

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРВИЧНОГО МЕХАНИЗМА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Москвин С.В.

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА РФ»,  
ул. Студенческая, 40, г. Москва, 121165, Россия,  
тел.: +7(499)249-24-01, e-mail: 7652612@mail.ru

*Рассмотрена математическая модель механизма биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), развивающая предложенную нами в 2008 г. концепцию термодинамического инициирования  $Ca^{2+}$ -зависимых первичных процессов биологического действия НИЛИ. Подтверждена гипотеза о двух независимых механизмах высвобождения  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо: специфическом, с переменной постоянной времени высвобождения, и неспецифическом - с постоянной времени, равной 100 с. Доказано участие митохондрий в развитии вторичных процессов последействия НИЛИ. При дальнейшем развитии модель позволит рассчитывать оптимальные с точки зрения достижения желаемого эффекта варианты воздействия НИЛИ на биологические объекты.*

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение, первичный механизм биологического действия, математическая модель.

Ранее нами было показано, что в основе первичного механизма биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) лежит термодинамический запуск  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов как внутри клетки, так и на тканевом уровне [4].

Собственно первичным процессом является поглощение НИЛИ с возникновением вследствие этого температурного градиента. С этой точки зрения биологическое действие НИЛИ абсолютно неспецифично. Мы провели анализ результатов около 600 литературных источников (исследования *in vitro*, раневая модель на животных) и выявили более 70 длин волн НИЛИ в диапазоне от 25 до 10600 нм, для которых был получен биологический отклик на воздействие. Существование одного фотоакцептора с таким широким спектром действия, равно как и множества их, отвечающих каждый за «свою» длину волны, невозможно. Первичный механизм един для всех лазер-индуцированных биологических эффектов, могут различаться лишь варианты развития последействия на разных уровнях организации биосистемы.

Последующее увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле и распространение ее волн уже вторично: это (не говоря уж об усилении синтеза АТФ, активации антиоксидантной системы и пр.) - следствие термодинамических сдвигов.

Мы проанализировали данные исследований закономерности возникновения и распространения волн повышенной концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Результаты анализа позволили предложить математическую модель этих процессов, подтверждающую наши представления о первичном механизме биологического действия НИЛИ.

Большая часть имеющихся в литературе наблюдений говорит о нестабильной периодичности возникновения волн  $Ca^{2+}$ , зависящей от концентрации агента, иницирующего процесс. По мнению авторов работы [17], регулярное и стабильное зарождение волн - лишь случайность, поскольку сам процесс возникновения - стохастический автоколебательный, чем и объясняется наблюдаемая в большинстве случаев аperiodичность.

Однако при внимательном изучении результатов ряда исследований создается ощущение, что существуют как генераторы стабильных волн  $Ca^{2+}$  с неизменным периодом колебаний, так и генераторы концентрационных волн с изменяющимся периодом. Под генератором ионов кальция подразумевается их депо и система высвобождения-закачки (насосы). Первые, «стабильные» генераторы активируются при воздействии неспецифическими внешними факторами, например, электромагнитным излучением (ЭМИ) с опре-

деленной энергией; второй тип, по-видимому, специфически связан с агонистами различных рецепторов (самый известный -  $IP_3$ ), но также может быть активирован ЭМИ. Взаимодействием двух генераторов концентрационных волн и объясняется широкий спектр изменений как в периодичности, так и в амплитуде последних, а наблюдаемый период является результатом сложения или вычитания (зависит от фазы колебаний) нескольких периодов:  $T_i = 1/f_{const} \pm 1/f_{haos1} \pm 1/f_{haos2} \pm \dots$ . В итоге может реализоваться любой вариант - от возникновения волны  $Ca^{2+}$  с постоянным периодом до многочастотной модуляции. Близкие выводы сделаны и другими авторами [13].

Известны многочисленные попытки математического моделирования этого процесса, но общая концепция, объясняющая все известные наблюдаемые явления, пока не создана. Основная проблема заключается в том, что колебания концентрации  $Ca^{2+}$  даже в клетках одного типа имеют существенно различающуюся и меняющуюся периодичность, а это может быть объяснено только разнообразием как депо, из которого кальций выходит, так и типов его высвобождения. Между тем адекватное модельное представление всей картины механизмов биологического действия НИЛИ, начиная с первичного процесса, открывает реальные возможности получить ответы на вопросы, важные для научно обоснованной оптимизации режимов лазерной терапии, широко применяемой в современной медицине.

