

## Огляд літератури

УДК 617.7:615.832.3:606

### Фотобіомодуляційна терапія в офтальмології

**О. С. Задорожний**, д-р мед. наук; **А. Р. Король**, д-р мед. наук; **І. О. Насінник**, канд. мед. наук;  
**Т. Б. Кустрін**, канд. мед. наук; **А. О. Невська**; **Н. В. Пасєчнікова**, д-р мед. наук, професор, член-кор.  
 НАМН України

ДУ «Інститут очних хвороб та  
 тканинної терапії ім. В. П. Філатова  
 НАМН України»;  
 Одеса (Україна)

#### Ключові слова:

фотобіомодуляційна терапія, світло червоного та  
 інфрачервоного діапазону, сітківка, мітохондрії

*Фотобіомодуляційна терапія поєднує лікувальні підходи із застосуванням неіонізуючих джерел світлового випромінювання видимого та ближнього інфрачервоного діапазону спектру, які забезпечують нетеплові фотохімічні реакції у різних біологічних структурах. У роботі викладено накопичений у різних сферах медицини, включаючи офтальмологію, експериментальний та клінічний досвід використання відомих механізмів фотобіомодуляційного впливу на клітини та тканини.*

В даний час терміном «фотобіомодуляційна терапія» позначається форма фототерапії, в якій використовуються неіонізуючі джерела світлового випромінювання (лазери, світловипромінюючі діоди та широкопasmові джерела світла) видимого та інфрачервоного діапазону спектра. Фотобіомодуляція (ФБМ) забезпечується нетепловими процесами, в яких беруть участь ендогенні хромофори, що викликають фотохімічні реакції в різних біологічних структурах [1].

ФБМ об'єднала деякі варіанти застосування світла з лікувальною метою, які раніше позначалися різними термінами, наприклад фототерапія, фотобіостимуляція, низькоенергетична лазерна терапія, лазерна стимуляція.

Для ФБМ застосовується переважно світло далекого червоного та ближнього інфрачервоного (ІЧ) діапазону спектра з довжинами хвиль від 600 до 1000 нм. Лікувальний ефект червоного світла відомий з давніх часів [2]. Користь червоного світла, мабуть, «заново відкрив» наприкінці 19 століття Finsen N., який пізніше став відомий як «батько сучасної фототерапії» за його дивовижні досягнення в лікуванні захворювань шкіри. Ці успіхи принесли йому в 1903 році Нобелівську премію з медицини та фізіології [3].

Нові можливості лікувального застосування довгохвильового червоного та ближнього ІЧ світла з'явилися після винаходу лазера у 60-х роках минулого століття. Це сталося завдяки несподіваному результату дослідження, коли Mester E. із співавторами виявили, що випромінювання рубінового лазера з довжиною хвилі 694 нм, викликало прискорене зростання хутра у мишей порівняно з контрольною групою, яка не отримувала світлового впливу [4]. То була перша задокументована

демонстрація лазерної стимуляції. Пізніше Mester E. із співавторами використовували гелій-неоновий лазер (632,8 нм) для стимуляції загоєння ран у тварин [5].

Стимулюючий ефект малих енергій лазерного випромінювання на функції сітківки було встановлено Linnik L.A. з співавторами [6]. Вони активно вивчали в експерименті та клініці біологічну дію лазерного випромінювання на структури ока. В експериментальних дослідженнях очне дно тварин опромінювалось транспупілярно з пороговою енергією (виконувалась лазерна коагуляція сітківки). Після цього проводились електронномікроскопічні та цитохімічні дослідження клітин сітківки. На віддалених від вогнищ коагуляції ділянках були виявлені ознаки активації біосинтетичних процесів – підсилення синтезу РНК, збільшення кількості мітохондрій. При дослідженні впливу лазерного випромінювання на передній відділ ока були виявлені ознаки підвищення функціональної активності клітин переднього епітелію рогової оболонки та переднього епітелію капсули кришталика. Ці спостереження були покладені в основу розробки та подальшого застосування у клінічній практиці способу лікування захворювань сітківки та рогівки ока людини [7].

