



СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЛОРОФИЛЛА (обзор литературы)

Ф.С. ДАТИЕВА*, К.А. ХАДАРЦЕВА**, А.А. ХАДАРЦЕВ***

*Владикавказский научный центр РАН, Институт биомедицинских исследований,
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, РСО-А, 363110, Россия

**Тульская региональная общественная организация «Академия медико-биологических и технических
наук», ул. Оружейная, д. 23/36, Г. Тула, 300028, Россия

***ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
Пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В обзоре литературы по медицинскому применению *хлорофилла* дана историческая справка по результатам исследований этого растительного пигмента с 1800 года. Приведены итоги многочисленных исследований терапевтического эффекта *хлорофилла*. Показаны основные направления исследований его биологических эффектов – как средства лечения и как компонента *фотодинамической терапии*. Показана структура *хлорофилла*, характеризующаяся наличием кольцевой структуры тетрапиррольного *порфирина* и этерифицированного *фитола*. Определена возможность замещения центрального атома *Mg* на водород с переходом в *феофитин*, на кобальт, медь, железо и цинк – с образованием *металлопорфиринов*. Активно создаются функциональные хлорофиллсодержащие *биоактивные продукты* – концентраты, которые содержат не менее 300 мг% (3%) производных *хлорофилла*. Изучаются продукты биологической деградации *хлорофилла а* в высших растениях – *филлобилины*, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными, онкопротекторными свойствами. Появился ряд работ, которые изучают «*биофотонные*» взаимодействия при передаче в нейронных цепях в организме млекопитающих, в особенности ряда *нейтротрансмиттеров*. Определен механизм, полностью отличающийся от электрической передачи по нервным волокнам и химической передачи через химические синапсы – и может включать механизм «*фотонного квантового мозга*». Это открывает новые перспективы изучения биомолекул в организме человека.

Ключевые слова: хлорофилл, производные хлорофилла

THE STRUCTURAL FOUNDATIONS OF THE CLINICAL EFFICACY OF CHLOROPHYLL (literature review)

F.S. DATIEVA*, K.A. KHADARTSEVA**, A.A. KHADARTSEV***

*Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Institute of Biomedical Research,
Williams St., 1, Mikhailovskoye village, RSO-A, 363110, Russia

**Tula Regional Public Organization "Academy of Biomedical and Technical Sciences",
23/36 Oruzheynaya St., Tula, 300028, Russia

***Tula State University, Medical Institute, 92 Lenin Ave., Tula, 300012, Russia

Abstract. A review of the literature on the medical use of chlorophyll provides historical information on the results of research on this plant pigment since 1800. The results of numerous studies of the therapeutic effect of chlorophyll are presented. The main directions of research on its biological effects are shown – as a means of treatment and as a component of photodynamic therapy. The structure of chlorophyll is shown, characterized by the presence of a ring structure of tetrapyrrole porphyrin and esterified phytol. The possibility of replacing the central Mg atom with hydrogen with the transition to pheophytine, and with cobalt, copper, iron, and zinc with the formation of metalloporphyrins has been determined. Functional chlorophyll-containing bioactive products are actively being created, concentrates that contain at least 300 mg% (3%) of chlorophyll derivatives. The products of biological degradation of chlorophyll a in higher plants, phyllobilins, with antioxidant, anti-inflammatory, and oncoprotective properties, are being studied. A number of papers have appeared that study "biophotonic" interactions during transmission in neural circuits in the mammalian body, especially a number of neurotransmitters. A mechanism has been identified that is completely different from electrical transmission through nerve fibers and chemical transmission through chemical synapses, and may include the mechanism of a "photonic quantum brain." This opens up new perspectives for studying biomolecules in the human body.

Key words: chlorophyll, chlorophyll derivatives

В медицинской практике применение хлорофиллсодержащих веществ датируется 1800 г., когда впервые был выделен зеленый растительный пигмент *хлорофилл* (ХФ) – (*chloros* – зелёный, *phyllon* – лист) и описаны его терапевтические эффекты [3, 14]. Была изучена гомология с гемом, и предложен метод коррекции анемии с его участием. Долгие годы препараты ХФ использовали локально (при гингивитах) и *per os* с различными целями, в первую очередь как противовоспалительное средство [25]. Было доказано, что ХФ имеет единую структуру у всех видов растений и состоит из двух производных – ХФ *a* и *b*. Исследование структуры ХФ было удостоено Нобелевской премии. В конце прошлого века появились работы по изучению химиопрофилактической активности ХФ в отношении опухолей, а его синтетические производные стали применяться в *фотодинамической терапии* (ФДТ) [21]. В начале XXI века Марио Феруцци и Джеймс Блэйкли опубликовали, а в 2020 году обновили в системном обзоре результаты исследований об основных биологических эффектах ХФ [10].

В настоящее время исследования биологических эффектов ХФ идут в двух основных направлениях: в качестве основы для препаратов ФДТ и как средства для лечения заболеваний. Изучаются следующие терапевтические возможности ХФ: нормализующие желудочно-кишечное пищеварение и метаболические процессы (в частности, полусинтетический препарат – натрий-медный *хлорофиллин*, который выпускается в форме БАД), изучаются химиопрофилактические, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты.

Структура ХФ достаточно изучена и характеризуется наличием кольцевой структуры тетрапиррольного *порфирина* и этерифицированного *фитола*. Есть мнение, что, высококонсервативная структура *порфирина* похожа на *гем* с некоторыми отличиями, которые включают центральный хелатированный магний (*Mg*). Тетрапиррольные пигменты играют важную роль в фотосинтезе, в поглощении солнечного света и его преобразовании в химическую энергию, что, в конечном итоге, используется для снижения CO_2 , при этом побочным продуктом становится кислород [34]. ХФ *a* – универсальным пигмент, важен в поглощении света синего и красного диапазона, и в преобразовании энергии [4].