Например, чем объяснить энергозависимый (с выраженным максимумом) характер лазер-индуцированных эффектов? При увеличении мощности воздействия растет и температурный градиент, что вызывает усиление высвобождения ионов кальция из депо. Но когда их концентрация в цитозоле превышает критический уровень, включаются механизмы возврата ионов в депо, и эффект активации  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов сходит на нет.

Почему в импульсном режиме воздействия НИЛИ эффект выше, хотя плотность энергии при этом может быть в 100-1000 раз меньше, чем при постоянном режиме облучения? Потому, что время термодинамической релаксации макромолекул ( $10^{-12}$ - $10^{-13}$ с) значительно меньше длительности импульса ( $10^{-7}$ с), и очень короткий, в нашем понимании, световой импульс мощностью в несколько Вт вызывает больший температурный градиент, чем непрерывное излучение в единицы мВт.

Почему оптимальное время воздействия НИЛИ находится в диапазоне 100-300 с (2-5 мин.)? Это - интервал периодов распростране-

ния волн повышенной концентрации  $Ca^{2+}$ , и максимальный биологический эффект достигается синхронизацией внешнего воздействия с полупериодом данного процесса (100 с.).

Разными авторами, в том числе и нами, был выявлен ряд закономерностей, характеризующих интенсивность высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо под влиянием различных внешних факторов, в том числе ЭМИ (не только лазерного). Данные многочисленных исследований настоятельно требуют не только обобщения наблюдаемых закономерностей в виде общих постулатов, но и построения на этой основе работоспособной математической модели.

Мы полагаем, что частный, казалось бы, случай лазер-индуцированного термодинамического запуска  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов - проявление универсального и фундаментального процесса электромагнитных взаимодействий в биологических системах, определяющего не только рассматриваемый, но и многие другие механизмы физиологического регулирования. Причем не только на клеточном уровне: принципы регулирования удивительно схожи для самых разных биологических систем.

Математические методы в биологии и медицине используются достаточно активно; предложены модели различных физиологических процессов. Однако обобщенные модели, предлагающие математическое описание большого числа процессов биологического регулирования в их взаимодействии, ввиду своей сложности не получили распространения. Более перспективным представляется описание относительно простыми методами одного локального физиологического процесса, идентичного, на наш взгляд, многим другим по принципу регулирования.

Концентрация свободного цитоплазматического кальция регулируется не только трансмембранным переносом, но и, в значительной степени, его обратимым связыванием со специфическими группами ряда белков в цитоплазме. При этом процесс диссоциации имеет автокаталитический характер. Связывание кальция обуславливает его низкую, по сравнению с другими малыми ионами, диффузионную подвижность и, вследствие этого, возможность поддержания значительных градиентов в пределах клетки. Совокупность известных фактов заставляет предположить наличие в динамике кальция обратных связей. Их продуктом может быть, в частности, спонтанная электрическая поляризация клетки, а также более сложные пространственно-временные режимы автоволнового поведения, свойственные актив-

ным средам. Такие режимы действительно проявляются в отдельных клетках и клеточных коллективах и играют существенную роль в организации развития многоклеточных организмов. В данной области физическая теория должна прояснить природу различных наблюдаемых форм механохимической активности клеток [1].

Нет сомнения в том, что колебания концентрации  $Ca^{2+}$  происходят в соответствии с основными принципами гиперцикла, где наличие первичного продукта, вторичного продукта и катализатора является обязательным условием возникновения колебательного процесса самоорганизации [6]. Здесь внешнее влияние рассматривается исключительно как слабо возмущающий фактор, лишь запускающий процесс автоколебаний, либо незначительно меняющий параметры системы. Такой механизм вполне удовлетворительно объясняет наблюдаемые закономерности периодичности колебания  $Ca^{2+}$ .

