

Фотоокисление тетрагидробиоптерина как основа фототерапии витилиго

© Т.А. Телегина^{1,2}, Ю.Л. Вечтомова¹, М.С. Крицкий¹, А.С. Низамутдинов³, Э.И. Мадиров^{2,3}, Д.А. Макарова³, А.А. Буглак²

¹ Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“ РАН, 119071 Москва, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Россия

³ Казанский федеральный университет, 420008 Казань, Россия

e-mail: telegina@inbi.ras.ru

Поступила в редакцию 23.01.2022 г.

В окончательной редакции 07.02.2022 г.

Принята к публикации 10.02.2022 г.

Исследована кинетика фотоокисления тетрагидробиоптерина, вычислены квантовые выходы образования димеров дигидроптерина при использовании в качестве источников УФ излучения: ксеноновой лампы, перестраиваемого УФ лазера и УФ светодиода. На основании сравнительного анализа эффективности этих источников излучения при проведении процесса фотоокисления тетрагидробиоптерина сделано заключение об эффективности УФ светодиодных источников с максимумом испускания в области 325 nm для целей фототерапии витилиго.

Ключевые слова: витилиго, тетрагидробиоптерин, меланин, окислительный стресс, H₂O₂, УФ фототерапия витилиго.

DOI: 10.21883/OS.2022.05.52432.14-22

Введение

Биофотоника, изучающая закономерности взаимодействия фотонов с биологическими объектами, является фундаментальной основой биомедицины и используется для изучения механизмов биохимических процессов, а также в качестве фундаментальной основы технологий лечения патологических состояний. Одно из актуальных направлений биофотоники связано с изучением фундаментальных основ фототерапии дерматологических заболеваний, поскольку фототерапия — это неинвазивный, современный метод лечения этих заболеваний. Среди дерматологических заболеваний витилиго представляет несомненный интерес, поскольку относится к социально значимым заболеваниям с малоизученным этиопатогенезом. Заболеваемость витилиго по странам колеблется от 0.1% до 4.0% [1–4]. Наблюдается рост заболеваемости этой болезнью, что определяет актуальность данного исследования.

Витилиго — дерматологическое заболевание, характеризующееся образованием депигментированных участков кожи из-за нарушения биосинтеза меланина и потери меланоцитов в эпидермисе кожи [5–7]. До последнего времени рассматривалось несколько гипотез для объяснения механизма возникновения витилиго: аутоиммунная (иммунная), окислительного стресса, нейроэндокринная, генетическая и гипотеза аутодеструкции. Следует заметить, что отдельное рассмотрение этих гипотез

не совсем оправдано, поскольку существуют причинно-следственные связи между всеми биохимическими процессами в человеческом организме. В настоящее время считается, что витилиго является результатом комплекса взаимодействий между окислительным стрессом и аутоиммунными процессами у пациентов с генетической предрасположенностью [8,9].

Синтез меланина происходит в клетках — меланоцитах в особых органеллах — меланосомах. Синтезированный темноокрашенный меланин вступает во взаимодействие с белками меланосомального матрикса и образуются темноокрашенные меланопротеины, которые передаются в кератиноциты путем фагоцитоза [10]. Один меланоцит обеспечивает темноокрашенными пигментами до 36 кератиноцитов. Меланоциты расположены в базальном слое эпидермиса. Он имеет толщину 30–150 μm, на которую способно проникать ультрафиолетовое излучение УФВ и УФА диапазонов [11,12].

Основные этапы биосинтеза меланина в меланоцитах следующие: фенилаланин → тирозин → диоксифенилаланин (DOPA) → DOPA-хром → · → меланин. Окисление аминокислоты фенилаланина до тирозина осуществляется ферментом фенилаланин-гидроксилазой, которая функционирует с участием кофермента тетрагидробиоптерина (H₄Вір). При витилиго в меланоцитах накапливается 3–5-кратный избыток H₄Вір, который ингибирует тирозиназу, являющуюся ключевым ферментом в биосинтезе меланина [6,13–16]. Избыток H₄Вір может легко

окисляться кислородом воздуха (автоокисление) с образованием окисленных птеринов и пероксида водорода (H_2O_2) [17,18]. Окисленные птерины, накапливаясь, способствуют фотоокислению белков и нуклеиновых кислот [19]. Образование окисленных производных H_4Vip сопровождается синтезом пероксида водорода, который накапливается в миллимолярных концентрациях в коже больных витилиго [16]. В настоящее время активно исследуется роль H_2O_2 в меланогенезе и патогенезе витилиго [9,20–22].

УФВ-фототерапия, использующая эксимерный лазер с $\lambda = 308 \text{ nm}$ или узкополосное излучение ламп с $\lambda = 311 \text{ nm}$, является наиболее успешным методом лечения витилиго [16,23], но механизм терапевтического действия не установлен. Мы предложили гипотезу [24,25], согласно которой разорвать автокаталитический цикл избыточного синтеза H_2O_2 можно путем удаления избытка H_4Vip , переводя его в димеры дигидроптерина ($(\text{H}_2\text{Ptr})_2$) под действием УФ излучения.