Различают 5 видов ХФ: *-a, -b, -c, -d* и *-f*, из которых первые 2 присутствуют в съедобных растениях. При химических воздействиях (переработке продуктов, фармацевтическом образовании полусинтетиков ХФ) – возможно замещение центрального атома *Mg* на водород (ХФ → *феофитин*), на кобальт, медь, железо и цинк – с образованием *металлопорфиринов* [26].

При химическом процессе в условиях щелочной среды, гидролиз с хелатированием меди образует «водорастворимое полусинтетическое производное – натрий-медный хлорофилл (SCC)» – популярная у приверженцев здорового питания пищевая добавка [27], трисодиевый или дисодиевый *хлорофиллин*. Также активно создаются функциональные хлорофиллсодержащие *биоактивные продукты* (БП) – концентраты, которые содержат не менее 300 мг% (3%) производных ХФ.

В доступной базе данных РИНЦ в период с 1980 г. по настоящее время представлено около 22 патентов РФ и авторских свидетельств на получение ХФ, его производных для медицины, фармацевтической промышленности, косметологии и ветеринарии. На рынке присутствуют десятки различных форм полусинтетического ХФ (медные комплексы *хлорофиллина* из различных растительных агентов (люцерны, клевера, мяты перечной и др.), которые рекомендуются в качестве средств для коррекции ожирения, метаболического синдрома или в комплексной антивозрастной терапии. За рубежом используется полусинтетический безрецептурный препарат *Derifil* [25], и многочисленные БАДы.

Прием с пищей *хлорофилла* происходит при употреблении зеленых овощей, а количество зависит от типа и степени их обработки. Основной источник пищевого ХФ – темно-зеленые овощи, зеленые фрукты, растительные масла (оливковое), водоросли. ХФ *a* преобладает над ХФ *b* [8, 32], ХФ *c* – на 2 месте по распространенности после *хлорофилла a* в морских организмах [25]. В последние годы изучаются продукты биологической деградации ХФ *a* в высших растениях (с открытой цепью) – *филлобилины*, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными, онкопротекторными свойствами [19].

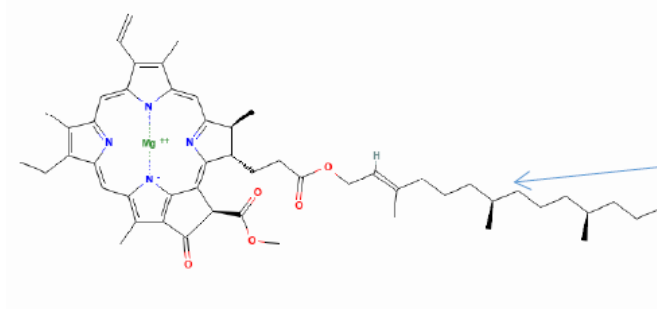
При приеме с пищей ХФ может подвергаться трансформации в просвете кишечника, однако в эксперименте на кроликах ХФ *a* и ХФ *b* поступали в печень в неизменном виде, однако в других органах и тканях присутствовали его производные (*феофорбид*, *фитол*, *хлорофиллид*, *феофитин*) [17]. Сегодня доказаны различия в его биодоступности, связанные с различными путями абсорбции. Циркулирующие метаболиты ХФ поступают в печень, тормозят развитие опухолей в коже, тонком кишечнике, толстой кишке, селезенке, печени и легких крыс при кормлении рационом, содержащим 10% шпината в течение 34 недель после введения канцерогена [23]. Интересным является тот факт, что у людей-добровольцев *in vivo* 90-95% меченого ^{14}C после перорально приема производного ХФ – *феофитина* выводилось с калом в основном в неизменном виде, а около 5% производного ХФ – *фитола* абсорбировалось в грудном лимфатическом протоке [34].

Еще в 1993 году D.A. Bellnier и соавт. были показаны фотосенсибилизирующие способности производного ХФ *пирофеофорбида a* (2-[1-гексилэтил]-2-девинилпирофеофорбида-а), который поглощался клетками паренхиматозных органов, сердцем, нервной и эндокринной тканью мышей, что изме-

нило представления о метаболизме пищевого ХФ. Полусинтетический ХФ (натриево-медный хлорофиллин) способен проникать даже в системный кровоток при пероральном приеме у крыс [11].

Хлорофилл А

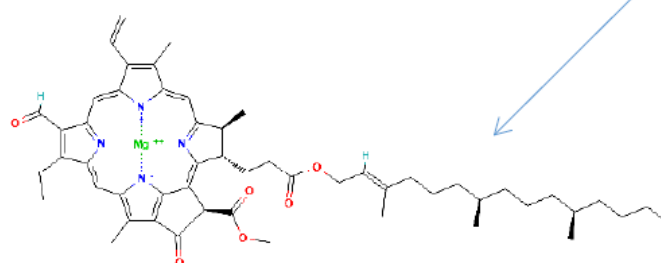
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



Фито(н)льный
ХВОСТ

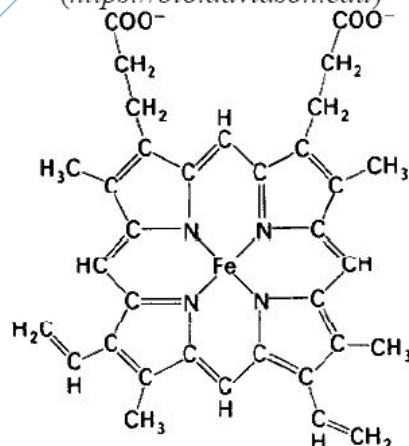
Хлорофилл В

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



Гем

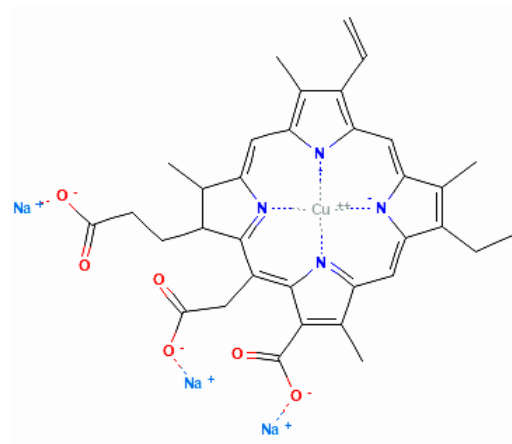
(<https://bio.davidson.edu>)