**Механізм дії ФБМ.** В даний час точний біохімічний механізм, що лежить в основі фотобіомодуляційної терапії, остаточно не встановлено. Вважається, що в основі лікувального ефекту ФБМ лежить фотохімічний механізм перетворення світла низької інтенсивності довгохвильового червоного та ближнього інфрачерво-

ного світла, для якого основною внутрішньоклітинною мішенню є мітохондрії [8-11]. Мітохондрії містять хромофори, які поглинають світло в діапазоні від червоного до ближнього ІЧ-діапазону. Існують переконливі докази того, що всередині клітини ФБМ діє на мітохондрії, збільшуючи вироблення аденозинтрифосфату (АТФ), генеруючи активні форми кисню та викликаючи зміни транскрипції за рахунок активації факторів транскрипції [12-14]. Активація факторів транскрипції у свою чергу викликає синтез білка, що призводить до наступних ефектів, таких як посилення проліферації та міграції клітин, модуляції рівнів цитокінів, факторів росту та медіаторів запалення, а також підвищення оксигенації тканин [15-17]. Основним фотоакцептором усередині мітохондрій вважається цитохром-с-оксидаза (ЦсО) – фермент, який представляє трансмембранний білковий комплекс необхідний для стійкої генерації енергії всередині клітин [18-20]. Дослідження в культурі клітин прямо продемонстрували, що ФБМ посилює активність ЦсО [21,22]. Активація ЦсО запускає ряд біохімічних каскадів. Вважається, що стимуляція ЦсО червоним та ІЧ світлом призводить до збільшення вироблення енергії мітохондріями, збільшення швидкості метаболізму, проліферації та міграції клітин [23-26]. ФБМ також стимулює вивільнення оксиду азоту (NO) з внутрішньоклітинних запасів, таких як білки, що містять гем [27,28]. Передбачається, що ФБМ призводить до фотодисоціації NO з гему ЦсО. Оскільки NO витісняє кисень з ЦсО, пригнічуючи мітохондріальне дихання та знижуючи вироблення АТФ, його дисоціація з ЦсО відновлює споживання кисню мітохондріями, що, у свою чергу, має збільшити вироблення енергії і, таким чином, підвищити клітинний метаболізм [20,29]. Крім того, NO є потужним судинорозширюючим засобом. Передбачається, що ФБМ може викликати фотодисоціацію NO не тільки з ЦсО, але й із внутрішньоклітинних запасів, таких як нітрозильовані форми гемоглобіну та міоглобіну, що призводить до розширення судин [27,30]. Nawashiro H. із співавторами продемонстровано збільшення мозкового кровотоку у відповідь на проведення транскраніальної ФБМ [31]. Вазодилатація, у свою чергу, збільшує доступність кисню для клітин, а також дозволяє збільшити проникнення імунних клітин у тканини. Ці два ефекти сприяють прискореному загоєнню. ФБМ також може зменшити загибель клітин та пом'якшити окислювальний стрес та імунну відповідь сітківки у клітинній культурі [32-34]. Проте описані процеси лише частково пояснюють механізми впливу ФБМ на біологічні тканини.

ЦсО є ключовим ферментом біоенергетики клітин, особливо нервових клітин сітківки та головного мозку [35]. Сітківка сильно залежить від енергії та вразлива для мітохондріальної дисфункції. Фоторецептори та гангліозні клітини містять найбільшу щільність мітохондрій і, отже, є потенційними терапевтичними мішенями для ФБМ [36].

На додаток до впливу ФБМ на метаболізм фоторецепторних клітин було виявлено і вплив ФБМ на кліти-

ни Мюллера, які забезпечують захист фоторецепторів. Так, Albarracin і Valter продемонстрували, що попередня обробка світлом з довжиною хвилі 670 нм (в ширині моделі світлоіндукованої дегенерації сітківки) призводила до зменшення фотоушкодження в клітинах Мюллера [37]. Tang із співавторами повідомили про захисний вплив ФБМ на гангліозні клітини сітківки [38]. Fuma із співавторами показали збільшення фагоцитарної активності пігментного епітелію сітківки у відповідь на застосування ФБМ [39].

Було запропоновано концепцію «ретроградної мітохондріальної передачі сигналів», яка може бути використана для пояснення того, як поодинокий та відносно короткочасний вплив світла може здійснювати в тканинах організму біологічний ефект, який триває годинами, днями або навіть тижнями [40].

