

## О ПРИЕМНИКАХ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ТРАКТЕ УПРАВЛЕНИЯ ЦИРКАДИАННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

© 2016 г. А.В. Леонидов

*E-mail: avleonidoff@mail.ru*

Поступила в редакцию 15.09.15 г.

Приведено биологическое и математическое обоснование управления циркадианной активностью организма человека оптическим излучением при участии известных фотоприемников сетчатки – палочек и синевоспринимающих колбочек. Показано, что так называемые светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки не способны выполнять функцию приемников оптического излучения. Указано на наличие в ретино-гипоталамическом тракте двух спектральных каналов управления циркадианной активностью. Получено аналитическое выражение для функции относительной спектральной циркадианной эффективности, необходимое для проведения расчетов и математического моделирования циркадианной активности организма человека.

*Ключевые слова: сетчатка, колбочки, палочки, спектральная чувствительность, ганглиозные клетки, аппроксимация, идентификация приемников, функция относительной спектральной циркадианной эффективности.*

В последние годы отмечается рост числа публикаций, посвященных предполагаемому открытию в сетчатке глаза млекопитающих и человека ранее неизвестного приемника оптического излучения (далее фотоприемник) (см., например, [1–8] и др.) в виде так называемых светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки (intrinsically photoreceptive retinal ganglion cells, ip RGCs) [9–15].

Этот фотоприемник, по утверждению авторов открытия, осуществляет прием излучения в коротковолновой части видимого диапазона оптического спектра, а также преобразование и передачу в супрахиазные ядра гипоталамуса, эпифиз и связанные с ними нейронные структуры сигналов, обеспечивающих управление суточной секрецией эпифизом гормона мелатонина, управление активностью нейроэндокринной системы и в конечном счете циркадианной активностью организма человека в целом [1–3, 8, 16].

Непосредственным поводом для утверждения об открытии ip RGCs послужили результаты независимых экспериментальных исследований [1–3, 8] по установлению вида функции относительной спектральной циркадианной эффективности (ФОСЦЭ).

Эта функция, обозначаемая в дальнейшем  $c(\lambda)$ , связывает относительную (нормированную к единице) концентрацию мелатонина в плазме крови, являющуюся доступным для исследования маркером состояния циркадианной активности организма, с длиной волны воздействующего на сетчатку оптического излучения. Две известные к настоящему времени формы ФОСЦЭ ( $c_B(\lambda)$ ,  $c_T(\lambda)$ ), полученные при проведении независимых экспериментальных исследований Д. Брэйнарда и К. Тапана с сотрудниками [1–3, 8], приведены на рис. 1.

Несовпадение спектральных диапазонов и графической формы длинноволновой части функций  $c_B(\lambda)$ ,  $c_T(\lambda)$  и их функции регрессии ни с одной из функций спектральной чувствительности известных фотоприемников сетчатки, а также значительные отличия функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  от функций относительной спектральной световой эффективности для дневного  $V(\lambda)$  и ночного  $V'(\lambda)$  [17–19] зрения послужили основанием для вывода о формировании ФОСЦЭ без участия известных фотоприемников сетчатки в виде палочек и колбочек. Это явилось также поводом для выдвижения гипотезы, а затем и утверждения об открытии в сетчатке глаза ранее неизвестного приемника оптического излучения в виде ip RGCs.

Объектом физиологических исследований, проведенных для подтверждения существования

Сокращения: ip RGCs – светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки, ФОСЦЭ – функция относительной спектральной циркадианной эффективности.

в сетчатке фотоприемника ip RGCs, являлись мыши. Анализ опубликованных методик экспериментов и их результатов, а также аргументации, обосновывающей утверждение о возможности приема оптического излучения клетками ip RGCs, порождает сомнения в справедливости некоторых выводов, сформулированных в работах [1–3,8].

Так, при экстирпации или генетической модификации сетчатки, удаления всех без исключения палочек и колбочек, как это предполагалось при организации экспериментов, описанных в работах [1–3,8], достичь не удалось [8]. В модифицированных экспериментальных сетчатках мышей передача сигналов о состоянии внешней световой среды от сохранившихся палочек и колбочек к ганглиозным клеткам сетчатки возможна даже посредством нейронной сети с видоизмененной топологией и функциональными связями. Это позволяет утверждать о принципиальной возможности управления как секрецией мелатонина, так и циркадианной ритмикой организма при воздействии оптического излучения на частично сохранившиеся палочки и колбочки и при достаточно серьезных нарушениях топологии и функциональных связей элементов сетчатки.

В предположении возможности полного подавления работы всех видов нейронных элементов сетчатки с сохранением нормального функционирования лишь ганглиозных клеток необходимо иметь в виду, что гипоталамус, являющийся ведущим управляющим элементом нейроэндокринной системы организма, связан афферентными и эфферентными связями не только с визуальной системой, но и с иными сенсорными системами организма. Отсюда непосредственным образом следует возможность управления циркадианной активностью организма не только посредством ретино-гипоталамического тракта, но и с помощью иных каналов передачи информации о состоянии и вариациях характеристик внешней среды. Роль такого регулятора может выполнять, например, канал, доставляющий к гипоталамусу информацию о суточных вариациях температуры окружающей среды.

Использованные в вышеупомянутых [1–3,8] экспериментах мыши являются животными социальными. Поведение каждой особи, входящей в состав социально изолированной группы и подвергшейся в случае экстирпации или генетической модификации сетчатки состоянию, близкому к световой депривации, во многом определяется поведением других ее членов. Наличие коммуникативных и иных связей между членами социальной группы, особенно в случае

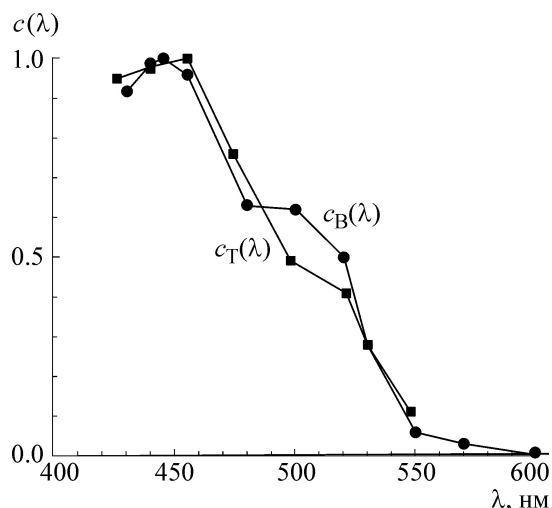


Рис. 1. Экспериментальные графики ФОСЦЭ:  $c_B(\lambda)$  – по данным работы [1],  $c_T(\lambda)$  – по данным работы [3].