Всестороннее изучение фототрансформаций H_4Vip , имеющих место при фототерапии витилиго, требует дальнейших исследований. В связи с этим целью настоящей работы являлось изучение закономерностей фототрансформации H_4Vip в димеры дигидроптерина под действием УФ излучения различных источников света: ксеноновой лампы, УФ лазера и УФ светодиода.

Материалы и методы исследования

Реактивы. 5,6,7,8-тетрагидро-L-биоптерин (H_4Vip) и другие птерины фирмы „Schirks Laboratories“ (Швейцария). Остальные реактивы, использованные в работе, были получены от „Sigma-Aldrich Co“ (США).

Приготовление образцов. Растворы H_4Vip в 0.1M Трис-НСI буфере (рН 7.2) готовили непосредственно перед проведением эксперимента и определяли концентрацию H_4Vip по молярному коэффициенту экстинкции ($\varepsilon_{297} = 10200 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ для рН 7).

УФ облучение. Растворы H_4Vip облучали при постоянном перемешивании на воздухе в 1 см кварцевой кювете, используя в качестве источника УФ света ксеноновую лампу спектрофлуориметра FluoroMax 4 „Horiba Scientific“ (Япония). Также растворы H_4Vip облучали в кварцевой кювете с оптическим путем 0.3 см, используя в качестве источника УФ света импульсный лазер с перестройкой длины волны или светодиода с $\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ nm}$.

Облучение с использованием спектрофлуориметра проводили при возбуждении на различных длинах волн в диапазоне 300–350 nm со спектральной шириной щели 20 nm в течение различных промежутков времени. Темновые интервалы, в течение которых производили запись спектров облученных образцов, составляли 2 min.

Контроли без облучения ставили параллельно к каждому опыту. В темновых контролях протекал только процесс автоокисления H_4Vip .

В работе использовался перестраиваемый УФ лазер на основе кристалла $\text{LiLu}_{0.7}\text{Y}_{0.3}\text{F}_4$, активированного ионами Ce^{3+} и Yb^{3+} [26,27]. В качестве источника накачки применялся лазер на кристалле LiCaAlF_6 , активированном ионами Ce^{3+} (290 nm) [28], источником возбуждения для которого в свою очередь служило 266 nm излучение 4-й гармоники лазера YAG:Nd (LQ529B) „SolarLS“ (Беларусь). Длительность импульса составляла 10 ns при частоте следования импульсов 10 Hz. Образцы облучались лазером на разных длинах волн в диапазоне 290–330 nm.

В работе также использовались светодиоды LED 325W UVTOP (США), изготовленные на основе гетероструктур AlGaIn , излучающие на длине волны 325 nm, ширина полосы излучения около 10 nm, оптическая выходная мощность 0.4 mW.

Концентрация продукта фотоокисления H_4Vip — димеров дигидроптерина определялась по полосе поглощения в области 245 nm на разностных спектрах поглощения и рассчитывалась с учетом коэффициента экстинкции ($\varepsilon_{245} = 27000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ для рН 7.2).

Методы исследования. Регистрацию спектров поглощения темновых контролей и облучаемых образцов производили на спектрофотометре Shimadzu UV-1601 (Япония), Beckman Coulter DU650 (США) или Cary 300 Bio („Varian“, США). Плотность мощности излучения ($\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$), падающего на образец, измеряли радиометром Аргус-04 „ВНИИОФИ“ (Россия).

Анализ продуктов реакции проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на катионообменной колонке Luna 5u SCX 100A „Phenomenex“ (США) по ранее разработанной методике, описанной в [25]. Колонку калибровали по времени выхода свидетелей — препаратов H_4Vip и его окисленных производных. Детекцию веществ проводили с помощью трёх детекторов: спектрофотометрического, флуориметрического и электрохимического. Использование калиброванной по времени выхода веществ колонки и трёх детекторов позволяло наиболее точно идентифицировать продукты реакции, поскольку все они имели разную степень окисления и флуоресцентные характеристики.