Враховуючи наявне наукове обґрунтування механізму дії червоного та ближнього ІЧ світла, у медичному співтоваристві зберігається постійна зацікавленість в подальшому вивченні біологічних ефектів ФБМ та їх використанні з лікувальною метою [17, 41, 42]. Застосування ФБМ в медицині. Нині ФБМ знайшла широке застосування у лікуванні різних патологічних станів людини. Одним із перших напрямків терапевтичного застосування ФБМ було використання низькоенергетичного He-Ne лазерного випромінювання для загоєння ран [42, 43]. Вважається, що ФБМ впливає на всі три фази загоєння рани [44, 45]. ФБМ сприяє загоєнню ран, індукуючи локальне вивільнення цитокінів, хемокінів та інших модифікаторів біологічної реакції, які скорочують час, необхідний для закриття рани [46, 47]. Крім того, ФБМ стимулює продукцію та активність фібробластів та макрофагів, призводить до поліпшення рухливості лейкоцитів, стимулювання утворення колагену та неоваскуляризації [16, 17, 48].

Останніми роками кількість станів, які піддаються лікуванню методом ФБМ, значно збільшилося. Є відомості про застосування ФБМ для зменшення неврологічного болю. ФБМ може значно зменшити біль та покращити здоров'я при хронічних захворюваннях суглобів, таких як остеоартрит, пателлофеморальний больовий синдром та механічні захворювання хребта [49]. Також було показано, що ФБМ полегшує біль під час ортодонтичного лікування [50]. Є дані про те, що ФБМ зменшує гострий біль у шиї у пацієнтів з хронічним болем у шиї [51].

При моделюванні в експерименті інфаркту міокарда раніше було продемонстровано, що ФБМ має кардіопротекторну дію. Передбачається, що це явище частково пов'язане із значним збільшенням числа неушкоджених мітохондрій та зростанням вмісту АТФ після ФБМ. [52-55]. Зустрічаються повідомлення про внутрішньосудинний підхід для доставки низькоінтенсивного лазерного випромінювання та досягнення терапевтичного ефекту ФБМ [56].

Відомо, що порушення мітохондріального метаболізму пов'язане з дисфункцією нейронів, неврологічними порушеннями та нейродегенерацією [57]. Таким

чином, передбачається, що ФБМ, спрямована на поліпшення мітохондріального метаболізму, може поліпшити функцію як хворого, так і здорового мозку [41].

Повідомляється, що ФБМ може бути корисною у лікуванні пацієнтів з травматичним пошкодженням головного мозку завдяки підвищенню мітохондріальної активності та активації факторів транскрипції, інгібування апоптозу, стимуляції ангиогенезу та посилення нейрогенезу [58-61].

Описано докази нейропротекторної дії ФБМ в умовах ішемії головного мозку [62, 63]. Експериментальні роботи низки авторів продемонстрували обнадійливі результати застосування транскраніальної ФБМ для зменшення неврологічних ушкоджень при моделюванні інсульту [64-66]. У літературі також є відомості про успішне застосування транскраніальної ФБМ для поліпшення функціонального результату у пацієнтів з ішемічним інсультом [67]. Дослідження показали, що ФБМ у неврологічних хворих є безпечною при використанні транскраніального підходу і може бути ефективною терапією у неврологічних хворих.

Висловлюються припущення про терапевтичний потенціал ФБМ у лікуванні деяких дегенеративних захворювань головного мозку, таких як сімейний бічний аміотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона [68-72]. Так, у пацієнтів з ризиком розвитку хвороби Альцгеймера можна виявити раннє зниження метаболічної активності головного мозку, особливо зниження активності ЦсО, що може бути основою застосування ФБМ у таких хворих [73, 74].

ФБМ може бути ефективною при лікуванні когнітивних та емоційних розладів у людей. Повідомляється про антидепресивні ефекти транскраніальної ФБМ, поліпшення уваги та пам'яті [75, 76].

Низка авторів повідомляють про можливість ФБМ сприяти регенерації пошкоджених периферичних нервів [77, 78].

ФБМ успішно застосовується для стимуляції росту волосся у пацієнтів із алопецією [79].

**Застосування ФБМ в офтальмології.** Мітохондріальна дисфункція та окисне ушкодження є ланками патогенезу різних захворювань сітківки [80]. Зниження функції мітохондрій, окисне пошкодження та запалення також є загальними ознаками старіючої сітківки та характерні для вікової дегенерації макули (ВДМ) [81]. Було продемонстровано, що короткочасна ФБМ з довжиною хвилі 670 нм збільшує потенціал мітохондріальної мембрани та здатна зменшити активацію комплексу у сітківці, що старіє [82-85]. Ряд досліджень показали, що ФБМ здатна покращити гостроту зору, контрастну чутливість, стабільність фіксації, дозволяє зменшити обсяг і товщину друз, впливає на щільність макулярного пігменту у пацієнтів з ВДМ без несприятливих побічних ефектів [86-91].