полной и длительной изоляции такой группы от внешних воздействий, приводит к групповой регуляции и синхронизации циркадианной активности отдельных ее членов и всей группы в целом. В литературе описаны многочисленные примеры такой регуляции циркадианной активности и установления общего циркадианного ритма у представителей изолированной группы при отсутствии суточных изменений характеристик окружающей световой среды ([20,21] и многие другие).

Отсюда прямо следует возможность управления циркадианной ритмикой организма без участия каких-либо элементов визуальной системы, что является одним из возможных объяснений существования относительно стабильной циркадианной активности организма даже у слепых подопытных.

В работах [1–3,8,9–15] указывается, что преобразование оптического излучения в нейронную активность осуществляется содержащимся в клетках ip RGCs белком меланопсином.

Этому белку без каких-либо прямых экспериментальных подтверждений и лишь на основании положения максимумов функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  (рис. 1) приписана спектральная чувствительность в коротковолновом участке видимого диапазона оптического спектра с максимумом чувствительности в районе  $\lambda = 440\text{--}460$  нм.

Перечисленное выше вносит существенную неопределенность в возможную трактовку результатов экспериментальных исследований, вызывает необходимость чрезвычайно осторожной оценки и толкования их результатов, а также утверждения о ганглиозных клетках сет-

чатки как о возможных фотоприемниках в тракте управления циркадианной активностью организма. Более того, приведенные соображения не дают никаких оснований для утверждения об управлении упомянутыми процессами так называемыми клетками ip RGCs.

Существует еще несколько принципиальных обстоятельств, не учтенных в работах [1–3,8], но способных внести изменения в представления о возможной роли отдельных элементов сетчатки при приеме оптического излучения в тракте управления циркадианной активностью организма человека.

Управление циркадианной системой организма человека, а также ее синхронизация оптическим излучением возможны лишь при воздействии на сетчатку достаточно большой энергетической облученности (максимально до нескольких ватт на квадратный метр). При таких значениях энергетической облученности квантовые свойства оптического излучения оказываются нивелированными. Пространственно-временная некогерентность излучения природных образований, а также турбулентные свойства канала распространения оптического излучения приводят к дополнительному нивелированию и статистическому усреднению квантовых свойств оптического излучения [17,22,23]. Характеристики потоков излучения такого вида, в соответствии с законом больших чисел и центральной предельной теоремой теории вероятности, могут быть представлены в виде непрерывного нормального распределения плотности вероятности. Это создает предпосылки для описания подобных некогерентных потоков излучения на макроскопическом уровне с использованием энергетических величин, пропорциональных мощности потока оптического излучения, и обеспечивает возможность для представления такого рода потоков излучения скалярными континуальными функциями пространственных координат и времени [17,22,24,25]. Другими словами, эти функции являются континуальными аналоговыми сигнальными полями [22–26].

Клетки организма по принципу их функционирования могут быть разделены на два класса, отличающихся характером обрабатываемых сигналов и принципами их обработки.

К первому классу относятся старые в эволюционном смысле клетки, обладающие низким порогом возбуждения и возникшие на стадии появления живого. Эти клетки на начальных этапах эволюции и при современном уровне развития живого обеспечивают прием и преобразование внешних воздействий аналогового типа в аналоговые ответные реакции клеток.

В процессе функционирования клеток, осуществляющих аналоговую обработку сигналов, при монотонно изменяющемся уровне внешних воздействий имеет место монотонно изменяемая и обратимая деполяризация клеточных мембран [27–29].

Применительно к клеткам сетчатки, осуществляющим преобразование оптического излучения в нейронную активность, обратимые вариации степени деполяризации клеточных мембран происходят в ответ на вариации пространственно-временных и энергетических характеристик излучающих объектов – аналоговый тип реакции клетки на внешнее воздействие [26–29]. Этот тип ответа клетки реализуется в рецепторных клетках сетчатки – палочках, трех видах колбочек, а также в горизонтальных и биполярных клетках [29].

Функциональное назначение клеток второго класса, возникших на более поздних этапах эволюции и осуществляющих значительно более сложную обработку и преобразование входных воздействий, состоит в осуществлении приема, обработки и генерации выходных сигналов бинарного вида – пачек импульсных сигналов [21]. Преобразование в сетчатке аналоговых сигналов в бинарные происходит в группах клеток в составе биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток сетчатки. Эти группы клеток являются своего рода аналого-цифровыми преобразователями [29]. Входными элементами в них являются биполярные клетки с аналоговым, а выходными – ганглиозные клетки с бинарным типом обработки сигналов [21,27]. В клетках с бинарной обработкой сигналов ответом на входное воздействие в виде пачек импульсов является многократная скачкообразная деполяризация клеточных мембран и генерация пачек импульсных сигналов с постоянной амплитудой и переменной скважностью [21,27,29]. К этому классу клеток относятся, в частности, амакриновые и, что особенно важно, ганглиозные клетки сетчатки [29].

Как и в технических системах передачи информации [23], преобразование нейронных сигналов из аналоговых в бинарные повышает помехоустойчивость и помехозащищенность обработки сигналов при различного рода вариациях внешних и внутренних воздействий аналогового типа и в тракте управления циркадианной активностью организма человека.

Способность к приему оптического излучения, в том числе клеточными структурами, реализуется лишь в результате выполнения следующих обязательных условий.

Очевидным условием является наличие в цитоплазме клетки белка, чувствительного к

оптическому излучению [27,29]. При воздействии оптического излучения различного спектрального состава белки подвергаются обратной денатурации на уровне вторичной и/или третичной их структуры, представляющей собой аналоговый вид преобразования. Это условие выполняется для любых белков, находящихся в цитоплазме любых клеток, при воздействии оптического излучения в спектральном диапазоне, соответствующем спектральному диапазону чувствительности конкретных белков, в том числе для родопсина, иодопсина [17,18,21,27,29] и, разумеется, для меланопсина, содержащегося в ганглиозных клетках [8].