Несколько иной подход лежит в основе модели магнитного параметрического резонанса [3, 16], которая связывает колебания  $Ca^{2+}$ -осциллятора с действием переменного магнитного поля. Эти теоретические работы объясняют, например, нелинейную зависимость биологического эффекта (развития  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов) от частоты модуляции и амплитуды действующего поля. Можно предположить, что в данной модели рассматриваются сверхмалые уровни энергий, при которых активируются именно специфические механизмы высвобождения депонированного кальция. В пользу этого свидетельствуют известные закономерности действия сверхслабых магнитных полей на клеточную физиологию.

Модель именно таких, специфических процессов предложена авторами работ [9, 10]: рассматриваются приток и отток кальция в клетку через плазматическую мембрану (константы скоростей  $v_1$  и  $v_2$ , соответственно); гормонально активируемое освобождение кальция из пула (скорость  $v_3$ ); активный транспорт цитозольного кальция в пул ( $v_4$ ); освобождение кальция из пула, активируемое цитозольным кальцием ( $v_5$ ); свободный отток кальция из пула в цитозоль ( $v_6$ ). Модель формализуется двумя дифференциальными уравнениями:

$$\frac{dS_1}{dt} = v_1 - v_2 + v_3 - v_4 + v_5 + v_6;$$

$$\frac{dS_2}{dt} = v_4 - v_5 - v_6$$

где  $S_1$  – концентрация кальция в цитозоле,  $S_2$  – концентрация кальция в гормонально-чувствительном пуле.

Модель Дюпона-Голдбетера предсказывает колебания концентрации кальция со временем, близкие по форме к экспериментальным данным. Многолетний опыт показал состоятельность данной модели в отношении именно  $IP_3$ -зависимого механизма регулирования концентрации ионов кальция в цитозоле [8, 9, 11] (рис. 1).

Мы, однако, моделируем несколько иной процесс – воздействия внешнего иницирующего фактора на неспецифические механизмы вы-

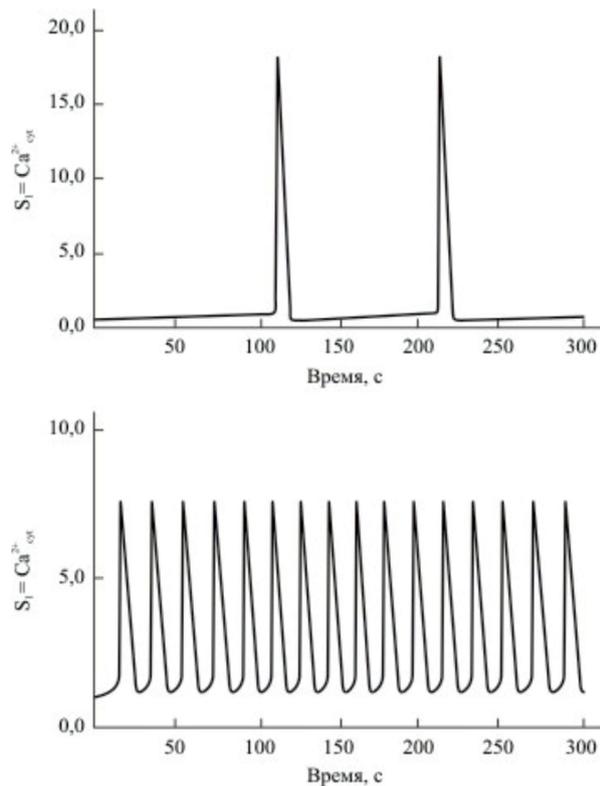


Рис. 1. Модель внутриклеточных колебаний кальция [10]: кинетика концентрации кальция при различных константах

свобождения кальция из внутриклеточных депо. Речь идет о зависимости биологически значимого отклика (эффекта, выходного сигнала) от энергетических (в первую очередь) и других параметров НИЛИ (входной сигнал). При этом решаются две взаимосвязанные задачи: адекватное описание 1) реакции системы на входной сигнал с различной мощностью и 2) распространение волн повышенной концентрации ионов кальция в результате этого сигнала. Последний процесс, согласно нашему предположению, и определяет биологическое действие НИЛИ. Если такой подход окажется верным, то математическая модель должна предсказывать известные из опыта закономерности биологических эффектов.