Расчет квантового выхода продуктов фотореакции. Квантовый выход образования димера дигидроптерина ($\text{H}_2\text{Ptr})_2$ (mol/quantum) рассчитывали по формуле:

$$\Phi = \frac{\Delta A \times V \times N_a}{\tau \times \Delta E \times l \times I_n},$$

где ΔA — изменение концентрации облучаемого раствора в единицах оптической плотности при 245 nm; V — объём облучаемого раствора, l; N_a — число Авогадро, mol^{-1} ; τ — время облучения, s; l — толщина поглощающего слоя, cm; I_n — интенсивность поглощенного света,

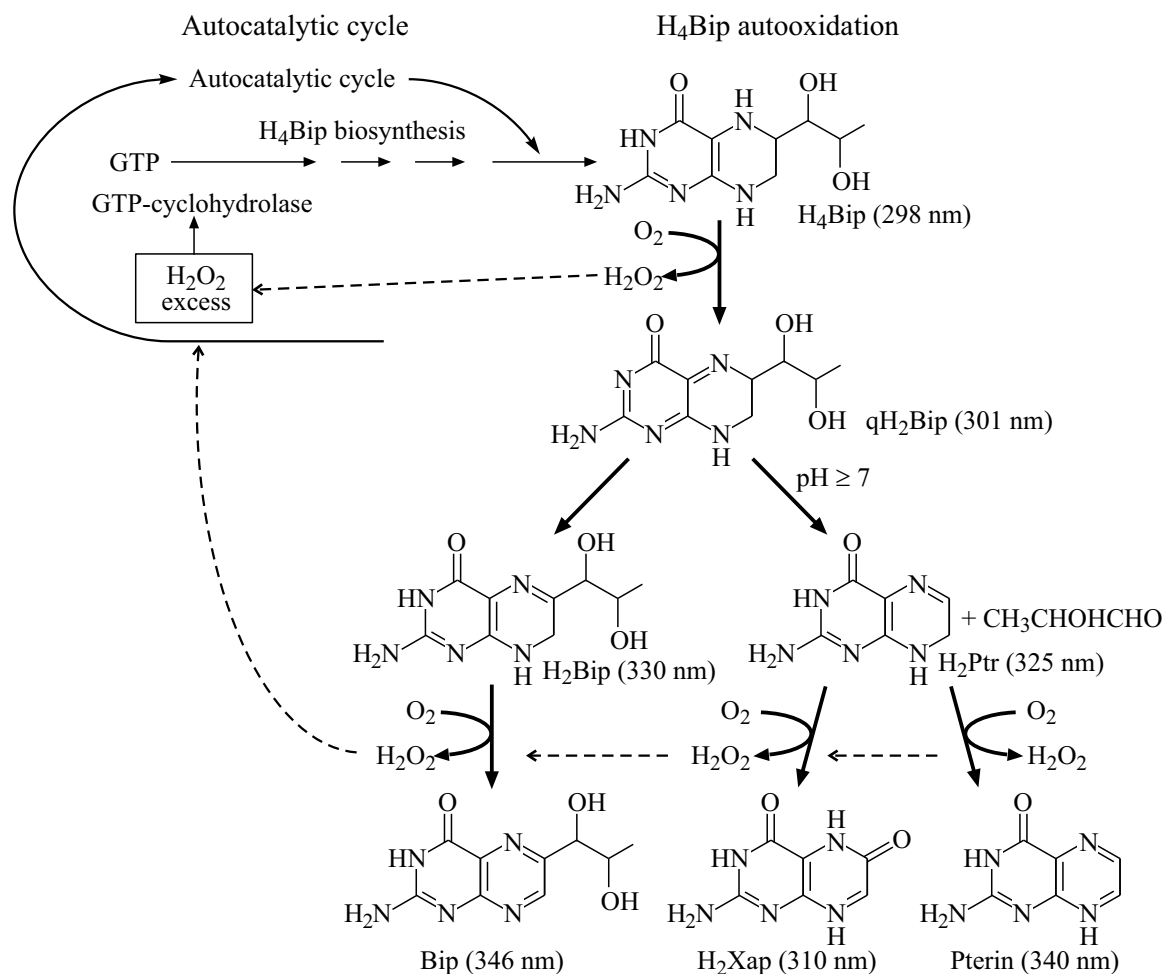


Рис. 1. Схема автоокисления тетрагидробиоптерина и замыкание автокаталитического цикла при витилиго. В скобках указаны длинноволновые максимумы спектров поглощения.

quantum/s; ΔE — разность молярных коэффициентов экстинкции (H₂Ptr)₂ и H₄Bip при 245 nm.

Результаты и обсуждение

Автоокисление тетрагидробиоптерина

H₄Bip является высокоактивным восстановленным соединением, которое подвержено спонтанному автоокислению молекулярным кислородом как *in vivo*, так и *in vitro* в водных растворах [17,18]. Согласно данным литературы [17,18], первым продуктом автоокисления H₄Bip является неустойчивый 6,7-хиноонидный дигидробиоптерин (qH₂Bip) со временем жизни 1.5 min. Затем он изомеризуется в более стабильный дигидробиоптерин (H₂Bip) или трансформируется в дигидроптерин (H₂Ptr) с отрывом бокового радикала — дигидроксипропила. Далее H₂Bip переходит в полностью окисленную форму — биоптерин (Bip), а неустойчивый H₂Ptr окисляется кислородом до птерина (Ptr) или до дигидроксантиоптерина (H₂Xap). Последовательность реакций автоокисления H₄Bip приведена на рис. 1. В зависимости от

