48] **A. A. Spector.** *J. Lipid Res.*, **16**, N 3 (1975) 165—179
- [49] **A. Robertson, S. Fink, W. Karp.** *J. Pediatr.*, **112**, N 2 (1988) 291—294
- [50] **P. Novotná, M. Urbanová.** *Biochim. Biophys. Acta*, **1848**, N 6 (2015) 1331—1340
- [51] **V. Malhotra, J. W. Greenberg, L. L. Dunn, J. F. Ennever.** *Pediatr Res.*, **21**, N 6 (1987) 530—533
- [52] **N. Usharani, G. C. Jayakumar, J. R. Rao, B. Chandrasekaran, B. U. Nair.** *J. Microsc.*, **253**, N 2 (2014) 109—118
- [53] **F. Zsila.** *Biomacromolecules*, **12**, N 1 (2011) 221—227
- [54] **V. Yu. Plavskii, V. A. Mostovnikov, A. I. Tret'yakova, G. R. Mostovnikova.** *J. Appl. Spectrosc.*, **75**, N 3 (2008) 407—419
- [55] **A. T. Costarino, J. F. Ennever, S. Baumgart, W. T. Speck, M. Paul, R. A. Polin.** *Pediatrics*, **75**, N 3 (1985) 519—522
- [56] **K. Mreihil, P. Madsen, B. Nakstad, J. Š. Benth, F. Ebbesen, T. W. Hansen.** *Pediatr. Res.*, **78**, N 1 (2015) 56—62
- [57] **R. Pratesi, G. Agati, F. Fusi.** *Photochem. Photobiol.*, **40**, N 1 (1984) 41—47
- [58] **P. Novotná, I. Goncharova, M. Urbanová.** *Biochim. Biophys. Acta*, **1838**, N 3 (2014) 831—841
- [59] **P. Novotná, F. Králík, M. Urbanová.** *Biophys Chem.*, **205** (2015) 41—50
- [60] **О. А. Козленкова, Л. Г. Плавская, А. В. Микулич, И. А. Леусенко, А. И. Третьякова, В. Ю. Плавский.** *Изв. НАН Беларуси. Сер. физ.-мат. наук*, № 1 (2016) 117—123