Наличие их нелинейной зависимости с максимумом от энергетической дозы может быть объ-

яснено только взаимодействием двух антагонистических регулирующих механизмов. В нашем случае это результат работы внутриклеточных генераторов кальция, то высвобождающих в ответ на воздействие (сигнал) ионы из депо, то закачивающих назад их избыток. Такой механизм активизирует при необходимости  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые процессы, но ограничивает верхний предел конечного результата.

Для упрощения моделирования мы ограничились случаем непрерывного НИЛИ, а интервал изменения входного сигнала – энергетической дозы – приняли равным от  $U_{\text{вх}}$  до  $10U_{\text{вх}}$ . Если модель верна, то расчетный эффект (конечный результат) с увеличением  $U_{\text{вх}}$  достигнет максимума, а затем опять снизится до минимального значения.

Вторая известная из опыта закономерность – волнообразное изменение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  во времени [7] (рис. 2) – очевидно, описывает результат запуска автономного стабильного генератора ионов, эффективность работы которого (предельная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ ) регулируется внешним сигналом. Будем считать, что чем выше амплитуда волн концентрации кальция, тем значительнее конечный результат (биологическое действие).

После внешнего воздействия начинается процесс изменения выходного сигнала, характеризующийся наличием двух максимумов. При этом имеется базовый уровень сигнала (постоянная величина, исходный уровень концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ ) –  $U_0$ . Положение максимумов во времени принципиально не зависит от величины входного сигнала: первый максимум наблюдается всегда и строго через 100 с, а второй – через 300 с; полупериод 100 с – постоянная величина. В зависимости от уровня входного сигнала  $U_{\text{вх}}$  меняется амплитуда выходного сигнала  $U_{\text{вых}}$ , т.е. высота максимумов  $U_{\text{max1}}$  и  $U_{\text{max2}}$ , но сохраняются все пропорции. Проходящий в течение этого времени процесс вызывает постепенное увеличение сигнала, достижение максимума и дальнейшее снижение.

Достаточно давно в работе [12] было высказано предположение, что повышение уровня концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях действует разнонаправленно: хотя этим стимулируется работа дыхательной цепи митохондрий, но при превышении определенного уровня концентрации ионов все большая часть НАДФ-Н тратится на откачку избыточного кальция, что замедляет производство АТФ. При этом скорость откачки является нелинейной

функцией концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . Есть латентный период, когда продукция АТФ, связанная с величиной редокс-потенциала митохондрий ( $\Delta\Psi_m$ ), и активность ионного насоса или АТФазы сбалансированы; затем происходит увеличение электрохимического градиента  $\text{Ca}^{2+}$ , ускоряется приток ионов, возникает второй пик концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле и начинается новый цикл.

Недавно получены прямые экспериментальные доказательства синхронизирующей роли энергозависимого митохондриального транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  на амплитуду и скорость распространения концентрационных волн ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме живых клеток. Показано, что энергозависимый транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ , а также  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированный выброс  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях являются составной частью механизма усиления внутриклеточных  $\text{Ca}^{2+}$  сигналов, необходимого

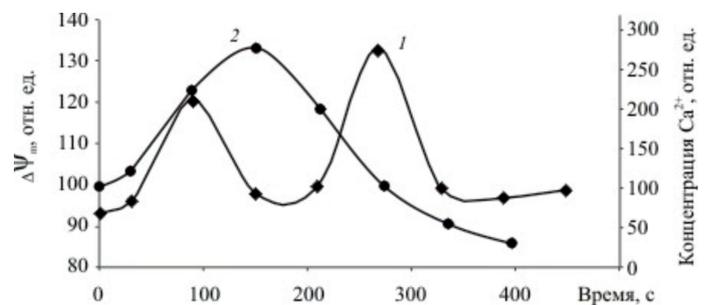


Рис. 2. Изменение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  (1) в цитозоле и редокс-потенциала митохондрий  $\Delta\Psi_m$  (2) под действием НИЛИ (длина волны 647 нм, плотность мощности 0,1 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция 15 с) в фибробластах крайней плоти человека [7]

для генерации, поддержания и синхронизации распространяющихся волн свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клеток [5].