Вторым условием является инерционность реакции клетки по отношению к входному воздействию. Другими словами, работа клетки должна иметь интегрирующий характер. Последнее обеспечивает дополнительное нивелирование квантовых свойств потока излучения и аналоговый характер взаимодействия клетки с оптическим излучением [22–24]. Это условие выполняется белками в клетках, осуществляющих и аналоговую, и бинарную обработку сигналов (в том числе и белками, содержащимися в ганглиозных клетках).

Последним из обязательных условий является способность клеток с чувствительным к оптическому излучению белком обеспечивать аналоговый тип реакции на вариации аналоговых пространственно-временных и энергетических характеристик внешних воздействий, в виде соответствующей монотонно изменяющейся и обратимой деполяризации клеточных мембран [27–29]. Такой ответ могут давать лишь клетки, выполняющие аналоговые преобразования сигналов и сохранившие в процессе филогенеза простейшие аналоговые способы приема и обработки входных воздействий, – палочки, колбочки, горизонтальные и биполярные клетки [21,29].

Отсюда естественным образом следует, что основной вывод «Меланопсин является молекулой, преобразующей световые сигналы в клетках ip RGCs», сформулированный в работах [1–3,8], справедлив лишь с точки зрения выполнения двух первых условий, т. е. наличия в клетках чувствительного к оптическому излучению белка и интегрирующего характера работы клеток.

Невозможность обеспечения приема и обработки монотонно изменяющегося аналогового оптического излучения ганглиозными клетками сетчатки, работающими по триггерному принципу и осуществляющими обработку и генерацию лишь бинарных сигналов, даже при наличии в их цитоплазме чувствительных к

оптическому излучению белков, не дает оснований для утверждения о возможности выполнения ганглиозными клетками функции приемников оптического излучения.

Следует еще раз отметить, что несмотря на утверждения о чувствительности меланопсина в коротковолновой части видимого диапазона оптического спектра с максимумом в области  $\lambda = 440\text{--}460$  нм [1–3,8] до настоящего времени в литературе отсутствуют какие-либо указания на работы, прямо подтверждающие чувствительность меланопсина в коротковолновой части видимой области оптического спектра.

Отсутствие таких данных не позволяет идентифицировать меланопсин в качестве чувствительного агента ip RGCs, как это сделано в работах [1–3,8].

При чрезвычайно маловероятном фатальном поражении всего рецепторного слоя сетчатки функцию фотоприемников формально могли бы принять на себя другие клетки, но только те из них, которые, как упоминалось, выполняют аналоговую обработку сигналов – биполярные и горизонтальные клетки [21,27–29]. Однако за столетия изучения сетчатки не было получено ни одного свидетельства выполнения этими клетками функции фотоприемников. Отсутствие такого рода данных может быть связано либо с чрезвычайно низкой чувствительностью белков биполярных и горизонтальных клеток в видимой части оптического спектра, либо с чувствительностью этих белков вне видимой части спектра.

Из приведенной аргументации следует очевидный вывод о том, что ганглиозные клетки сетчатки принципиально не способны выполнять функцию фотоприемников. Эти клетки реализуют лишь известную и хорошо изученную функцию ассоциативных передаточных звеньев, осуществляющих, как и в тракте зрительного восприятия, обработку преобразованных в бинарную форму входных воздействий и в этом смысле являющихся промежуточными элементами тракта управления и регуляции суточной секреторной деятельностью эпифиза, а также управления циркадианной активности организма.

Приведенные соображения, а также анализ и дополнительная математическая обработка экспериментальных данных, приведенных в работах [1–3,8], позволяют дать иную, более естественную трактовку этих данных, полностью соответствующую современным представлениям о работе нейронных элементов сетчатки и отрицающую существование каких-либо ранее неизвестных видов фотоприемников и, в частности, клеток ip RGCs.

Важно отметить, что предлагаемая в этой работе трактовка прямо следует из результатов экспериментальных исследований [1–3,8] и ни в коей мере им не противоречит.

Очевидно, что тракт управления циркадианной активностью организма и хорошо изученный тракт зрительного восприятия работают на основе общих принципов, сформированных в филогенезе, используют одинаковые принципы обработки сигналов и однотипные нейронные элементы.

В качестве фотоприемников тракта управления циркадианной активностью рассмотрена некоторая совокупность палочек и колбочек, расположенных в периферической зоне сетчатки и конвергирующих на небольшое число специализированных ганглиозных клеток с рецептивными полями больших размеров.

Идентичность принципов обработки оптического излучения в трактах управления циркадианной активностью, с одной стороны, и зрительного восприятия, с другой, позволяет представить ФОСЦЭ, как и функции относительной спектральной световой эффективности для дневного  $V(\lambda)$  и ночного  $V'(\lambda)$  зрения, в виде нормированной линейной комбинации функций относительной спектральной чувствительности нескольких видов фотоприемников [17–19,30]:

$$c(\lambda) = \frac{\sum_i \alpha_i \varphi_i(\lambda)}{\left[ \sum_i \alpha_i \varphi_i(\lambda) \right]_{\max}}, \quad (1)$$

где  $\varphi_i(\lambda)$  – функция относительной спектральной чувствительности  $i$ -го вида фотоприемников,  $\alpha_i$  – весовой коэффициент, характеризующий степень участия  $i$ -го вида фотоприемников в формировании ФОСЦЭ.

Функции относительной спектральной чувствительности  $\varphi_i(\lambda)$  известных видов фотоприемников сетчатки описываются функциями Гаусса, симметричными относительно математических ожиданий и монотонными в коротковолновой и длинноволновой частях [30]:

$$\varphi_i(\lambda) \approx k_i \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{(\lambda - \lambda_{i\max})^2}{2\sigma_i^2} \right], \quad (2)$$

где  $k_i$  – нормирующий множитель,  $\lambda_{i\max}$  и  $\sigma_i$  – математическое ожидание и среднеквадратичное отклонение  $\lambda_i$  от  $\lambda_{i\max}$  для  $i$ -го вида фотоприемников соответственно.