pH среды, температуры и природы буфера будет преобладать H₂Bip или H₂Ptr и их полностью окисленные формы. В настоящей работе проведен ряд опытов по автоокислению растворов H₄Bip (1.6 ± 0.2) · 10⁻⁴ M в 0.1 M Трис-НСl буфере pH 7.2. Методом ВЭЖХ анализа, на основании совпадения времён выхода исследуемых веществ и веществ-свидетелей, было установлено образование H₂Bip (время выхода 16.9 min), Bip (время выхода 11.6 min) и Ptr (время выхода 22.0 min) при проведении автоокисления H₄Bip в темноте в течение 30 min. При этом в преобладающем количестве образуются H₂Bip и Bip, и это указывает на то, что окислительная трансформация H₄Bip в темноте идёт в основном без отрыва бокового радикала.

Важно отметить, что на каждой стадии процесса автоокисления H₄Bip образуется H₂O₂, количество которого накапливается по мере протекания процесса. Мы полагаем, что при протекании автоокисления H₄Bip *in vivo* также идёт образование и накопление H₂O₂. Благодаря процессам автоокисления 3–5-кратного избытка H₄Bip, имеющего место при витилиго, в коже пациентов с витилиго накапливается H₂O₂ в милли-

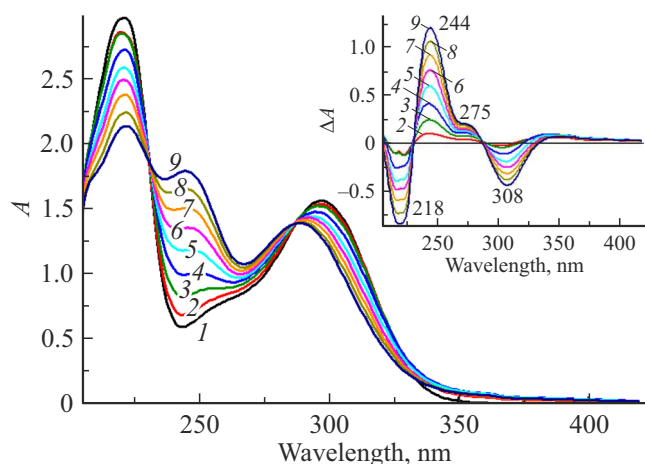


Рис. 2. Изменение спектров поглощения раствора $1.53 \cdot 10^{-4}$ М H_4Vip в 0.1М Трис-НСI буфере рН 7.2 при ступенчатом облучении 325 ± 10 nm ксеноновой лампой спектрофлуориметра в присутствии кислорода воздуха; на вставке разностный спектр (разность между облученным и исходным образцом). Длительность облучения: 0 (1 — исходный спектр), 2 min (2), 4 min (3), 6 min (4), 8 min (5), 10 min (6), 12 min (7), 14 min (8), 16 min (9).

молярных концентрациях, ведущих к окислительному стрессу. Следовательно, в меланоцитах имеет место окислительный стресс. H_2O_2 при посредстве цитокинов (а именно γ -интерферона) может активировать фермент ГТФ-циклогидролазу, синтезирующую избыток H_4Vip , который затем будет спонтанно окисляться с образованием H_2O_2 . Мы полагаем, что таким путем может запускаться автокаталитический цикл избыточного синтеза H_2O_2 (рис. 1), лежащий, по-видимому, в основе патогенеза витилиго [24,25]. Известно, что одной из функций активных форм кислорода, в частности H_2O_2 , является индукция иммунной системы. Действительно, при витилиго активируются системы гуморального и клеточного иммунитета, ведущие к уменьшению числа меланоцитов, продуцирующих меланин [8,9].

Фотоокисление H_4Vip

Было проведено несколько серий опытов по фотоокислению H_4Vip под действием излучения ксеноновой лампы. Раствор H_4Vip облучали УФ излучением с различными длинами волн в интервале 300–350 nm. Каждая отдельно взятая длина волны имела разброс в 10 nm, который обеспечивался спектральной шириной щели в 20 nm в спектрофлуориметре, используемом нами в качестве источника УФ света. На рис. 2 приведены результаты опыта по облучению раствора $1.53 \cdot 10^{-4}$ М H_4Vip излучением с длиной волны 325 ± 10 nm (плотность мощности $72 \text{ W} \cdot \text{m}^{-2}$), при этом интервал облучения и темновой интервал между облучениями составлял 2 min. На разностном спектре поглощения (рис. 2, вставка) можно видеть, что по мере облучения убывает

соединение с максимумом длинноволнового поглощения при 308 nm и нарастает поглощение в области 244 nm и перегиб в области 275 nm. Это может говорить об убыли промежуточного межмолекулярного комплекса (хиноноидный дигидроптерин-дигидроптерин (qH_2Ptr-H_2Ptr)) и нарастании количества образующегося димера дигидроптерина (H_2Ptr)₂. Промежуточный межмолекулярный комплекс может образовываться при донорно-акцепторных взаимодействиях бензоидной формы дигидроптеринол (H_2Ptr или H_2Vip) с хиноноидной формой дигидроптеринол (qH_2Ptr или qH_2Vip). Образующийся межмолекулярный комплекс имеет, очевидно, поглощение с максимумом при 307 nm, что выявлено по появлению полосы при 307 nm в спектре четвертой производной спектра поглощения исходного H_4Vip . Именно полоса поглощения с максимумом 307 nm убывает при проведении фотоокисления H_4Vip при всех исследуемых длинах волн в интервале 300–350 nm.