Полусинтетический хлорофилл (Chlorophyllin)

Trisodium copper Chlorin e₆

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



Disodium copper Chlorin e₄

(<https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/chlorophyll-metallo-chlorophyll-derivatives>)

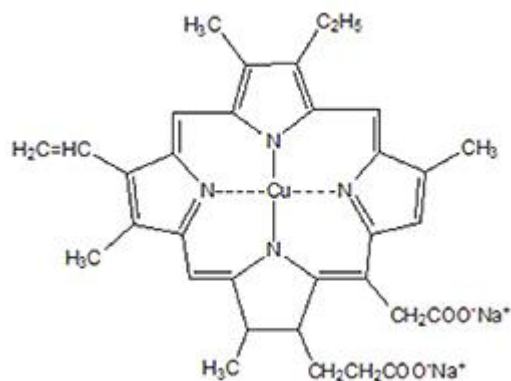


Рис. Структура основных форм природного хлорофилла (a, b) и полусинтетических производных ХФ в сравнении со структурой Гема

В последние годы широко изучаются онкопротекторные свойства ХФ и его производных, которые были описаны *Ferruzzi* и *Blakeslee* в начале века. ХФ оказывал антимутагенный и антигенотоксический эффекты, полусинтетический ХФ связывал мутагены прямого и опосредованного действия (гетероциклические амины, оксид хрома), афлатоксин B1, бензо[а]пирены (b[a]p) и антрацены; отдельные производные ХФ снижают активность окислительного стресса, степень альтерации при воспалении, снижая процессы ПОЛ за счет повышения активности АОС [37]. Была показана способность ограничивать биодоступность канцерогенов производными ХФ (феофорбиды, хлорофиллиды и полусинтетический ХФ), вызывая образование ДНК-аддуктов из канцерогенов [29] и здесь работает механистическая теория, когда в эксперименте только совместный прием ХФ и канцерогена сопровождается снижением эффектов последнего, тогда как пре- или посткондиционирование ХФ определяет недостоверный эффект. В 2009 году *DJ Castro* и соавт. был показан положительный антиканцерогенный эффект у потомства в модели трансплацентарного канцерогенеза – лимфома-зависимая смертность у потомства мышей была ослаблена совместным потреблением матерью полусинтетического ХФ с b[a]p (в соотношении 10:1), что подтвердило механизм «захвата» мутагена [6]. Еще в 1993 году *S. Arimoto* и соавт. предполагали, что именно планарная структура остова *порфирина*, а не центральный ион металла, способствует комплексообразованию со многими полициклическими планарными мутагенами, включая *афлатоксин B1*, b[a]p и *ICR-170*. Однако в ряде исследований этот эффект носит дозозависимый характер, а в некоторых исследованиях показано, что высокие дозы полусинтетических производных ХФ усиливают канцерогенный эффект мутагенов [25].

Позже уже «омиксные» технологии показали, что *хлорофиллы* регулируют белки, участвующие в стрессовом апоптозе, пролиферации клеток и передаче сигнала при мутагенном воздействии, воздействуя на блокирование мутагенов и экспрессию генов, участвующих в канцерогенезе в эксперименте и клинике [18, 44].

ХФ и его производные снижают выработку свободных радикалов и дезактивируют их в клетках (в большей степени *феофитины*, затем ХФ *a*, в меньшей степени ХФ *b*) [16]. У металлопорфиринов эта способность выше, особенно железосодержащих, которые снижают синтез перекиси водорода [42].

Исследования продемонстрировали возможность ХФ и его производных модулировать путь *Keap1-NFE2-related factor 2 (Nrf2) -antioxidant responsive element (ARE)*, участвующий в механизмах окислительного стресса и воспаления, способствуя ингибированию онкогена [35]. Противовоспалительные и противораковые эффекты ХФ и его производных связаны с блокированием пути *NF-kB* [22, 28], *TGF-β* [36], β -катенина в кишечнике [38].

Интересным является метод использования ХФ и его производных в ФДТ гнойных ран (оказывает бактериостатический и бактерицидные эффекты) [2], рака, а также в рамках редактирования генома раковых клеток [43]. Идут исследования по разработкам отечественных фотосенсибилизаторов на основе ХФ и его производных [1]. Более изучены фотосенсибилизирующие свойства ХФ для лечения опухолей, что связано с особенностями структуры молекулы, способной поглощать фотоны света в красном спектре при активности молекул на порядок выше, чем у препаратов *гемопорфирина*. Метаболиты ХФ, поступающие в раковые клетки способны вызывать повреждение онкоклеток, так, *феофорбиды (a, b)*, *феофитин (a, b)* [15, 40], *хлорофиллин f* [9] и *e4* [21] тормозят рост раковых клеток, способствуя их апоптозу через активные формы кислорода и митохондрии, а также активируют в них *аутофагию* и ПОЛ [31]. В эксперименте *феофорбид*, а вызвал еще один важный эффект – повышал иммуногенность клеток гепатомы человека (*HerG2*) при ФДТ, что повышало иммунитет к раку у хозяина опухоли [31, 34].