Анализ графиков функции  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  [1–3,8], представленных на рис. 1, показывает чрезвычайно важную особенность их формы, заключающуюся в очевидной немонотонности их длинноволновых частей. Указанная немонотонность и явное подобие длинноволновых частей этих функций позволяет утверждать, что отмеченные особенности функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  обусловлены не какими-либо методическими или иными ошибками при проведении экспериментов, а являются фундаментальным свойством ФОСЦЭ.

Формальный анализ характера немонотонности длинноволновых частей графиков функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  позволяет предположить участие в их формировании двух различных видов фотоприемников с максимумами спектральной чувствительности, лежащими в диапазонах длин волн  $440 \leq \lambda_{1\max} \leq 450$  нм и  $500 \leq \lambda_{2\max} \leq 520$  нм.

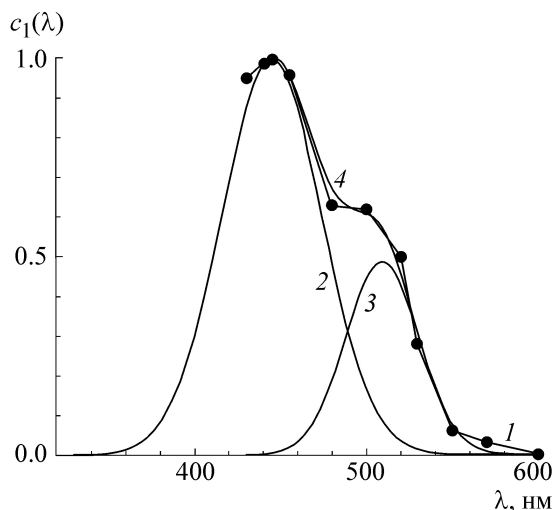
Соотношение (1) для двух видов фотоприемников со спектральной чувствительностью, описываемой соотношением (2), представляется в следующем виде:

$$c(\lambda) \approx \alpha_1 \frac{k_1}{\sigma_1 \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{(\lambda - \lambda_{1\max})^2}{2\sigma_1^2} \right] + \alpha_2 \frac{k_2}{\sigma_2 \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{(\lambda - \lambda_{2\max})^2}{2\sigma_2^2} \right]. \quad (3)$$

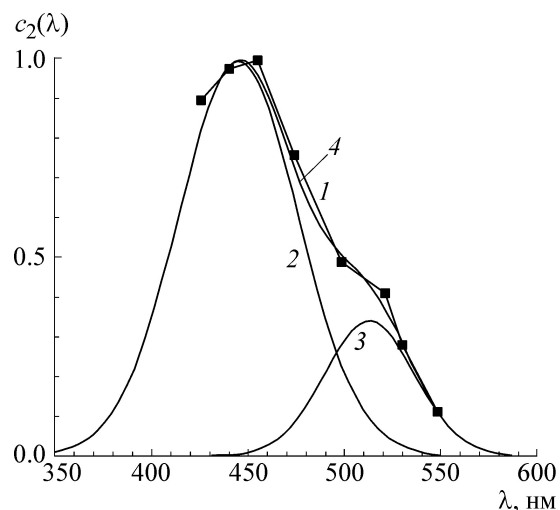
Наличие двух слагаемых в соотношении (3) свидетельствует также о существовании в ретино-гипоталамическом тракте двух каналов управления циркадианной активностью организма. Фотоприемники этих каналов обеспечивают прием оптического излучения в «коротковолновом» (первое слагаемое в соотношении (3)) и «длинноволновом» (второе слагаемое в соотношении (3)) спектральных диапазонах.

Определение спектральных характеристик фотоприемников, формирующих функцию  $c(\lambda)$ , проводилось с использованием экспериментальных данных, приведенных в работах [1–3,8], для функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  по отдельности. Обработку этих данных проводили с использованием программы Graphical Analysis 3.1.

В связи с отсутствием сведений о характере коротковолновых частей графиков функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  и с учетом гауссового характера спектральной чувствительности фотоприемников сетчатки (3) [30] эти участки функций были экстраполированы с использованием гауссового ядра программы Graphical Analysis 3.1 в автоматическом режиме по предварительно определенным ею данным о длинноволновых частях



**Рис. 2.** Аппроксимация функции  $c_B(\lambda)$ : 1 – график экспериментальной функции  $c_B(\lambda)$ ; 2 и 3 – графики функций в «коротковолновых» и «длинноволновых» слагаемых в соотношении (3); 4 – график функции  $c_1(\lambda)$ , аппроксимирующей функцию  $c_B(\lambda)$ .



**Рис. 3.** Аппроксимация функции  $c_T(\lambda)$ : 1 – график экспериментальной функции  $c_T(\lambda)$ , 2 и 3 – графики функций в «коротковолновых» и «длинноволновых» слагаемых в соотношении (3), 4 – график функции  $c_2(\lambda)$ , аппроксимирующей функцию  $c_T(\lambda)$ .

этих функций. Соответствие аппроксимирующих функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  экспериментальным функциям  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  оценивали по критерию минимума среднеквадратичной ошибки аппроксимации.

Параметры  $\alpha_1 k_1$ ,  $\sigma_1$ ,  $\lambda_{1\max}$ ,  $\alpha_2 k_2$ ,  $\sigma_2$ ,  $\lambda_{2\max}$  аппроксимирующих функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  по соотношению (3) для экспериментально полученных функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  соответственно приведены в таблице.

Приведенные в таблице данные обеспечивают среднеквадратичную ошибку аппроксимации функции  $c_B(\lambda)$ , не превышающую значения 0,038, а функции  $c_T(\lambda)$  – 0,068.

Графики экспериментальной функции  $c_B(\lambda)$ , аппроксимирующей ее функции  $c_1(\lambda)$  и функций, представляющих ее «коротковолновую» и «длинноволновую» составляющие, представлены на рис. 2. Аналогичные графики для экспериментальной функции  $c_T(\lambda)$  приведены на рис. 3.

Как видно из рис. 2 и 3, представление функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  в виде аппроксимирующих

функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  по соотношению (3) с параметрами, приведенными в таблице, обеспечивает практически полное совпадение графиков функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_B(\lambda)$ , а также  $c_2(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$ .