Рассмотрим математическую модель функционирования механизма  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой циклической системы активации митохондрий под влиянием НИЛИ. Она представляет интерес ввиду того, что любые внутриклеточные процессы требуют энергетических затрат и напрямую связаны с наличием резерва энергии.

Формализуем модель «ЭП– $\text{Ca}^{2+}$ – $\Delta\Psi_m$ –АТФ», для чего введем условные обозначения: X – уровень АТФ; Y – редокс-потенциал митохондрий ( $\Delta\Psi_m$ ); Z – концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ ; P – плотность энергетической дозы, определяемая как  $(P_{\text{ср}}/S) \cdot t$ ;  $k_1 \dots k_5$  – постоянные коэффициенты, определяемые из справочных данных и при расчетном эксперименте,  $P_{\text{ср}}$  – средняя мощность НИЛИ, S – площадь, t – время.

Сформулируем условия задачи. Скорость синтеза АТФ (X) пропорциональна  $\Delta\Psi_m$  (Y):

$$\frac{dX}{dt} = k_1 \cdot Y \quad (1)$$

Скорость высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  ( $Z$ ) в цитозоле пропорциональна интенсивности внешнего воздействия ( $P$ ). С другой стороны, она также связана (условно) с уровнем концентрации АТФ ( $X$ ), увеличение которого предопределяет падение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  через описанные выше механизмы:

$$\frac{dZ}{dt} = k_2 \cdot t - k_3 \cdot X, \quad (2)$$

где  $k_2 = k_0 \cdot P$ .

Увеличение редокс-потенциала митохондрий  $\Delta\Psi_m$  ( $Y$ ) также зависит от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  ( $Z$ ), а снижение  $\Delta\Psi_m$  ( $Y$ ) пропорционально его же уровню.

$$\frac{dY}{dt} = k_4 \cdot Z - k_5 \cdot Y \quad (3)$$

Мы получили систему линейных дифференциальных уравнений, описывающую процесс усиления синтеза АТФ и повышения энергетики клетки под воздействием внешнего физического фактора (например, НИЛИ). В данной модели присутствуют как активизирующие, так и ингибирующие механизмы, влияющие на конечный результат, что обеспечивает цикличность и обратимость процесса, наблюдаемые в экспериментах.

Зададим начальные и граничные условия. В начальный момент времени ( $t=0$ ), отсутствует и внешнее воздействие ( $P=0$ ); система находится в равновесии, правые части всех уравнений равны нулю:

$$k_1 \cdot Y = k_2 \cdot P - k_3 \cdot X = k_4 \cdot Z - k_5 \cdot Y = 0$$

Поскольку в начальный момент времени концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  имеет известный базовый (минимальный уровень)  $Z_0^0$  (здесь и далее индекс сверху обозначает предельное значение параметра, индекс внизу – период времени в секундах), то:

$$k_4 \cdot Z_0^0 = k_5 \cdot Y_0^{\min},$$

или

$$Z_0^0 = \frac{k_5}{k_4} \cdot Y_0^{\min}. \quad (4)$$

Определение в динамике процесса значений выбранных параметров, а также постоянных коэффициентов возможно в двух вариантах. Дело в том, что реальная биологическая система всегда работает с определенной задержкой - имеет место временной

лаг на каждом этапе цикла (в нашем случае - взаимодействия в системе  $\text{Ca}^{2+}-\Delta\Psi_m-\text{АТФ}$ ). Вопрос в том, насколько велики эти задержки относительно общей длительности цикла и насколько их наличие критично (физиологически значимо) в рамках исследуемой модели. В первом варианте мы пренебрегаем временной задержкой и проводим оценочный анализ возможных решений системы уравнений; во втором сдвиг по времени вводится, как дополнительный фактор. Впрочем, в обоих случаях необходимо использование численных методов решения.