Понимание многочисленных эффектов ХФ и его производных в настоящее время вышло на новый уровень развития науки и это связано с новыми исследованиями в области биофизики и квантовой биологии. По мнению многих исследователей фотосинтез как «самая простая и фундаментальная химическая реакция переноса электронов имеет решающее значение в биологии, химии и в основных аспектах жизни» [39]. С биофизической точки зрения процесс носит название «*квантового биологического электронного туннелирования в реальном времени*» и может, по мнению ряда исследователей, осуществляться не только в ХФ, но и в других биомолекулах со сходным строением (белок + ион), к которым можно отнести и гем, и ряд ферментов, в т.ч. *цитохромы*, однако у них другие спектры поглощения света. Под действием фотонов света с участием молекулы ХФ реализуются основные принципы квантово-механистической теории: «*туннелирования*», «*колебания индуктора*» (фотонные возмущения), «*когерентность*» и «*интерференция*», вследствие чего происходит реализация энергии фотонов в энергию, которая приводит в конечном итоге к образованию молекул АТФ [5], необходимых для процесса жизнедеятельности.

ХФ в природе – ключевой хромофорный пигмент фотосинтеза, в процессе поглощения фотонов света он приобретает свойство «*экситона*» (квазичастицы). Находящиеся в непосредственной близости молекулы каротиноидов «настраивают» энергетические состояния, подобно белкам, участвующим в ферментативных реакциях, защищают их от избытка света, блокируя образование свободных радикалов. Таким образом, вследствие химического строения, молекула ХФ и его производных, сохраняющих

структуру (белок+ион) при поступлении с пищей, способно выступать как фактор, способный преобразовывать «энергию» в АТФ, что определяет его биологические эффекты:

В 20-х годах текущего столетия в зарубежной печати появился ряд работ, которые изучают аспекты «биофотонных» взаимодействий (*биофотонная* активность и передача в нейронных цепях) в организме млекопитающих [12], в особенности ряда *нейротрансмиттеров* [20]; механизм полностью отличается от электрической передачи по нервным волокнам и химической передачи через химические сигналы [13, 33] и может включать механизм «*фотонного квантового мозга*» [7]. В исследованиях китайских ученых под руководством W. Chai и Z. Han (2021) для возбуждающего нейроны транмиссера глутамата было показано наличие «*нейронной биофотонной активности и передачи (электронов)*», которая укладывается в концепцию «*квантового мозга фотонов*»; было доказано, что действие глутамата на рецепторы мозга мыши приводит к снижению его собственных квантовых уровней энергии, затем глутамат частично или полностью теряет свою функцию, но индуцируется биофотонная активность в срезах мозга мышей. В качестве средств для восстановления квантовых уровней энергии молекулы глутамата, связанных с обменом и переносом энергии электронов на его активном атоме водорода, – авторы использовали электрические разряды постоянного тока и «*переноса энергии фотосинтеза хлоропластов*», полученных из шпината; после чего «*восстановленная квантовая энергия глутамата снова повышала значительную биофотонную активность мозга*». Таким образом, исследователи получили данные в пользу квантового механизма действия нейротрансмиттера, а также способность восстановления его уровней квантовой активности с помощью ХФ растений.

Авторы считают, что хлоропласты достигают эффективной передачи световой энергии гипofункциональному или нефункциональному глутамату посредством фотосинтеза при освещении светом, и, следовательно, реализуют перенос электронов и протонов между молекулами, по механизмам квантовой механики [25]. Свежеприготовленные из шпината хлоропласты при сочетании дневного и ночного освещения «*могли поддерживать определенную степень активности переноса света*», особенно при подкислении среды, для повышения глутаматом биофотонной активности мозга через рецептор NMDA, который принимает активное участие в процессах памяти и запоминания, данные результаты могут привести к новой перспективе для выяснения патофизиологических механизмов нейропсихиатрических расстройств (шизофрении, депрессивных состояний). Исходя из вышесказанного возникает вопрос – возможно ли, что использование в диете зеленых компонентов растений, оказывающих благоприятное воздействие на организм и широко применяемое в схемах ЗОЖ, реализует свои эффекты через ХФ хлоропластов на нейротрансмиттеры? Аналогично электромагнитной стимуляции мозга, электрошоку, традиционной натуральной медицины (гомеопатии) и иглоукалыванию [41]? Ведь глутамин и другие нейротрансмиттеры (серотонин, мелатонин, дофамин и др.), имеют белковую природу, а, следовательно, и им через рецепторы тоже возможна передача энергии с последующим повышением уровня «*биофотонной активности*» мозга и/или кишечника?

Современная наука, основываясь на последних достижениях квантовой биологии, в будущем, возможно, будет изучать механизмы коррекции дисбаланса квантовых энергетических уровней молекул (нейротрансмиттеров, ферментов и других функциональных молекул), что позволит разработать методы «*квантовой терапии*» и «*квантовых препаратов*» путем изменения и модуляции квантовых энергетических уровней биологических молекул или лекарств. Если снижение квантовых энергетических уровней нейротрансмиттеров восстанавливается переносом энергии фотосинтеза хлоропластов (ХФ), то и для гема (гемоглобин и цитохромы), имеющего схожую структуру (белок+ион), такие механизмы тоже возможны, что открывает новые перспективы изучения биомолекул в организме человека.