Повідомляється про застосування ФБМ для лікування діабетичної ретинопатії та діабетичного набряку макули. Так, Cheng Y. із співавторами в експерименті на мишах показали, що ФБМ у вигляді світлодіодного

випромінювання (670 нм) здатна значно пригнічувати викликане діабетом підвищення проникності судин та дегенерацію капілярів [92]. Інші автори також повідомляють про пригнічення ранніх змін у сітківці експериментальних тварин шляхом застосування ФБМ при моделюванні діабетичної ретинопатії [93]. Ряд досліджень ФБМ у хворих з діабетичним набряком макули продемонстрували обнадійливі результати у вигляді зменшення товщини сітківки після проведеного лікування [94, 95]. У той же час рандомізоване дослідження, проведене Kim J.E. із співавторами, показало безпеку та хорошу переносимість ФБМ (670 нм) хворими з центральним набряком макули, але не продемонструвало ефективність у досягненні анатомічного та функціонального результату [96].

У літературі описано застосування ФБМ при спадкових дегенераціях сітківки. Є поодинокі повідомлення про успішні спроби використання транскон'юнктивальної ФБМ для лікування хворих на пігментний ретиніт [97]. Scalinci S.Z. із співавторами опублікували результати світлодіодної терапії з довжиною хвилі 650 нм 45 пацієнтів із хворобою Штаргардта. Було продемонстровано підвищення гостроти зору, покращення електрофізіологічних показників та результатів мікропериметрії після лікування у цих хворих [98].

Ряд авторів пропонують звернути увагу на нейропротекторні можливості ФБМ як метод лікування мітохондріальних оптичних нейропатій. Наприклад, спадкової оптичної нейропатії Лебера, яка супроводжується мітохондріальними змінами, призводить до дисфункції та втрати популяції гангліозних клітин сітківки, що зрештою веде до двосторонньої втрати зору. [3, 99]. Так, Rojas J.C. із співавторами в експериментах на щурах показали, що ФБМ із застосуванням світлодіодного випромінювання з довжиною хвилі 633 нм може ефективно запобігати нейротоксичним ефектам природного мітохондріального токсину ротенону (інгібітора тканинного дихання). Вони запропонували використовувати ФБМ для лікування нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією [63].

ФБМ може бути ефективною також для зменшення фототоксичного пошкодження сітківки. Так, при моделюванні світлоіндукованої дегенерації сітківки застосування ФБМ (670 нм) призвело до зниження загибелі фоторецепторних клітин, зменшення біомаркерів запального стресу в сітківці, а також зниження інвазії мікроглії та макрофагів. Застосування ФБМ в якості прекодиціонування ефективніше зменшувало фототоксичний ефект, порівняно з застосуванням ФБМ у процесі впливу світлового ушкоджуючого чинника чи безпосередньо після нього [37, 100]. Моделювання в експерименті токсичного пошкодження сітківки показало, що ФБМ також може забезпечити захист сітківки при дії метанолом [101]. В експериментах на кроликах при моделюванні токсичної катаракти та застосуванні аргонного лазерного випромінювання у

субпорогових дозах Linnik L.A. із співавторами продемонстрували стійкість кришталика до дії катарактогенного фактора [7].

Ряд авторів повідомляють про успішне застосування ФБМ у лікуванні амбліопії [102-103].

Продемонстровано результати застосування ФБМ при пошкодженні зорових нервів [41]. Моделювання в експерименті травматичного ушкодження зорового нерву показало позитивні ефекти ФБМ під час використання низькоенергетичного гелій-неонового лазерного випромінювання. Було висловлено припущення, що ФБМ не індукує відновлення нейронів, а посилює функцію збережених нервових волокон [104,105].

### Заключення

ФБМ – це ефективний та безпечний метод лікування широкого спектру захворювань різних тканин та органів організму людини, включаючи неврологічну та офтальмологічну патологію. Хоча в даний час механізми дії ФБМ, у тому числі на сітківку людини, остаточно не вивчені, науково обґрунтовано дію червоного та ближнього інфрачервоного світла на мітохондріальний метаболізм. Необхідна подальша робота з розробки нового обладнання для проведення ФБМ та розробки стандартних протоколів лікування за допомогою світлової терапії.