Рассмотрим для простоты первый вариант, когда система  $\text{Ca}^{2+}-\Delta\Psi_m-\text{АТФ}$  работает достаточно быстро, чтобы пренебречь временными задержками на всех этапах. Через известный из многочисленных экспериментов полупериод (100 с) после внешнего воздействия концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  колеблется от минимального до максималь-

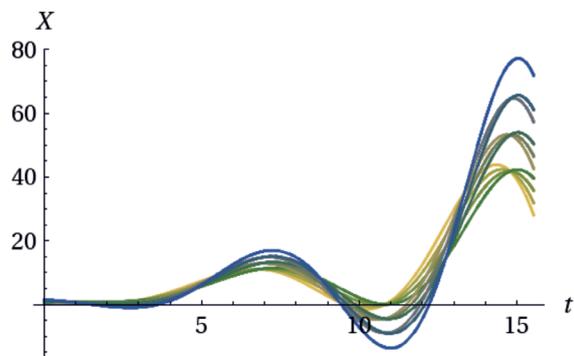


Рис. 3. Вариант численного решения системы уравнений (1-3)

ного уровня (для упрощения предельные значения будем считать неизменными):

$$Z_0^0 = Z_{200}^0 = Z_{400}^0 \quad \text{и} \quad Z_{100}^{\max} = Z_{300}^{\max}.$$

Величина  $\Delta\Psi_m$  ( $Y$ ) и концентрация АТФ ( $X$ ) достигают максимальных значений в тот момент, когда концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  ( $Z$ ) примет минимальное значение, т. е. через 200 с от момента начала воздействия, при этом все производные становятся равны нулю.

$$k_1 \cdot Y_{200}^{\max} = k_4 \cdot Z_0^0 - k_5 \cdot Y_{200}^{\max} = 0,$$

или

$$Z_0^0 = \frac{k_1 + k_5}{k_4} \cdot Y_{200}^{\max}.$$

Тогда

$$Y_0^{\min} = \frac{k_1 + k_5}{k_5} \cdot Y_{200}^{\max}.$$

Значение интенсивности внешнего фактора будем считать оптимальным при достижении уровнем  $\text{Ca}^{2+}$  ( $Z$ ) максимального значения, тогда

$$k_2 \cdot P_{100}^{\max} - k_3 \cdot X_{100} = 0,$$

или

$$k_2 \cdot P_{100}^{\max} = k_3 \cdot X_{100}.$$

Эти соотношения позволяют определить реальные коэффициенты, руководствуясь, разумеется, также и справочными данными.

Численное решение системы уравнений (1-3) с точностью до постоянных коэффициентов подтверждает наши представления (рис. 3), а заодно и известную концепцию Т.Й.Кару [14, 15], которую она развивает и по настоящее время. Только с одной оговоркой - предусматривается несколько иная последовательность событий: активация работы митохондрий есть следствие повышения концентрации  $Ca^{2+}$ , а не наоборот.

## Выводы

Предложенная математическая модель развивает гипотезу о термодинамическом механизме инициирования  $Ca^{2+}$ -зависимых первичных процессов, определяющих биологическое действие НИЛИ. Расчет по модели подтверждает наличие двух независимых механизмов высвобождения  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо (специфического, с переменной постоянной времени высвобождения, и неспецифического - с постоянной, равной 100 с), а также участие митохондрий в развитии вторичных процессов последствия НИЛИ.

В перспективе предложенная модель позволит прогнозировать биологические эффекты воздействия НИЛИ и обеспечить научно обоснованную оптимизацию режимов последнего.