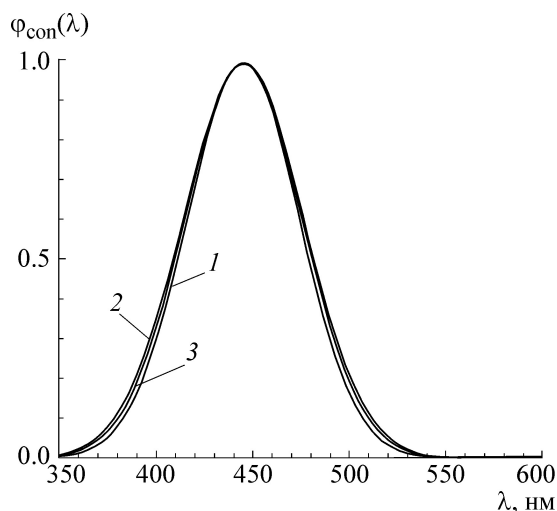
Идентификацию видов фотоприемников, соответствующих функциям  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , проводили с использованием данных, приведенных в таблице, путем сопоставления функций спектральной чувствительности, описываемых «коротковолновым» и «длинноволновым» слагаемыми функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  в выражении (3), с функциями спектральной чувствительности известных фотоприемников сетчатки.

Значение параметров  $\lambda_{1\max} = \lambda_{2\max} = 445$  нм позволяет предположить участие в формировании «коротковолновых» слагаемых в функциях  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  синевоспринимающих колбочек, имеющих максимум спектральной чувствительности на длине волны, равной  $\lambda_{\max} = 445$  нм.

Нормированная к единице функция спектральной чувствительности  $\varphi_{\text{кон}}(\lambda)$  синевоспринимающих колбочек имеет вид [30]:

Параметры функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , аппроксимирующих экспериментальные функции  $c_B(\lambda)$ ,  $c_T(\lambda)$

ФОСЦЭ	Коротковолновое слагаемое в соотношении (3)			Длинноволновое слагаемое в соотношении (3)		
	$\alpha_1 k_1$ , нм	$\sigma_1$ , нм	$\lambda_{1\max}$ , нм	$\alpha_2 k_2$ , нм	$\sigma_2$ , нм	$\lambda_{2\max}$ , нм
$c_1(\lambda)$	72,56	28,99	445	25,89	21,21	509
$c_2(\lambda)$	77,88	31,11	445	19,87	23,33	513



**Рис. 4.** 1, 2 – Нормированные функции в «коротковолновых» слагаемых соотношения (3) с использованием данных из работ [1,3] соответственно; 3 – график функции  $\Phi_{\text{con}}(\lambda)$  по соотношению (4).

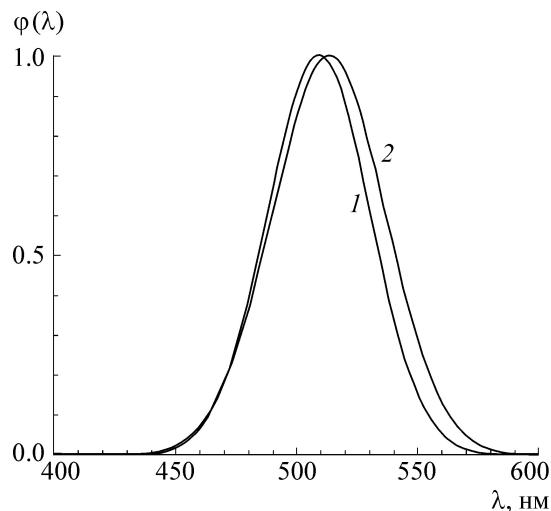
$$\Phi_{\text{con}}(\lambda) = 76,18 \frac{1}{30,40\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\lambda - 445)^2}{2 \cdot 30,40^2}\right], \quad (4)$$

где коэффициент  $k_{\text{con}} = 76,18$  – нормировочный множитель,  $\sigma_{\text{con}} = 30,40$  – среднеквадратичное отклонение.

Нормированные к единице «коротковолновые» слагаемые функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , а также график нормированной функции  $\Phi_{\text{con}}(\lambda)$  для синевоспринимающих колбочек приведены на рис. 4.

Сравнение нормированных «коротковолновых» слагаемых в  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  с нормированной функцией спектральной чувствительности  $\Phi_{\text{con}}(\lambda)$  синевоспринимающих колбочек показывает их полное совпадение, что является очевидным свидетельством формирования «коротковолновых» составляющих функций  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  некоторой частью синевоспринимающих колбочек сетчатки.

«Длинноволновые» слагаемые функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  в соотношении (3) описывают спектральную чувствительность существующих или каких-либо ранее неизвестных фотоприемников сетчатки. Для удобства сопоставления «длинноволновые» слагаемые функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  были также подвергнуты нормированию. Нормировочные множители, приводящие максимальные значения «длинноволновых» слагаемых в  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  к единице, равны соответственно  $k_1 = 53,15$  и  $k_2 = 58,46$ . Параметры  $\sigma_1$ ,  $\lambda_{1\text{max}}$  и  $\sigma_2$ ,  $\lambda_{2\text{max}}$  приведены в таблице. Гра-



**Рис. 5.** 1, 2 – Нормированные функции в «длинноволновых» слагаемых соотношения (3) с использованием данных из работ [1] и [3] соответственно.

фики преобразованных таким образом функций представлены на рис. 5.

Из рис. 5 следует не только очевидное сходство формы «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , но и чрезвычайно большая близость их численных значений. При этом длина волны, соответствующая максимальным значениям «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  ( $\lambda_{2\text{max}} = 509$  нм) и  $c_2(\lambda)$  ( $\lambda_{2\text{max}} = 513$  нм), не совпадает с длиной волны, соответствующей максимуму какой-либо из функций спектральной чувствительности колбочек сетчатки [17–19]. На этом основании нами, как и в работах [1–3,8], сделан вывод о том, что «длинноволновые» слагаемые функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  не имеют отношения ни к одному из трех видов колбочек.

Тем не менее то обстоятельство, что функции  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  получены в результате независимых исследований, а также близость параметров «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  свидетельствуют о принадлежности носителей этих функций к одному виду реально существующих в сетчатке фотоприемников.