В качестве примера опытов по облучению с помощью перестраиваемого УФ лазера (рис. 3) растворов $1.19 \cdot 10^{-4}$ М H_4Vip (световые и темновые интервалы по 2 min) приведены данные опыта, когда облучение проводили на длине волны 325 nm (импульсная мощность $64 \mu\text{J}$) в квадратной кювете с длиной оптического пути 0.3 cm. На рис. 3 можно видеть, что по мере облучения также падает поглощение в области 310 nm и возрастает поглощение в области 244 и 275 nm, которые свидетельствуют об образовании (H_2Ptr)₂ из промежуточного межмолекулярного комплекса.

Провели сравнение процессов фотоокисления H_4Vip при облучении с помощью УФ лазера и ксеноновой лампы при длине волны 325 nm. Из спектральных данных (рис. 3) с учетом молярных коэффициентов экстинкции

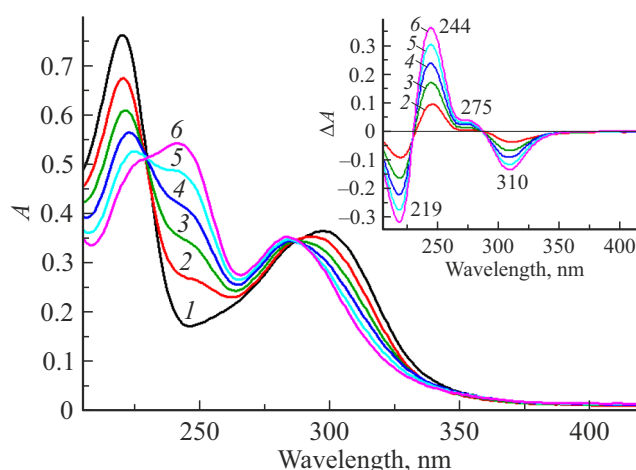


Рис. 3. Изменение спектров поглощения раствора $1.19 \cdot 10^{-4}$ М H_4Vip в 0.1М Трис-НСI буфере рН 7.2 при ступенчатом облучении 325 nm на перестраиваемом лазере в присутствии кислорода воздуха; на вставке разностный спектр (разность между облученным и исходным образцом). Длительность облучения: 0 (1 — исходный спектр), 2 min (2), 4 min (3), 6 min (4), 8 min (5), 10 min (6).

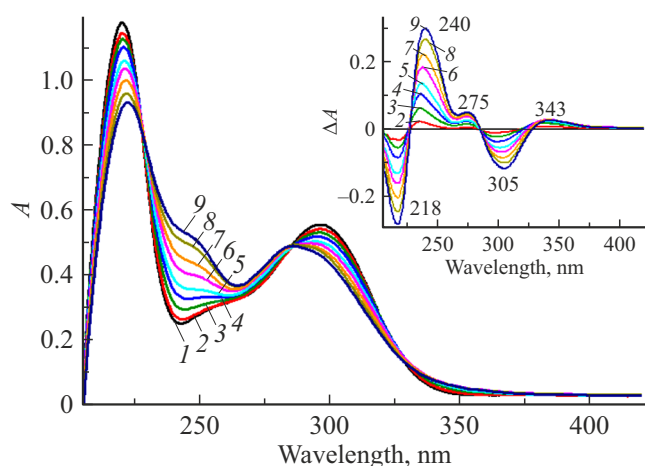


Рис. 4. Изменение спектров поглощения раствора $1.81 \cdot 10^{-4}$ M H_4Bip в 0.1M Трис-НСI буфере pH 7.2 при ступенчатом облучении светодиодом 325 ± 5 nm в присутствии кислорода воздуха; на вставке разностный спектр (разность между облученным и исходным образцом). Длительность облучения: 0 (1 — исходный спектр), 2 min (2), 4 min (3), 6 min (4), 8 min (5), 10 min (6), 12 min (7), 14 min (8), 16 min (9).