### Література

1. **Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR.** Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(4):183-184.
2. **Karu TI.** Effects of visible radiation on cultured cells. *Photochem Photobiol.* 1990;52(6):1089-1098.
3. **Geneva H.** Photobiomodulation for the treatment of retinal diseases: a review. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(1):145-152.
4. **Mester E, Szende B, Gärtner P.** Die Wirkung der Lasstrahlen auf den Haarwuchs der Maus [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1968;9(5):621-626.
5. **Kovács IB, Mester E, Görög P.** Stimulation of wound healing with laser beam in the rat. *Experientia.* 1974;30(11):1275-1276.
6. **Linnik LA, Usov NI, Chechin PP, Pelepchuk OS.** Perspektivy ispol'zovaniia stimuliruiushchei lazernoї terapii v oftal'mologii [Prospects for using stimulating laser therapy in ophthalmology]. *Oftalmol Zh.* 1982;37(4):193-7. Russian.
7. **Linnik LA.** Lazernaia terapiia v oftal'mologii [Laser therapy in ophthalmology]. *Oftalmol Zh.* 1985;(8):451-5.
8. **Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G.** Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 1995;27(3):219-223.
9. **Manteifel V, Bakeeva L, Karu T.** Ultrastructural changes in chondriome of human lymphocytes after irradiation with He-Ne laser: appearance of giant mitochondria. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38(1):25-30.
10. **Sutherland JC.** Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol.* 2002;76(2):164-170.
11. **Kato M, Shinizawa K, Yoshikawa S.** Cytochrome oxidase is a possible photoreceptor in mitochondria. *Photobiophys.* 1981;2:263-269.
12. **Greco M, Guida G, Perlino E, Marra E, Quagliarriello E.** Increase in RNA and protein synthesis by mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;163(3):1428-1434.
13. **Karu T.** Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999;49(1):1-17.
14. **Passarella S, Casamassima E, Molinari S, et al.** Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. *FEBS Lett.* 1984;175(1):95-99.
15. **Karu TI, Kolyakov SF.** Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2005;23(4):355-361.
16. **Hawkins D, Abrahamse H.** Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg.* 2005;23(3):251-259.
17. **Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR.** The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):516-533.
18. **Capaldi RA, Malatesta F, Darley-Usmar VM.** Structure of cytochrome c oxidase. *Biochim Biophys Acta.* 1983;726(2):135-148.
19. **Quirk BJ, Whelan HT.** What Lies at the Heart of Photobiomodulation: Light, Cytochrome C Oxidase, and Nitric Oxide - Review of the Evidence. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery.* 2020;38(9):527-530.
20. **Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI.** Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2005;81(2):98-106.
21. **Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, et al.** Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem.* 2005;280(6):4761-4771.
22. **Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI.** A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. *Photochem Photobiol.* 2004;80(2):366-372.
23. **Lovschall H, Arenholt-Bindslev D.** Low level laser therapy effect on mitochondrial rhodamine 123 uptake in human oral fibroblasts in vitro. *Lasers Life Sci.* 1998;8:101-116.
24. **Moore P, Ridgway TD, Higbee RG, Howard EW, Lucroy MD.** Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg Med.* 2005;36(1):8-12.
25. **Hawkins D, Houreld N, Abrahamse H.** Low level laser therapy (LLLT) as an effective therapeutic modality for delayed wound healing. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1056:486-493.
26. **Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao YH, Chiou MH.** Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2003;120(1):56-64.
27. **Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Warltier DC, Hogg N.** Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: potential role in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;47(2):256-263.
28. **Shiva S, Gladwin MT.** Shining a light on tissue NO stores: near infrared release of NO from nitrite and nitrosylated hemes. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(1):1-3.
29. **Antunes F, Boveris A, Cadenas E.** On the mechanism and biology of cytochrome oxidase inhibition by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(48):16774-16779.