Длины волн, соответствующие максимальным значениям чувствительности  $\lambda_{2\text{max}} = 509$  нм и  $\lambda_{2\text{max}} = 513$  нм «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , их область определения, находящаяся в спектральном диапазоне от 400 до 600 нм, и характер графиков функций, приведенных на рис. 5, практически соответствуют аналогичным характеристикам функции относительной спектральной световой эффективности для ночного зрения  $V^1(\lambda)$ , имею-

шей максимальное значение на длине волны  $\lambda_{\max} = 505$  нм [17–19]. Как известно, функция  $V^1(\lambda)$  тождественна функции относительной спектральной чувствительности  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$  палочкового аппарата зрительной системы, т.е.  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda)$ .

Небольшие различия в значениях  $\lambda_{2\max}$  «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , а также их отличие от  $\lambda = 505$  нм функции  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda)$  могут быть обусловлены различными условиями проведения экспериментальных исследований, особенностями использованных экспериментальных методик, отличиями в способах обработки полученных данных, а также возможными неточностями экспериментов.

Аппроксимация функции  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda)$  с использованием гауссового ядра программы Graphical Analysis 3.1 дала следующий результат:

$$\varphi_{\text{rod}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda) = 93,92 \frac{1}{37,48\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\lambda - 505)^2}{2 \cdot 37,48^2}\right], \quad (5)$$

где коэффициент  $k_{\text{rod}} = 93,92$  – нормировочный множитель,  $\sigma_{\text{rod}} = 37,48$  – среднеквадратичное отклонение.

Среднеквадратичная ошибка, характеризующая точность представления функции  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda)$  соотношением (5), не превышает значения 0,031.

На рис. 6 приведены нормированные к единице графики «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  и график нормированной спектральной чувствительности палочек  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$  по соотношению (5).

Сопоставление графиков, изображенных на рис. 6, показывает практическое совпадение длин волн, соответствующих максимальным значениям рассматриваемых функций. Несмотря на отличия в значениях среднеквадратичных отклонений  $\sigma_2$  для «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  от значения  $\sigma_{\text{rod}}$  в функции  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$ , отсутствие в сетчатке фотоприемников, обладающих столь близкими к длине волны  $\lambda = 505$  нм значениями  $\lambda_{\max}$ , позволяет отнести неидентифицированные фотоприемники к некоторой разновидности палочек, с меньшими, чем у  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$ , значениями среднеквадратичных отклонений  $\sigma$ . Существование палочек, работающих в условиях больших значений энергетической облученности сетчатки, соответствующих дневным условиям, бы-

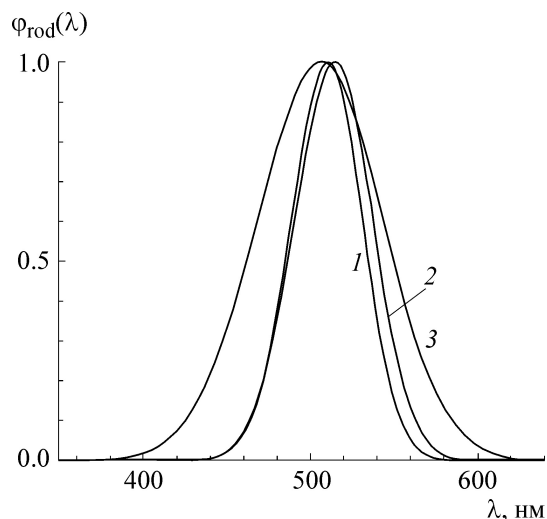


Рис. 6. 1, 2 – Нормированные функции «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  соответственно; 3 – нормированная функция спектральной чувствительности палочек  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$ .

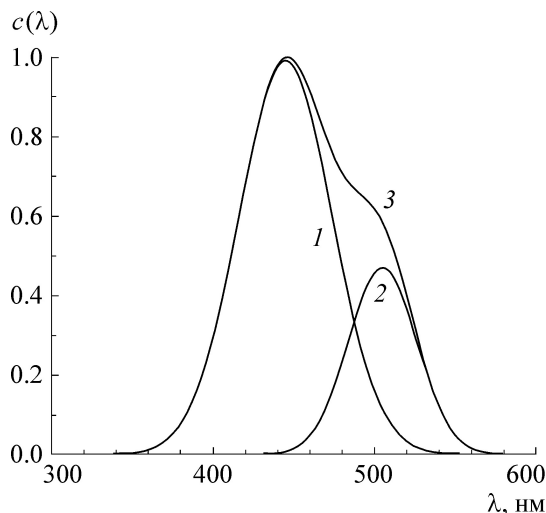
ло установлено при экспериментальных исследованиях [31–33].

Некоторые различия в параметрах «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$  и функции  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$  могут быть обусловлены меньшим числом палочек, участвующих в формировании «длинноволновых» слагаемых функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , и меньшим разбросом их чувствительности по длинам волн от значения  $\lambda_{\max} = 505$  нм по сравнению с  $\varphi_{\text{rod}}(\lambda)$ .

Выявленная на основе математической обработки приведенных в работах [1–3, 8] экспериментальных данных совокупность палочек сетчатки с малым значением среднеквадратичного отклонения участвует исключительно в формировании ФОСЦЭ тракта управления циркадианной активностью и не имеет отношения к деятельности тракта, обеспечивающего зрительное восприятие.

Отсутствие до недавнего времени сведений о разновидности палочек, участвующих в формировании ФОСЦЭ, может быть объяснено появлением первых данных о спектральных характеристиках тракта управления циркадианной активностью лишь благодаря сравнительно недавним экспериментальным работам Г. Брейнарда [1] и К. Тапана [3]. Кроме того, характеристики ФОСЦЭ принципиально не могли быть получены в ходе исследований тракта зрительного восприятия, поскольку существующие методики экспериментальных исследований в этой области не позволяют выявить характеристики весьма специфического и никак





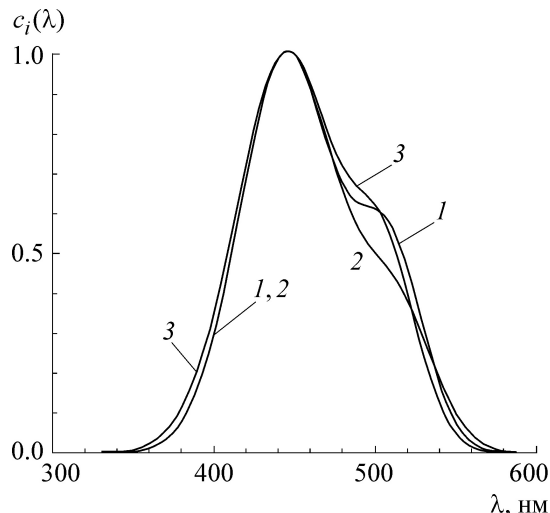
**Рис. 7.** ФОСЦЭ, сформированная при участии синевоспринимающих колбочек и палочек: 1, 2 – графики функций в «коротковолновых» и «длинноволновых» слагаемых в соотношении (7) соответственно; 3 – график функции  $c(\lambda)$ .