можно вычислить, что за 10 min облучения лазером 76% H_4Bip переходит в $(H_2Ptr)_2$. Из спектральных данных (рис. 2) можно рассчитать, что за 10 min облучения ксеноновой лампой 37% H_4Bip переходит в димеры. Можно заключить, что начальная скорость процесса фотоокисления H_4Bip в случае использования лазера выше, чем при использовании ксеноновой лампы. Хотя необходимо учесть, что плотность мощности лазерного излучения значительно выше, чем у ксеноновой лампы. При фототерапии витилиго избыток энергии может поглощаться не только H_4Bip , но и другими хромофорами-фотосенсибилизаторами и приводить к нежелательным деструктивным процессам. Более того, фотоокисление H_4Bip , протекающее по радикальному механизму [29–31], может ускоряться значительно быстрее, чем димерообразование, поскольку для образования димеров нужен промежуточный межмолекулярный комплекс (qH_2Ptr-H_2Ptr), образование которого, по-видимому, имеет диффузионные ограничения.

Была проведена серия опытов по фотоокислению H_4Bip под действием излучения светодиода с $\lambda_{max} = 325.5$ nm (плотность мощности $2.5 \text{ W} \cdot \text{m}^{-2}$) в квадратной кювете с длиной оптического пути 0.3 cm. На рис. 4 приведена кинетика фотоокисления раствора ($1.81 \cdot 10^{-4}$ M) H_4Bip . Можно видеть, что процесс образования димеров дигидроптерина аналогичен процессу, протекающему при действии УФ излучения ксеноновой лампы или УФ излучения лазера. Также убывает поглощение при 305 nm в области поглощения промежуточного комплекса и нарастают величины поглощения в области 240 и 275 nm, которые соответствуют накоплению $(H_2Ptr)_2$. Сдвиг на 5 nm в области поглощения димера

дигидроптерина ($\lambda_{max} = 245$ nm) произошёл, вероятно, за счет присутствия небольших количеств (около 7%) окисленных птеринов (имеющих поглощение в области 230, 275 и 340 nm).

В целом, мы полагаем, что УФ облучением депигментированных участков кожи пациентов с витилиго можно добиться удаления избытка H_4Bip и этим разорвать автокаталитический цикл синтеза избытка H_2O_2 , что будет способствовать предотвращению дальнейшего развития патологического процесса.

Расчёт квантовых выходов образования димера дигидроптерина

В работе [25] были рассчитаны квантовые выходы и построен спектр действия УФ излучения ксеноновой лампы в реакции образования димеров дигидроптерина. Было показано, что максимум спектра действия УФ и квантовые выходы отличались менее чем в 2 раза в диапазоне длин волн 300–325 nm, что говорит о применимости этих длин волн для фотоокисления H_4Bip и перевода его в димеры дигидроптерина. Расчёт квантовых выходов образования димеров под действием УФ лазера и построение на основании полученных данных спектра действия также показал, что наиболее эффективным в реакции образования димеров является излучение в области 300–325 nm. Поскольку облучение при 308 и 311 nm в области УФВ (280–315 nm) захватывает область инактивации белков и таким образом может оказывать деструктивное действие на клетки [32,33], то наше внимание было сосредоточено на исследовании наиболее длинноволнового УФ света (325 nm), входящего в спектр действия реакции фотодимеризации. Были рассчитаны квантовые выходы для реакции образования димеров дигидроптерина при облучении с длиной волны 325 nm в начальный период облучения. Для ксеноновой лампы он составил $(1.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$, для УФ лазера $(1.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$ и для светодиода $(3.8 \pm 0.7) \cdot 10^{-2}$. Следовательно, квантовые выходы для всех источников представлены величинами одного порядка.

С увеличением импульсной мощности в УФ лазере с 10 до 100 μJ квантовые выходы образования димеров дигидроптерина падают приблизительно в 5 раз в исследованном диапазоне длин волны. Благодаря высокой концентрации энергии в узком спектральном диапазоне (а для импульсных лазеров и во временном интервале) лазерные источники света обуславливают преимущество высокой селективности воздействия на тот или иной биохимический процесс. Однако высокая импульсная мощность, характерная для короткоимпульсных лазеров, может быть фактором, ограничивающим использование импульсного излучения в методиках низкоинтенсивной лазерной терапии.