30. **Mitchell UH, Mack GL.** Low-level laser treatment with near-infrared light increases venous nitric oxide levels acutely: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92(2):151-156.
31. **Nawashiro H, Wada K, Nakai K, Sato S.** Focal increase in cerebral blood flow after treatment with near-infrared light to the forehead in a patient in a persistent vegetative state. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(4):231-233.
32. **Liang HL, Whelan HT, Eells JT, Wong-Riley MT.** Near-infrared light via light-emitting diode treatment is therapeutic against rotenone- and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity. *Neuroscience.* 2008;153(4):963-974.
33. **Ying R, Liang HL, Whelan HT, Eells JT, Wong-Riley MT.** Pretreatment with near-infrared light via light-emitting diode provides added benefit against rotenone- and MPP+-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 2008;1243:167-173.
34. **Salehpour F, Farajdokht F, Cassano P, et al.** Near-infrared photobiomodulation combined with coenzyme Q10 for depression in a mouse model of restraint stress: reduction in oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis. *Brain Res Bull.* 2019;144:213-222.
35. **Wong-Riley MT.** Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain.* 2010;2:99-116.
36. **Lock JH, Irani NK, Newman NJ.** Neuro-ophthalmic manifestations of mitochondrial disorders and their management. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;11(1):39-52. Published 2020 Dec 4.
37. **Albarracin R, Valter K.** 670 nm red light preconditioning supports Müller cell function: evidence from the white light-induced damage model in the rat retina. *Photochem Photobiol.* 2012;88(6):1418-1427.
38. **Tang J, Du Y, Lee CA, Talahalli R, Eells JT, Kern TS.** Low-intensity far-red light inhibits early lesions that contribute to diabetic retinopathy: in vivo and in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3681-3690.
39. **Fuma S, Murase H, Kuse Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H.** Photobiomodulation with 670 nm light increased phagocytosis in human retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis.* 2015;21:883-892.
40. **Karu TI.** Mitochondrial signalling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol.* 2008;84(5):1091-1099.
41. **Rojas JC, Gonzalez-Lima F.** Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain.* 2011;3:49-67. Published 2011 Oct 14.
42. **Peplow PV, Chung TY, Baxter GD.** Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(3):291-325.
43. **Mester E, Nagylucskay S, Doklen A, Tisza S.** Laser stimulation of wound healing. *Acta Chir Acad Sci Hung.* 1976;17:49-55
44. **Thomas DW, O'Neill ID, Harding KG, Shepherd JP.** Cutaneous wound healing: a current perspective. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(4):442-447.
45. **Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M.** Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):334-340.
46. **Bisht D, Mehrotra R, Singh PA, Atri SC, Kumar A.** Effect of helium-neon laser on wound healing. *Indian J Exp Biol.* 1999;37(2):187-189.
47. **Meyers AD.** Lasers and wound healing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:1128.
48. **Skinner SM, Gage JP, Wilce PA, Shaw RM.** A preliminary study of the effects of laser radiation on collagen metabolism in cell culture. *Aust Dent J.* 1996;41(3):188-192.
49. **Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA.** A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49(2):107-116.
50. **Wahl G, Bastänier S.** Der Softlaser in der postoperativen Nachsorge bei dentoalveolären Eingriffen [Soft laser in postoperative care in dentoalveolar treatment]. *ZWR.* 1991;100(8):512-515.
51. **Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM.** Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9705):1897-1908.
52. **Streeter J, De Taboada L, Oron U.** Mechanisms of action of light therapy for stroke and acute myocardial infarction. *Mitochondrion.* 2004;4(5-6):569-576.
53. **Oron U, Yaakobi T, Oron A, et al.** Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs. *Circulation.* 2001;103(2):296-301.
54. **Yaakobi T, Shoshany Y, Levkovitz S, Rubin O, Ben Haim SA, Oron U.** Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(6):2411-2419.
55. **Oron U, Yaakobi T, Oron A, et al.** Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2001;28(3):204-211.
56. **Lee G, Ikeda RM, Dwyer RM, Hussein H, Dietrich P, Mason DT.** Feasibility of intravascular laser irradiation for in vivo visualization and therapy of cardiocirculatory diseases. *Am Heart J.* 1982;103(6):1076-1077.
57. **Wong-Riley MT, Bai X, Buchmann E, Whelan HT.** Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons. *Neuroreport.* 2001;12(14):3033-3037.
58. **Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ, Sharma SK, Naeaser MA, Hamblin MR.** Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PM R.* 2010;2(12 Suppl 2):S292-S305.
59. **Liang HL, Whelan HT, Eells JT, et al.** Photobiomodulation partially rescues visual cortical neurons from cyanide-induced apoptosis. *Neuroscience.* 2006;139(2):639-649.
60. **Naeaser MA, Saltmarche A, Kregel MH, Hamblin MR, Knight JA.** Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(5):351-358.
61. **Fitzgerald M, Hodgetts S, Van Den Heuvel C, et al.** Red/near-infrared irradiation therapy for treatment of central nervous system injuries and disorders. *Rev Neurosci.* 2013;24(2):205-226.
62. **Uozumi Y, Nawashiro H, Sato S, Kawauchi S, Shima K, Kikuchi M.** Targeted increase in cerebral blood flow by transcranial near-infrared laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2010;42(6):566-576.
63. **Rojas JC, Lee J, John JM, Gonzalez-Lima F.** Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J Neurosci.* 2008;28(50):13511-13521.
64. **Lapchak PA, Salgado KF, Chao CH, Zivin JA.** Transcranial near-infrared light therapy improves motor function fol-