не проявляющего себя при зрительном восприятии тракта управления циркадианной активностью организма.

Очевидно, что функция  $c_1(\lambda)$ , аппроксимирующая данные из работы [1], имеет меньшие отличия значения длины волны  $\lambda_{2\max} = 509$  нм от  $\lambda_{\max} = 505$  нм, соответствующей максимальному значению функции  $\varphi_{\text{род}}(\lambda) \equiv V^1(\lambda)$  (5) в «длинноволновом» слагаемом, характеризуется меньшими значениями среднеквадратичных ошибок аппроксимации и в этом смысле в значительно большей степени отвечает современному представлению о спектральных характеристиках фотоприемников сетчатки, нежели функция  $c_2(\lambda)$ .

Тем не менее изложенное позволяет заключить, что при существующем состоянии исследований ФОСЦЭ и имеющихся в этой области результатах ФОСЦЭ целесообразно представлять в виде суперпозиции «коротковолнового» слагаемого функции  $c_1(\lambda)$  или функции  $c_2(\lambda)$  и «длинноволнового» слагаемого функции  $c_1(\lambda)$  с сохранением значения ее среднеквадратичного отклонения  $\sigma_2 = 21,11$  нм (см. таблицу). При этом значение  $\lambda_{2\max} = 509$  нм должно быть заменено на значение 505 нм, соответствующее максимальной чувствительности общей совокупности палочек сетчатки.

После такой замены соотношение (3) для ФОСЦЭ представляется в виде:



**Рис. 8.** 1, 2 – Функции  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , аппроксимирующие экспериментальные данные из работ [1] и [3] соответственно; 3 – сформированная при участии палочек и синевоспринимающих колбочек функция  $c(\lambda)$ .

$$c(\lambda) \approx 72,56 \frac{1}{28,99\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\lambda - 445)^2}{2 \cdot 28,99^2}\right] + 25,89 \frac{1}{21,21\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\lambda - 505)^2}{2 \cdot 21,21^2}\right]. \quad (6)$$

где  $\alpha_1 k_1 = 72,56$ ,  $\sigma_1 = 28,99$  нм,  $\lambda_{1\max} = 445$  нм,  $\alpha_2 k_2 = 25,89$ ,  $\sigma_2 = 21,21$ ,  $\lambda_{2\max} = 505$  нм, или в форме, более удобной для практического использования:

$$c(\lambda) \approx 0,99 \exp\left[-\frac{(\lambda - 445)^2}{1680,84}\right] + 0,47 \exp\left[-\frac{(\lambda - 505)^2}{899,73}\right], \quad (7)$$

где коэффициенты 0,99 и 0,47 характеризуют степень участия «коротковолновых» и «длинноволновых» каналов ретино-гипоталамического тракта в управлении циркадианной активностью организма.

На рис. 7 приведены графики «коротковолновых» и «длинноволновых» слагаемых, а также их сумма  $c(\lambda)$  – ФОСЦЭ по соотношению (7), сформированная при участии давно известных синевоспринимающих колбочек и палочек сетчатки.

Из соотношения (7) и рис. 7 следует очевидный вывод об определяющем влиянии на управление циркадианной активностью организма «коротковолнового» канала ретино-гипоталамического тракта, формируемого синевоспринимающими колбочками сетчатки.

На рис. 8 для сравнения приведены графики  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , аппроксимирующие экспериментальные данные из работ [1,3], и график  $c(\lambda)$ , построенный по соотношению (7).

Как видно из рис. 8, «длинноволновая» часть графика функции  $c(\lambda)$  по своей форме подобна функции  $c_2(\lambda)$ , однако она несколько отличается от «длинноволновой» части функции  $c_1(\lambda)$ . Отличия графиков функций  $c_1(\lambda)$  и  $c_2(\lambda)$ , с одной стороны, и  $c(\lambda)$ , с другой, определяются, как показывают расчеты, преимущественно различной долей участия палочек в их формировании, приводящим к различиям в коэффициентах при «длинноволновых» слагаемых в соотношении (7). Значительно меньшее влияние оказывают различные, но весьма малые отличия в значениях длин волн  $\lambda_{2\max}$ , соответствующих максимумам этих функций, а также незначительные различия в значениях среднеквадратичных отклонений  $\sigma_2$ .

Упомянутые отличия функций  $c_1(\lambda)$ ,  $c_2(\lambda)$  и  $c(\lambda)$ , а также малое число экспериментальных работ по определению характера ФОСЦЭ свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных экспериментальных исследований параметров функции  $c_B(\lambda)$  и  $c_T(\lambda)$  с уменьшенным шагом дискретизации по оси абсцисс. Указанное позволит провести уточнение значений коэффициентов и среднеквадратичных отклонений в «длинноволновых» слагаемых по соотношению (6) или степени участия синевоспринимающих колбочек и палочек в формировании ФОСЦЭ по соотношению (7).

Тем не менее анализ литературных данных показал, что соотношение (7) является в настоящее время единственным аналитическим выражением, позволяющим проводить математическое моделирование биологических процессов с участием ФОСЦЭ и, в частности, моделирование процессов управления суточной секреторной деятельностью эпифиза, циркадианной ритмикой организма человека и др.