Литература

1. Алексеев Ю.В., Дроздова Н.В. Перспективы применения фотодинамической терапии с использованием нового отечественного фотосенсибилизатора с действующим веществом "ЭВОхлорофилл" // Медицинская физика. 2022. № 1(93). С. 12. EDN AMABPM
2. Использование димеглюмин хлорина Е6 в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии неонкологических заболеваниях / Д. Ю. Семенов, В. К. Шубин, Е. Ф. Странадо [и др.] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2023. – Т. 13, № 4. С. 57-62. DOI 10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.5. EDN STLQJC.
3. Миронов, А. Ф. Химические превращения хлорофилла а и возможные области применения его производных // Российский химический журнал. 2017. Т. 61, № 3. С. 42-68. EDN UQBQBA.
4. Björn, L.O., Papageorgiou, G.C., Blankenship, R.E., Govindjee. A viewpoint: Why chlorophyll a? // Photosynth. Res. 2009. № 99(2). P. 85-98.
5. Brookes J. C. Quantum effects in biology: golden rule in enzymes, olfaction, photosynthesis and magnetodetection // Proc. R. Soc. A. 2017. № 473. P. 20160822

6. Castro D.J., Löhr C. v, Fischer K.A., Waters K.M., Webb-Robertson B-J.M., Dashwood R.H. Identifying efficacious approaches to chemoprevention with chlorophyllin, purified chlorophylls and freeze-dried spinach in a mouse model of transplacental carcinogenesis. // *Carcinogenesis* 2009. №30. P. 315–20.
7. Chai, W., Han, Z., Wang, Z., Li, Z., Xiao, F., Sun, Y.. Biophotonic activity and transmission mediated by mutual actions of neurotransmitters are involved in the origin and altered states of consciousness. *Neuroscience Bulletin*.
8. Chen K., Ríos J.J., Pérez-Gálvez A., Roca M. Comprehensive chlorophyll composition in the main edible seaweeds. // *Food Chemistry* 2017. №228. P. 625–33.
9. Du, L., Zheng, J., Jiang, N., Wang, G., Chu, Y., Lin, W., Jing, Q., Yuanfang, Z., Gang, C. Photodynamic therapy with the novel photosensitizer chlorophyllin f induces apoptosis and autophagy in human bladder cancer cells. // *Lasers Surg. Med.*, 2014. № 46(4). P. 319-334
10. Ferruzzi M.G., Blakeslee J. Digestion, absorption, and cancer preventative activity of 869 dietary chlorophyll derivatives. // *Nutrition Research* 2007. №27. P. 1–12.
11. Gomes B.B., Barros S.B.M., Andrade-Wartha E.R.S., Silva A.M.O., Silva V. V., Lanfer-Marquez U.M. Bioavailability of dietary sodium copper chlorophyllin and its effect on antioxidant defence parameters of Wistar rats. // *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2009. №89. P.:2003–10.
12. Han, Z., Chai, W., Wang, Z. et al. Quantum energy levels of glutamate modulate neural biophotonic signals. // *Photochem Photobiol Sci* 2021. №20, P. 343–356.
13. Hao, T., Dai, Y.. Propagation of action potential mediated by microtubules may involve in the neural quantum mechanism. // *NeuroQuantology*.
14. Harrison Jos W.E., Levin S.E., Trabin B. The Safety and Fate of Potassium Sodium Copper 839 Chlorophyllin and Other Copper Compounds. // *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific Ed)* 1954. №43. P. 722–37.
15. Hoi, S.W.-H., Wong, H.M., Chan, J.Y.-W., Yue, G.G.L., Tse, G.M.-K., Law, B.K.-B., Fong, W.P., Fung, K.P. Photodynamic therapy of pheophorbide a inhibits the proliferation of human breast tumour via both caspase-dependent and -independent apoptotic pathways in in vitro and in vivo models. // *Phytother. Res.*, 2012. № 26(5). P. 734-742,
16. Hsu C-Y., Chao P-Y., Hu S-P., Yang C-M. The Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Chlorophylls and Pheophytins. // *Food and Nutrition Sciences* 2013. №04. P. 1–8.
17. Hsu C-Y., Yeh T-H., Huang M-Y., Hu S-P., Chao P-Y., Yang C-M. Organ-specific distribution of chlorophyll-related compounds from dietary spinach in rabbits. // *Indian Journal of Biochemistry Biophysics* 2014. №51. P. 388–95.
18. Jubert C, Mata J, Bench G, Dashwood R, Pereira C, Tracewell W. Effects of chlorophyll and chlorophyllin on low-dose aflatoxin B 1 pharmacokinetics in human volunteers. // *Cancer Prevention Research* 2009. №2. P. 1015–22.
19. Karg C.A., Taniguchi M., Lindsey J.S., Moser S. Phyllobilins - Bioactive Natural Products Derived from Chlorophyll - Plant Origins, Structures, Absorption Spectra, and Biomedical Properties. // *Planta Med.* 2023. №89(6). P. 637-662. doi: 10.1055/a-1955-4624.
20. Lambert, N., Chen, Y. N., Cheng, Y. C., Li, C. M., Chen, G. Y., Nori, F. Quantum biology. *Nature Physics*. Spatiotemporal imaging of glutamate-induced biophotonic activities and transmission in neural circuits. *PLoS ONE*.
21. Li B., Wu Z., Li W., Jia G., Lu J., Fang J. Chlorophyllin e4 is a novel photosensitizer against human bladder cancer cells. // *Oncology Reports* 2012. №27. P. 1455–60.
22. Lin K.H., Hsu C.Y., Huang Y.P., Lai J.Y., Hsieh W.B., Huang M.Y. Chlorophyll-Related Compounds Inhibit Cell Adhesion and Inflammation in Human Aortic Cells. // *Journal of Medicinal Food* 2013. №16. P. 886–98.
23. McQuistan T.J., Simonich M.T., Pratt M.M., Pereira C.B., Hendricks J.D., Dashwood R.H. Cancer chemoprevention by dietary chlorophylls: A 12,000-animal dose-dose matrix biomarker and tumor study. // *Food and Chemical Toxicology* 981 2012. №50. P. 341–52.
24. Micaela Hayes, Mario G. Ferruzzi, Update on the bioavailability and chemopreventative mechanisms of dietary chlorophyll derivatives, // *Nutrition Research*, 2020. Volume 81. Pages 19-37.
25. Monahan, D. M., Whaley-Mayda, L., Ishizaki, A., & Fleming, G. R.. Influence of weak vibrational-electronic couplings on 2D electronic spectra and inter-site coherence in weakly coupled photosynthetic complexes. // *The Journal of Chemical Physics*.
26. Moreira L.M., Lima A, Soares R.R.S., Batistela V.R., Gerola A.P., Hioka N Metallochlorophylls of magnesium, copper and zinc: Evaluation of the influence of the first coordination sphere on their solvatochromism and aggregation properties. // *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2009. №20. P. 1653–8.
27. Mortensen A, Geppel A. HPLC-MS analysis of the green food colorant sodium copper chlorophyllin. // *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 2007. №8. P. 419–25.