Заключение

При УФ фототерапии витилиго, очевидно, будет разрываться автокаталитический цикл накопления H_2O_2 за счёт удаления 3–5-кратного избытка H_4Vip в виде димеров дигидроптерина. Такая УФ фототерапия будет способствовать восстановлению процесса меланогенеза. Для успешного восстановления меланогенеза необходимо также удаление избытка H_2O_2 , образующегося в миллимолярных концентрациях в пораженных витилиго меланоцитах и создающего окислительный стресс. В данных условиях может запускаться автокаталитический цикл избыточного синтеза H_2O_2 [25]. В связи с этим лучшие результаты терапии витилиго могут быть получены, когда одновременно с УФ фототерапией, призванной удалять избыток H_4Vip , применяют антиоксидантную терапию для удаления H_2O_2 и предотвращения его накопления в меланоцитах. Хорошие результаты комплексной терапии достигают при применении УФВ-фототерапии и псевдокатализ, разлагающей H_2O_2 [16,23]. По-видимому, возможно применение наночастиц, обладающих антиоксидантными свойствами [34]. Необходимо дальнейшее развитие работ в этом направлении для совершенствования методик фототерапии витилиго с использованием различных источников УФ излучения. С целью оптимизации УФ фототерапии очевидно следует использовать УФ излучение в области 325 nm, поскольку при этом не будут затрагиваться многочисленные белки, которые могут инактивироваться при облучении в области 310 nm. Среди источников УФ для целей фототерапии витилиго, по-видимому, наиболее подходящими являются светодиодные источники, имеющие наибольшую величину квантового выхода в реакции димеризации. Они наиболее дешевы и долговечны, могут быть сконструированы в виде LED-матрицы по размеру депигментированного участка кожи и обеспечить необходимую для низкоинтенсивной УФ фототерапии дозу облучения.

Финансирование работы

Т.А. Телегина, Э.И. Мадиров и А.А. Буглак выполняли работу в рамках гранта РФФИ № 20-73-10029. Перестраиваемые УФ лазеры были сконструированы в Казанском федеральном университете в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] H.K. Cho, L.Y. Eun, J.S. Song, W.H. Kang, B.I. Ro. *Ann. Dermatol*, **21** (1), 75 (2009). DOI: 10.5021/ad.2009.21.1.75

- [2] J.M. Park, H.J. Kim, B.G. Bae, Y.K. Park. *Ann. Dermatol*, **21** (3), 330 (2009). DOI: 10.5021/ad.2009.21.3.330
- [3] K. Hedayat, M. Karbakhsh, M. Ghiasi, A. Goodarzi, Y. Fakour, Z. Akbari, A. Ghayoumi, N. Ghandi. *Health Qual. Life Outcomes*, **14**, 86 (2016). DOI: 10.1186/s12955-016-0490-y
- [4] M.A. Morales-Sánchez, M. Vargas-Salinas, M.L. Peralta-Pedrero, M.G. Olguín-García, F. Jurado-Santa Cruz. *Actas Dermosifiliogr.*, **108** (7), 637 (2017). DOI: 10.1016/j.ad.2017.03.007
- [5] K.U. Schallreuter, J.M. Wood, M.R. Pittelkow, M. Gutlich, K.R. Lemke, W. Rödl, N.N. Swanson, K. Hitzemann, I. Ziegler. *Science*, **263**(5152), 1444 (1994). DOI: 10.1126/science.8128228
- [6] K.U. Schallreuter, J. Moore, J.M. Wood, W.D. Beazley, E.M. Peters, L.K. Marles, S.C. Behrens-Williams, R. Dummer, N. Blau, B. Thony. *J. Invest. Dermatol*, **116** (1), 167 (2001). DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.00220
- [7] R. Bidaki, N. Majidi, A. Moghadam Ahmadi, H. Bakhshi, R. Sadr Mohammadi, S.A. Mostafavi, M. Kazemi Arababadi, M. Hadavi, A. Mirzaei. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*, **11**, 383 (2018). DOI: 10.2147/CCID.S151114
- [8] H. Xie, F. Zhou, L. Liu, G. Zhu, Q. Li, C. Li, T. Gao. *J. Dermatol. Sci.*, **81** (1), 3 (2016). DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.09.003
- [9] Y. He, S. Li, W. Zhang, W. Dai, T. Cui, G. Wang, T. Gao, Ch. Li. *Sci. Rep.*, **7**, 42394 (2017). DOI: 10.1038/srep42394
- [10] S. Benito-Martínez, L. Salavessa, G. Raposo, M.S. Marks, C. Delevoeye. *Integr. Comp. Biol.*, **61** (4), 1546 (2021). DOI: 10.1093/icb/icab094
- [11] J. Sandby-Møller, T. Poulsen, H.C. Wulf. *Acta Derm. Venereol.*, **83** (6), 410 (2003). DOI: 10.1080/00015550310015419
- [12] N.G. Jablonski. *Annu. Rev. Anthropol.*, **33** (1), 585 (2004). DOI: 10.1146/annurev.anthro.33.070203.143955
- [13] S. Hasse, N.C. Gibbons, H. Rokos, L.K. Marles, K.U. Schallreuter. *J. Invest. Dermatol. V.*, **122** (2), 307 (2004). DOI: 10.1046/j.0022-202X.2004.22230.x
- [14] J.D. Spencer, N.C. Gibbons, H. Rokos, E.M. Peters, J.M. Wood, K.U. Schallreuter. *J. Invest. Dermatol.*, **127** (2), 411 (2007). DOI: 10.1038/sj.jid.5700538
- [15] M. Eskandani, J. Golchai, N. Pirooznia, S. Hasannia. *Indian J. Dermatol.*, **55** (1), 15 (2010). DOI: 10.4103/0019-5154.60344
- [16] K.U. Schallreuter, M.A. Salem, S. Holtz, A. Panske. *FASEB J.*, **27**(8), 3113 (2013). DOI: 10.1096/fj.12-226779
- [17] S. Kaufman. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **50** (6), 1085 (1963). DOI: 10.1073/pnas.50.6.1085
- [18] M.D. Davis, S. Kaufman. *J. Biol. Chem.*, **264**(15) 8585 (1989).
- [19] M.L. Dantola, L.O. Reid, C. Castaño, C. Lorente, E. Oliveros, A.H. Thomas. *Pteridines*, **28** (3–4), 105 (2017). DOI: 10.1515/pterid-2017-0013
- [20] H. Ko, M.M. Kim. *Mol. Biol. Rep.*, **46**, 2461 (2019). DOI: 10.1007/s11033-019-04708-8
- [21] J. Yuan, Y. Lu, H. Wang, Y. Feng, S. Jiang, X-H. Gao, R. Qi, Y. Wu, H-D. Chen. *Front. Pharmacol.*, **11**, 536 (2020). DOI: 10.3389/fphar.2020.00536
- [22] R. An, D. Li, Y. Dong, Q. She, T. Zhou, X. Nie, R. Pan, Y. Deng. *Drug. Des. Devel. Ther.*, **15**, 4837 (2021). DOI: 10.2147/DDDT.S336066
- [23] D.J. Gawkrödger. *Br. J. Dermatol.*, **161** (4), 721 (2009). DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09292.x