## Литература

1. Белинцев Б.Н. Физические основы биологического формообразования. – М.: Наука, 1991. – 253 с.
2. Бродский В.Я. Ритм синтеза белка / В.Я.Бродский, Н.В.Нечаева Н.В. – М.: Наука, 1988. – 239 с.
3. Леднев В.В. Биоэффекты слабых комбинированных, постоянных и переменных полей // Биофизика. – 1996. – Т.41, вып.1. – С.224-232.
4. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Тула, 2008. – 38 с.
5. Холмухамедов Э.Л. Роль митохондрий в обеспечении нормальной жизнедеятельности и выживания клеток млекопитающих: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Пушино, 2008. – 35 с.
6. Эйген М. Гиперцикл. Принципы самоорганизации молекул / М.Эйген, П.Шустер. – М.: Мир, 1982. – 272 с.
7. Alexandratou E. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy / E.Alexandratou, D.Yova, P.Handris et al. // Photochemical & Photobiological Sciences. – 2002. – Vol.1, №8. – P.547-552.
8. Dupont G. Latency correlates with period in a model for signal-induced  $Ca^{2+}$  oscillations based on  $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release / G.Dupont, M.J.Berridge, A.Goldbeter // Cell Regul. – 1990. – Vol.1. – P.853-861.
9. Dupont G. Oscillations and waves of cytosolic calcium: insights from theoretical models / G.Dupont, A.Goldbeter // BioEssays. – 1992. – Vol.14. – P.485-493.
10. Dupont G. Theoretical insights into the origin of signal-induced calcium oscillations / G.Dupont, A.Goldbeter // Cell to cell signalling: From experiments to theoretical models. – London: Academic Press, 1989. – P.461-474.
11. Dupont G. What can we learn from the irregularity of  $Ca^{2+}$  oscillations? / G.Dupont, L.Combettes // Chaos. – 2009. – Vol.19, №3. – Art. 037112.
12. Friedmann H. Photobiostimulation by light-induced cytosolic calcium oscillations / H.Friedmann, R.Lubart // Laser Therapy. – 1996. – Vol.8, №2. – P.137-141.
13. Haberichter T. Birhythmicity, trirhythmicity and chaos in bursting calcium oscillations / T.Haberichter, M.Marhl, R.Heinrich // Biophys. Chem. – 2001. – Vol.90, №1. – P.17-30.
14. Karu T.I. Photobiology of low-power laser therapy. – London, Paris, New-York: Harwood Acad. Publishers, 1989. – 187 p.
15. Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy. – Grängeberg, Sweden: Prima Books AB, 2007. – 414 p.
16. Lednev W. Possible mechanisms for the influence of weak magnetic fields on biological systems // Bioelectromagnetics. – 1991. – №12. – P.71-76.
17. Skupin A. How does intracellular  $Ca^{2+}$  oscillate: by chance or by the clock? / A.Skupin, H.Kettenmann, U.Winkler et al. // Biophysical Journal. – 2008. – Vol.94. – P.2404-2411.

**МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПЕРВИННОГО МЕХАНІЗМУ  
БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

*Москвін С.В.*

*ФДБУ «Державний науковий центр лазерної медицини ФМБА РФ»,  
вул. Студентська, 40, м. Москва, 121165, Росія,  
тел.: +7 (499)249-24-01, e-mail: 7652612@mail.ru*

*Розглянуто математичну модель механізму біологічної дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛЛ), яка розвиває запропоновану нами в 2008 р. концепцію термодинамічного ініціювання  $Ca^{2+}$ -залежних первинних процесів біологічної дії НІЛЛ. Підтверджено гіпотезу про два незалежні механізми вивільнення  $Ca^{2+}$  з внутрішньоклітинних депо: специфічний, із змінною постійної часу вивільнення, і неспецифічний - з постійною часу, рівній 100 с. Доведено участь мітохондрій у розвитку вторинних процесів післядії НІЛЛ. При подальшому розвитку модель дозволить розраховувати оптимальні з точки досягнення бажаного ефекту варіанти впливу НІЛЛ на біологічні об'єкти.*

**Ключові слова:** *низькоінтенсивне лазерне випромінювання, первинний механізм біологічної дії, математична модель.*

**MATHEMATICAL MODEL OF PRIMARY MECHANISM  
OF LOW-INTENSITY LASER RADIATION BIOLOGICAL ACTION**

*Moskvin S.V.*

*Federal State Budgetary Institution "State Research Centre of Laser Medicine  
of Federal Bio-Medical Agency of Russia"  
Str: Student, 40, Moscow, 121165, Russia  
tel.: +7 (499)249-24-01, e-mail: 7652612@mail.ru*

*A mathematical model of biological action of low-intensity laser radiation (LILR) mechanism which expounding our concept proposed in 2008 on thermodynamic initiating of  $Ca^{2+}$ -dependent processes of LILR primary biological action is described. The hypothesis on two independent mechanisms for  $Ca^{2+}$  release from intracellular stores (specific, variable release time constant, and non-specific) with a time constant of 100 sec was approved. Mitochondria involvement in the development of secondary processes of LILR effects was proved. The further model development will allow to calculate the optimum scenarios for LILR effects on biological objects from the point of achieving the desired effect of exposure.*

**Keywords:** *low level laser radiation, primary mechanism of biological action, a mathematical model.*