28. Pal S, Bhattacharjee A, Ali A, Mandal N.C., Mandal S.C., Pal M. Chemoprotection by natural chlorophylls in vivo: inhibition of dibenzo[a,l]pyrene-DNA adducts in rainbow trout liver. // *Journal of Inflammation* 2014. №1. P. 23.
29. Pietrzak M, Halicka H.D., Wieczorek Z, Wieczorek J, Darzynkiewicz Z. Attenuation of acridine mutagen ICR-191 - DNA interactions and DNA damage by the mutagen interceptor chlorophyllin. // *Biophysical Chemistry* 2008. №135. P. 69–75.
30. Priyadarsini R.V., Kumar N, Khan I, Thiagarajan P, Kondaiah P, Nagini S. Gene expression signature of dmbs-induced hamster buccal pouch carcinomas: // *Modulation by chlorophyllin and ellagic acid*. PLoS ONE 2012. №7. P. 1–9.
31. Rapozzi, V., Miculan, M., Xodo, L.E. Evidence that photoactivated pheophorbide a causes in human cancer cells a photodynamic effect involving lipid peroxidation. // *Cancer Biol. Ther.*, 2009, №8(14). P. 1318-1327
32. Roberts J.L., Moreau R. Functional properties of spinach (*Spinacia oleracea* L.) phytochemicals and bioactives. // *Food and Function* 2016. №7. P. 3337–53.
33. Salari, V., Valian, H., Bassereh, H., Bokkon, I., Barkhordari, A. Ultraweak photon emission in the brain. // *Journal of Integrative Neuroscience*.
34. Solymosi K., Mysliwa-Kurczel B. Chlorophylls and their Derivatives Used in Food Industry and Medicine. // *Mini Rev Med Chem*. 2017. №17(13). P. 1194-1222. doi: 10.2174/1389557516666161004161411.
35. Sporn M.B., Liby K.T. NRF2 and cancer: The Good, the bad and the importance of context. // *Nature Reviews Cancer* 2012. №12. P. 564–71.
36. Thiagarajan P., Kavitha K, Thautam A, Dixit M, Nagini S. Dietary chlorophyllin abrogates TGF- β signaling to modulate the hallmark capabilities of cancer in an animal model of forestomach carcinogenesis. // *Tumor Biology* 2014. №35. P. 6725–37.
37. Vaňková K, Marková I, Jašprová J, Dvořák A, Subhanová I, Zelenka J Chlorophyll-mediated changes in the redox status of pancreatic cancer cells are associated with its anticancer effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018. №2018. P. 1–11.
38. Vesnick D.C., Aparecida De Paula N., Niwa A., Mantovani M.S. Evaluation of the Effects of Chlorophyllin on Apoptosis Induction, Inhibition of Cellular Proliferation and mRNA Expression of CASP8, CASP9, APC and B-catenin. // *Current Research Journal of Biological Sciences* 2012. №4. P. 315–22.
39. Xin H., Sim W.J., Namgung B., Choi Y., Li B., Lee L.P. Quantum biological tunnel junction for electron transfer imaging in live cells. // *Nat Commun*. 2019. №10(1). P. 3245. doi: 10.1038/s41467-019-11212-x.
40. Yoon, H.-E., Oh, S.-H., Kim, S.-A., Yoon, J.-H., Ahn, S.-G. Pheophorbide a-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis via the activation of MAPKs in human skin cancer cells. // *Oncol. Rep.*, 2013. №31. P. 137-14
41. Yrondi, A., Sporer, M., Peran, P., Schmitt, L., Arbus, C., Sauvaget, A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. // *Brain Stimulation*.
42. Yu J.W., Yang R., Kim Y.S. Differential cytoprotective effect of copper and iron containing chlorophyllins against oxidative stress-mediated cell death. // *Free Radical Research* 2010. №44. P. 655–67.
43. Zhang C, Wang X, Liu G, Ren H, Liu J, Jiang Z, Zhang Y. CRISPR/Cas9 and Chlorophyll Coordination Micelles for Cancer Treatment by Genome Editing and Photodynamic // *Therapy*. *Small*. 2023 . №19(17). P. e2206981. doi: 10.1002/smll.202206981
44. Zhang J, Wang W, Yang F, Zhou X, Jin H, Yang P.Y. Comparative proteomic analysis 1025 of drug sodium iron chlorophyllin addition to Hep 3B cell line. // *Analyst* 2012. №137. P. 4287–1026

References

1. Alekseev YuV, Drozdova NV. Perspektivy primeneniya fotodinamicheskoy terapii s ispol'zovaniem novogo otechestvennogo fotosensibilizatora s dejstvuyushchim veshchestvom "EVOchlorofill" [Prospects for the application of photodynamic therapy using a new domestic photosensitizer with the active ingredient "EVOchlorophyll"] *Medicinskaya fizika*. 2022;1(93):12. EDN AMABPM Russian.
2. Ispol'zovanie dimeglyumin hlorina E6 v kachestve fotosensibilizatora pri fotodinamicheskoy terapii neopkologicheskikh zabolevaniy / D Yu. Semenov, V K. Shubin, E F. Stranadko [i dr.] *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitaciya, vrach i zdorov'e* [The use of dimeglumine chloride E6 as a photosensitizer in photodynamic therapy of non-oncological diseases]. 2023;13:57-62. DOI 10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.5. EDN STLQJC. Russian.
3. Mironov, A F. Himicheskie prevrashcheniya hlorofilla a i vozmozhnye oblasti primeneniya ego proizvodnyh [Chemical transformations of chlorophyll a and possible applications of its derivatives]. *Rossiiskij himicheskij zhurnal*. 2017; 61:42-68. EDN UQBQBA. Russian.
4. Björn, LO, Papageorgiou, GC. Blankenship, RE. Govindjee. A viewpoint: Why chlorophyll a? *Photosynth. Res.*, 2009, 99(2), 85-98.
5. Brookes J C. Quantum effects in biology: golden rule in enzymes, olfaction, photosynthesis and magnetodetection *Proc. R. Soc. A*. 2017 473:20160822http://doi.org/10.1098/rspa.2016.0822