- [24] T.A. Telegina, T.A. Lyudnikova, A.A. Buglak, Y.L. Vechtomova, M.V. Biryukov, V.V. Demin, M.S. Kritsky. *J. Photochem. Photobiol. A*, **354**, 155 (2018). DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.07.029
- [25] T.A. Телегина, Ю.Л. Вечтомова, М.С. Крицкий, Э.И. Мадиров, А.С. Низамутдинов, Ю.Н. Обухов, А.А. Буглак. *Прикл. биохим. Микробиол.*, **57** (5), 441 (2021). DOI: 10.31857/S0555109921050160 [T.A. Telegina, Y.L. Vechtomova, M.S. Kritsky, E.I. Madirov, A.S. Nizamutdinov, Y.N. Obuhov, A.A. Buglak. *Appl. Biochem. Microbiol.*, **57** (5), 571 (2021). DOI: 10.1134/S000368382105015X].
- [26] A.S. Nizamutdinov, V.V. Semashko, A.K. Naumov, S.L. Korableva, M.A. Marisov, V.N. Efimov, L.A. Nurtdinova. *Proc. SPIE*, **7994**, 79940H (2011). DOI: 10.1117/12.881885
- [27] I.I. Farukhshin, A.S. Nizamutdinov, S.L. Korableva, V.V. Semashko. *Opt. Mater. Express*, **6** (4), 1131 (2016). DOI: 10.1364/OME.6.001131
- [28] M.A. Dubinskii, V.V. Semashko, A.K. Naumov, R.Yu. Abdulsabirov, S.L. Korableva. *J. Modern Opt.*, **40** (1), 1 (1993) DOI: 10.1080/09500349314550011
- [29] A.A. Buglak, T.A. Telegina, T.A. Lyudnikova, Y.L. Vechtomova, M.S. Kritsky. *Photochem. Photobiol.*, **90** (5), 1017 (2014). DOI: 10.1111/php.12285
- [30] A.A. Buglak, T.A. Telegina, E.A. Vorotelyak, A.I. Kononov. *J. Photochem. Photobiol. A*, **372**, 254 (2019). DOI: 10.1016/j.jphotochem.2018.12.002
- [31] A.A. Buglak, T.A. Telegina, Y.L. Vechtomova, M.S. Kritsky. *Free Radic. Res.*, **55** (5), 499 (2021). DOI: 10.1080/10715762.2020.1860213
- [32] Alberto Boretti, Bimal Banic, Stefania Castelletto. *Clinical Reviews in Allergy and immunology*, **60**, 259–270 (2021). DOI: 10.1007/s12016-020-08811-8
- [33] S. Ratnesar-Shumate, G. Williams, B. Green, M. Krause, B. Holland, S. Wood, J. Bohannon, J. Boydston, D. Freeburger, I. Hooper, K. Beck, J. Yeager, L.A. Altamura, J. Biryukov, J. Yolitz, M. Schuit, V. Wahl, M. Hevey, P. Dabisch. *J. Infect. Dis.*, **222** (2), 214 (2020). DOI: 10.1093/infdis/jiaa274
- [34] S. Shibuya, Y. Ozawa, K. Watanabe, N. Izuo, T. Toda, K. Yokote, T. Shimizu. *PLoS One*, **9** (10), e109288 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0109288