Таким образом, приведенные соображения, использованная аргументация и результаты, полученные на основе математической обработки независимых экспериментальных исследований [1–3,8], являются вполне оправданным и естественным свидетельством формирования ФОСЦЭ в результате совместной работы палочкового и колбочкового (синевоспринимающего) аппаратов сетчатки. Именно эти элементы сетчатки выполняют функцию приемников оптического излучения в нейронном тракте управления нейроэндокринной системой организма, обеспечивая в конечном счете управле-

ние его циркадианной активностью. Совместная работа двух видов фотоприемников, описываемая двумя слагаемыми в соотношении (3), наличие в ретино-гипоталамическом тракте «коротковолновых» и «длинноволновых» перекрывающихся спектральных каналов управления циркадианной активностью свидетельствует о значительно более сложных процессах управления секрецией мелатонина и циркадианной активностью организма человека оптическим излучением, нежели это представлено в литературных источниках.

Что касается так называемых светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки ip RGCs, то они, как следует из вышеизложенного, не способны к приему оптического излучения и не имеют отношения к формированию ФОСЦЭ. Клетки ip RGCs, как и все ганглиозные клетки сетчатки, являются ее «выходными» нейронами и одновременно промежуточными элементами специализированного тракта управления циркадианной активностью. Эти клетки выполняют лишь хорошо известную функцию суммирования и последующей передачи бинарных сигналов в супрахиазмные ядра гипоталамуса и далее в нейронные структуры, связанные с эпифизом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. C. Brainard and G. L. Glickman, *CIE* **152**, 1 (2003).
2. Г. К. Брейнард и Г. Л. Гликман, *Светотехника*, № 1 (2004).
3. K. Thapan, J. Arendt, and D. J. Skene, *J. Physiol.* **535**, 261 (2001).
4. R. G. Foster, I. Provencio, D. Hudson, et al., *J. Comp. Physiol. A* **169**, 39 (1991).
5. M. S. Freedman, R. J. Lucas, B. Soni, et al., *Science* **284**, 502 (1999).
6. C. A. Czeisler, T. L. Shanahan, E. B. Klerman, et al., *N. Engl. J. Med.* **332**, 6 (1995).
7. E. B. Klerman, T. L. Shanahan, D. J. Brotman, et al., *J. Biol. Rhythms* **17**, 548 (2002).
8. G. C. Brainard and I. Provencio, in *Proc. 2<sup>nd</sup> CIE Expert Symposium on Lighting and Health (CIE 031)* (Vienna, 2006), pp. 6–21.
9. I. Provencio, G. Jiang, W. J. De Grip, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 340 (1998).
10. I. Provencio, I. R. Rodriguez, G. Jiang, et al., *J. Neurosci.* **20**, 600 (2000).
11. J. J. Gooley, J. Lu, T. C. Chou, et al., *Nature Neurosci.* **4**, 1165 (2001).
12. D. M. Berson, F. A. Dunn, and M. Takao, *Science* **295**, 1070 (2002).
13. S. Hattar, H.-W. Liao, M. Takao, et al., *Science* **295**, 1065 (2002).

14. L. P. Morin, J. H. Blanchard, and I. Provencio, J. Comp. Neurol. **465**, 401 (2003).
15. P. J. Sollars, C. A. Smeraski, J. D. Kaufman, et al., Vis. Neurosci. **20**, 601 (2003).
16. G. C. Brainard, J. P. Hanifin, J. M. Greeson, et al., J. Neurosci. **21**, 6405 (2001).
17. В. В. Мешков и А. Б. Матвеев, *Основы светотехники: Учебное пособие для вузов. Ч. 2. Физиологическая оптика и колориметрия. 2-е изд., перераб. и доп.* (Энергоатомиздат, М., 1989).
18. С. В. Кравков, *Глаз и его работа* (Изд-во АН СССР, М.–Л., 1950).
19. В. Адриан, *Светотехника*, № 1 (2009).
20. P. Berge, Y. Pomeau, and C. Vidal, *L'ordre dans le chaos* (Hermann, Editeurs des sciences et des arts, 1988).
21. Ф. Блум, А. Лейзерсон и Л. Хофстедтер, *Мозг, разум, поведение* (Мир, М., 1988).
22. Э. Г. Пестов и Г. М. Лапшин, *Квантовая электроника* (Воениздат, М., 1972).
23. Р. М. Гальярди и Ш. Карп, *Оптическая связь*, под ред. А. Г. Шереметьева (Связь, М., 1978).
24. *Квантовая оптика и радиофизика. Лекции в летней школе теоретической физики, Лезуш, Франция*, под ред. О. В. Богданкевича и О. Н. Крохина (Мир, М., 1966).
25. В. М. Файн и Я. И. Ханин, *Квантовая радиофизика* (Советское радио, М., 1965).
26. Б. Р. Левин и В. Шварц, *Вероятностные модели и методы в системах связи и управления* (Статистическая теория связи. Вып. 24) (Радио и связь, М., 1985).
27. В. Д. Глезер, *Зрение и мышление* (Наука, Л., 1985).
28. Ф. Б. Коган, Н. П. Наумов, В. Г. Режабек и О. Г. Чораян, *Биологическая кибернетика. Учебное пособие для университетов* (Высш. шк., М., 1972).
29. Ю. А. Трифонов, в кн. *Сенсорные системы: Зрение* (1982).
30. А. В. Леонидов, *Светотехника*, № 5, 49 (2010).
31. I. Abramov and J. Gordon, J. Optic. Soc. of America **67** (2), 202 (1977).
32. V. Stabell and U. Stabell, J. Optic. Soc. of America **70** (6), 706 (1980).
33. V. Stabell and U. Stabell J. Optic. Soc. of America **71**, 841 (1981).

## On Optical Receivers in Pathway Implicated in Control of Human Circadian Rhythm

A.V. Leonidov

Biological and mathematical reasoning of control of human circadian rhythm through optical radiation with participation of the well-known photoreceptors of retina – rods and blue sensing cones is given. It is shown that so-called light-sensitive retinal ganglion cells are not able to perform the function of receivers of optical radiation. It is found that a retinohypothalamic pathway includes two spectral channels that perform control of the circadian rhythm. An analytical expression for the function of relative spectral circadian efficiency is obtained for calculations and mathematical modeling of human circadian rhythm.

*Key words: retina, cones, rods, spectral sensitivity, ganglion-cells, approximation, identification of photodetectors, function of relative spectral circadian efficiency*