6. Castro DJ, Löhr C v, Fischer KA, Waters KM, Webb-Robertson 1073 B-JM, Dashwood RH, et al. Identifying efficacious approaches to chemoprevention with chlorophyllin, purified chlorophylls and freeze-dried spinach in a mouse model of transplacental carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2009;30:315–20. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn280>
7. Chai, W, Han, Z, Wang, Z, Li, Z, Xiao, F, Sun, Y., et al. (2018). Biophotonic activity and transmission mediated by mutual actions of neurotransmitters are involved in the origin and altered states of consciousness. *Neuroscience Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0215-9>.
8. Chen K, Rios JJ, Pérez-Gálvez A, Roca M. Comprehensive chlorophyll composition in the main edible seaweeds. *Food Chemistry* 2017;228:625–33. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.036>.
9. Du, L; Zheng, J; Jiang, N; Wang, G; Chu, Y; Lin, W; Jing, Q; Yuanfang, Z; Gang, C. Photodynamic therapy with the novel photosensitizer chlorophyllin f induces apoptosis and autophagy in human bladder cancer cells. *Lasers Surg. Med.*,2014, 46(4), 319-334
10. Ferruzzi MG, Blakeslee J. Digestion, absorption, and cancer preventative activity of 869 dietary chlorophyll derivatives. *Nutrition Research* 2007;27:1–12. 870 <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2006.12.003>.
11. Gomes BB, Barros SBM, Andrade-Wartha ERS, Silva AMO, Silva V. V., Lanfer-Marquez UM. Bioavailability of dietary sodium copper chlorophyllin and its effect on antioxidant defence parameters of Wistar rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2009;89:2003–10. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3681>
12. Han, Z., Chai, W., Wang, Z. et al. Quantum energy levels of glutamate modulate neural biophotonic signals. *Photochem Photobiol Sci* 20, 343–356 (2021). <https://doi.org/10.1007/s43630-021-00022-0>
13. Hao, T., & Dai, Y. (2019). Propagation of action potential mediated by microtubules may involve in the neural quantum mechanism. *NeuroQuantology*. <https://doi.org/10.14704/nq.2019.17.02.1975>
14. Harrisson JosWE, Levin SE, Trabin B. The Safety and Fate of Potassium Sodium Copper 839 Chlorophyllin and Other Copper Compounds*. *Journal of the American Pharmaceutical Association* (Scientific Ed) 1954;43:722–37. <https://doi.org/10.1002/jps.3030431206>.
15. Hoi, SW-H; Wong, HM; Chan, JY-W; Yue, GGL; Tse, GM-K; Law, BK-B; Fong, WP; Fung, KP. Photodynamic therapy of pheophorbide a inhibits the proliferation of human breast tumour via both caspase-dependent and -independent apoptotic pathways in in vitro and in vivo models. *Phytother. Res.*,2012, 26(5), 734-742,
16. Hsu C-Y, Chao P-Y, Hu S-P, Yang C-M. The Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Chlorophylls and Pheophytins. *Food and Nutrition Sciences* 2013;04:1–8. <https://doi.org/10.4236/fns.2013.48a001>.
17. Hsu C-Y, Yeh T-H, Huang M-Y, Hu S-P, Chao P-Y, Yang C-M. Organ-specific distribution of chlorophyll-related compounds from dietary spinach in rabbits. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics* 2014;51:388–95.
18. Jubert C, Mata J, Bench G, Dashwood R, Pereira C, Tracewell W, et al. Effects of chlorophyll and chlorophyllin on low-dose aflatoxin B 1 pharmacokinetics in human volunteers. *Cancer Prevention Research* 2009;2:1015–22. <https://doi.org/10.1158/1940-1055.6207.CAPR-09-0099>
19. Karg CA, Taniguchi M, Lindsey JS, Moser S. Phyllobilins - Bioactive Natural Products Derived from Chlorophyll - Plant Origins, Structures, Absorption Spectra, and Biomedical Properties. *Planta Med.* 2023 May;89(6):637-662. doi: 10.1055/a-1955-4624.
20. Lambert, N, Chen, Y N, Cheng, Y C, Li, C M, Chen, G Y, Nori, F. (2013). Quantum biology. *Nature Physics*. <https://doi.org/10.1038/nphys.2474>. Tang, R., & Dai, J. (2014). Spatiotemporal imaging of glutamate-induced biophotonic activities and transmission in neural circuits. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085643>.
21. Li B, Wu Z, Li W, Jia G, Lu J, Fang J, et al. Chlorophyllin e4 is a novel photosensitizer against human bladder cancer cells. *Oncology Reports* 2012;27:1455–60. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1656>.
22. Lin K-H, Hsu C-Y, Huang Y-P, Lai J-Y, Hsieh W-B, Huang M-Y, et al. Chlorophyll-Related Compounds Inhibit Cell Adhesion and Inflammation in Human Aortic Cells. *Journal of Medicinal Food* 2013;16:886–98. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2558>
23. McQuistan TJ, Simonich MT, Pratt MM, Pereira CB, Hendricks JD, Dashwood RH, et al. Cancer chemoprevention by dietary chlorophylls: A 12,000-animal dose-dose matrix biomarker and tumor study. *Food and Chemical Toxicology* 981 2012;50:341–52. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.10.065>.
24. Micaela Hayes, Mario G. Ferruzzi, Update on the bioavailability and chemopreventative mechanisms of dietary chlorophyll derivatives, *Nutrition Research*, Volume 81, 2020, Pages 19-37, ISSN 0271-5317, <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.010>.
25. Monahan, DM, Whaley-Mayda, L, Ishizaki, A, Fleming, G. R. (2015). Influence of weak vibrational-electronic couplings on 2D electronic spectra and inter-site coherence in weakly coupled photosynthetic complexes. *The Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.4928068>
26. Moreira LM, Lima A, Soares RRS, Batistela VR, Gerola AP, Hioka N, et al. Metallochlorophylls of magnesium, copper and zinc: Evaluation of the influence of the first coordination sphere on their solvatochromism and aggregation properties. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2009;20:1653–8. <https://doi.org/10.1590/S0103-89850532009000900013>.
27. Mortensen A, Geppel A. HPLC-MS analysis of the green food colorant sodium copper chlorophyllin. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 2007;8:419–25. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.03.018>.
28. Pal S, Bhattacharjee A, Ali A, Mandal NC, Mandal SC, Pal M. Chemoprotection by natural chlorophylls in vivo: inhibition of dibenzo[a,l]pyrene-DNA adducts in rainbow trout liver. *Journal of Inflammation* 2014;11:23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-23>.