- lowing embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study using continuous and pulse frequency delivery modes. *Neuroscience*. 2007;148(4):907-914.
65. **Oron A, Oron U, Chen J, et al.** Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits. *Stroke*. 2006;37(10):2620-2624.
  66. **Detaboada L, Ilic S, Lechlitter-Martha S, Oron U, Oron A, Streeter J.** Transcranial application of low-energy laser irradiation improves neurological deficits in rats following acute stroke. *Lasers Surg Med*. 2006;38(1):70-73.
  67. **Lampl Y, Zivin JA, Fisher M, et al.** Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke*. 2007;38(6):1843-1849.
  68. **Moges H, Vasconcelos OM, Campbell WW, et al.** Light therapy and supplementary Riboflavin in the SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). *Lasers Surg Med*. 2009;41(1):52-59.
  69. **Zhang L, Xing D, Zhu D, Chen Q.** Low-power laser irradiation inhibiting Abeta25-35-induced PC12 cell apoptosis via PKC activation. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22(1-4):215-222.
  70. **Michalikova S, Ennaceur A, van Rensburg R, Chazot PL.** Emotional responses and memory performance of middle-aged CD1 mice in a 3D maze: effects of low infrared light. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;89(4):480-488.
  71. **Trimmer PA, Schwartz KM, Borland MK, De Taboada L, Streeter J, Oron U.** Reduced axonal transport in Parkinson's disease cybrid neurites is restored by light therapy. *Mol Neurodegener*. 2009;4:26.
  72. **Shaw VE, Spana S, Ashkan K, et al.** Neuroprotection of midbrain dopaminergic cells in MPTP-treated mice after near-infrared light treatment. *J Comp Neurol*. 2010;518(1):25-40.
  73. **Valla J, Berndt JD, Gonzalez-Lima F.** Energy hypometabolism in posterior cingulate cortex of Alzheimer's patients: superficial laminar cytochrome oxidase associated with disease duration. *J Neurosci*. 2001;21(13):4923-4930.
  74. **Valla J, Yaari R, Wolf AB, et al.** Reduced posterior cingulate mitochondrial activity in expired young adult carriers of the APOE  $\epsilon$ 4 allele, the major late-onset Alzheimer's susceptibility gene. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):307-313.
  75. **Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, et al.** Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behav Brain Funct*. 2009;5:46.
  76. **Askalsky P, Iosifescu DV.** Transcranial Photobiomodulation For The Management Of Depression: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3255-3272. Published 2019 Nov 22.
  77. **Anders JJ, Geuna S, Rochkind S.** Phototherapy promotes regeneration and functional recovery of injured peripheral nerve. *Neurol Res*. 2004;26(2):233-239.
  78. **Gigo-Benato D, Geuna S, Rochkind S.** Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. *Muscle Nerve*. 2005;31(6):694-701.
  79. **Leavitt M, Charles G, Heyman E, Michaels D.** HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(5):283-292.
  80. **Muste JC, Russell MW, Singh RP.** Photobiomodulation Therapy for Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy: A Review. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3709-3720.
  81. **Jarrett SG, Boulton ME.** Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):399-417.
  82. **Kokkinopoulos I, Colman A, Hogg C, Heckenlively J, Jeffery G.** Age-related retinal inflammation is reduced by 670 nm light via increased mitochondrial membrane potential. *Neurobiol Aging*. 2013;34(2):602-609.
  83. **Eells JT.** Mitochondrial Dysfunction in the Aging Retina. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):31.
  84. **Ennis S, Gibson J, Cree AJ, Collins A, Lotery AJ.** Support for the involvement of complement factor I in age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(1):15-16.
  85. **Begum R, Powner MB, Hudson N, Hogg C, Jeffery G.** Treatment with 670 nm light up regulates cytochrome C oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS One*. 2013;8(2):e57828.
  86. **Ivandic BT, Ivandic T.** Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration. *Photomed Laser Surg*. 2008;26(3):241-245.
  87. **Merry G, Dotson R, Devenyi R, Markowitz SRS.** Photobiomodulation as a new treatment for dry age related macular degeneration RESULTS from the Toronto and Oak Ridge Photobiomodulation study in AMD (TORPA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2049.
  88. **Merry GF, Munk MR, Dotson RS, Walker MG, Devenyi RG.** Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):e270-e277.
  89. **Markowitz SN, Devenyi RG, Munk MR, et al.** A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Retina*. 2019;40:1471.
  90. **Sergienko AM, Dzuba NO, Pekarik OS.** Changes of the optic density of the macular pigment after two courses of low-energy light therapy in patients with dry form of age-related macular degeneration. *Oftalmol Zh*. 2014;5:40-44
  91. **Muste JC, Kalur A, Iyer A, Valentim CCS, Singh RP.** Photobiomodulation therapy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(3):225-232.
  92. **Cheng Y, Du Y, Liu H, Tang J, Veenstra A, Kern TS.** Photobiomodulation Inhibits Long-term Structural and Functional Lesions of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 2018;67(2):291-298.
  93. **Saliba A, Du Y, Liu H, et al.** Photobiomodulation Mitigates Diabetes-Induced Retinopathy by Direct and Indirect Mechanisms: Evidence from Intervention Studies in Pigmented Mice. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139003.
  94. **Tang J, Herda AA, Kern TS.** Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema [published correction appears in *Br J Ophthalmol*. 2014 Oct;98(10):1463. Dosage error in article text]. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1013-1015.
  95. **Shen W, Teo KYC, Wood JPM, et al.** Preclinical and clinical studies of photobiomodulation therapy for macular oedema. *Diabetologia*. 2020;63(9):1900-1915.
  96. **Kim JE, Glassman AR, Josic K, et al.** A Randomized Trial of Photobiomodulation Therapy for Center-Involved Diabetic Macular Edema with Good Visual Acuity (Protocol AE). *Ophthalmol Retina*. 2022;6(4):298-307.

97. **Ivandic BT, Ivandic T.** Low-level laser therapy improves vision in a patient with retinitis pigmentosa. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(3):181-184.
98. **Scalinci SZ, Valsecchi N, Pacella E, Trovato Battagliola E.** Effects of Photo-Biomodulation in Stargardt Disease. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:85-91.
99. **Ng WSV, Trigano M, Freeman T, et al.** New avenues for therapy in mitochondrial optic neuropathies. *Therapeutic Advances in Rare Disease.* January 2021.
100. **Albarracin R, Eells J, Valter K.** Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3582-3592.
101. **Eells JT, Henry MM, Summerfelt P, et al.** Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(6):3439-3444.
102. **Ivandic BT, Ivandic T.** Low-level laser therapy improves visual acuity in adolescent and adult patients with amblyopia. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(3):167-171.
103. **Guzun OV, Boichuk IM, Chechin PP, Khramenko NI, Konovalova NV.** Laser Stimulation of Retina and Optic Nerve in Children with Anisometropic Amblyopia. 2019 IEEE 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers (CAOL). 2019;:1-5.
104. **Schwartz M, Doron A, Erlich M, et al.** Effects of low-energy He-Ne laser irradiation on posttraumatic degeneration of adult rabbit optic nerve. *Lasers Surg Med.* 1987;7(1):51-55.
105. **Assia E, Rosner M, Belkin M, Solomon A, Schwartz M.** Temporal parameters of low energy laser irradiation for optimal delay of post-traumatic degeneration of rat optic nerve. *Brain Res.* 1989;476(2):205-212.

**Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор-кореспондент:** Задорожний Олег Сергійович, email:zadoroleg2@gmail.com

**Внесок авторів.** Автори підтверджують наступний внесок у роботу: Концепція та дизайн дослідження: Н.П.; збір літературних даних та аналіз: ОЗ, ТК, ІН, АН, АК; підготовка рукопису: ОЗ. Усі автори вивчили та схвалили фінальну версію рукопису.

**Джерела підтримки.** Це дослідження не отримувало жодного спеціального гранту від фінансових агентств у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

**Декларація про конфлікт інтересів.** Усі автори ознайомилися з авторською угодою журналу та політикою розкриття потенційних конфліктів інтересів. Автори не мають потенційних конфліктів інтересів.

**Абревіатури.** ФБМ – фотобіомодуляція; ІЧ – інфрачервоний; АТФ – аденозинтрифосфат; ЦсО – цитохром-с-оксидаза; ВДМ – вікова дегенерація макули.

Надійшла 30.07.2022