29. Pietrzak M, Halicka HD, Wiczorek Z, Wiczorek J, Darzynkiewicz Z. Attenuation of acridine mutagen ICR-191 - DNA interactions and DNA damage by the mutagen interceptor chlorophyllin. *Biophysical Chemistry* 2008;135:69–75. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2008.03.004>
30. Priyadarsini RV, Kumar N, Khan I, Thiagarajan P, Kondaiah P, Nagini S. Gene expression signature of dmba-induced hamster buccal pouch carcinomas: Modulation by chlorophyllin and ellagic acid. *PLoS ONE* 2012;7:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034628>.
31. Rapozzi, V; Miculan, M; Xodo, LE. Evidence that photoactivated pheophorbide a causes in human cancer cells a photodynamic effect involving lipid peroxidation. *Cancer Biol. Ther.*, 2009, 8(14), 1318-1327
32. Roberts JL, Moreau R. Functional properties of spinach (*Spinacia oleracea* L.) phytochemicals and bioactives. *Food and Function* 2016;7:3337–53. <https://doi.org/10.1039/c6fo00051g>
33. Salaria, V, Valian, H, Bassereh, H, Bokkon, I, Barkhordari, A. (2015). Ultraweak photon emission in the brain. *Journal of Integrative Neuroscience*. <https://doi.org/10.1142/S0219635215300012>
34. Solymosi K, Mysliwa-Kurdiel B. Chlorophylls and their Derivatives Used in Food Industry and Medicine. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17(13):1194-1222. doi: 10.2174/1389557516666161004161411.
35. Sporn MB, Liby KT. NRF2 and cancer: The Good, the bad and the importance of context. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:564–71. <https://doi.org/10.1038/nrc3278>.
36. Thiagarajan P, Kavitha K, Thautam A, Dixit M, Nagini S. Dietary chlorophyllin abrogates TGF- β signaling to modulate the hallmark capabilities of cancer in an animal model of forestomach carcinogenesis. *Tumor Biology* 2014;35:6725–37. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1849-5>
37. Vaňková K, Marková I, Jašprová J, Dvořák A, Subhanová I, Zelenka J, et al. Chlorophyll-mediated changes in the redox status of pancreatic cancer cells are associated with its anticancer effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018;2018:1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/4069167>
38. Vesnick DC, Aparecida De Paula N, Niwa A, Mantovani MS. Evaluation of the Effects of Chlorophyllin on Apoptosis Induction, Inhibition of Cellular Proliferation and mRNA Expression of CASP8, CASP9, APC and B-catenin. *Current Research Journal of Biological Sciences* 2012;4:315–22.
39. Xin H, Sim WJ, Namgung B, Choi Y, Li B, Lee LP. Quantum biological tunnel junction for electron transfer imaging in live cells. *Nat Commun*. 2019 Jul 19;10(1):3245. doi: 10.1038/s41467-019-11212-x. PMID: 31324797; PMCID: PMC6642182
40. Yoon, H-E; Oh, S-H; Kim, S-A; Yoon, J-H; Ahn, S-G. Pheophorbide a-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis via the activation of MAPKs in human skin cancer cells. *Oncol. Rep.*, 2013, 31, 137-14
41. Yrondi, A, Sporer, M, Peran, P, Schmitt, L, Arbus, C, Sauvaget, A. (2018). Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.013>.
42. Yu JW, Yang R, Kim YS. Differential cytoprotective effect of copper-and iron containing chlorophyllins against oxidative stress-mediated cell death. *Free Radical Research* 2010;44:655–67. <https://doi.org/10.3109/10715761003733893>
43. Zhang C, Wang X, Liu G, Ren H, Liu J, Jiang Z, Zhang Y. CRISPR/Cas9 and Chlorophyll Coordination Micelles for Cancer Treatment by Genome Editing and Photodynamic Therapy. *Small*. 2023 Apr;19(17):e2206981. doi: 10.1002/smll.202206981
44. Zhang J, Wang W, Yang F, Zhou X, Jin H, Yang PY. Comparative proteomic analysis 1025 of drug sodium iron chlorophyllin addition to Hep 3B cell line. *Analyst* 2012;137:4287–1026 94. <https://doi.org/10.1039/c2an35436e>

Библиографическая ссылка:

Датиева Ф.С., Хадарцева К.А., Хадарцев А.А. Структурные основы клинической эффективности хлорофилла (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/3-1.pdf> (дата обращения: 02.07.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-4-3-1. EDN PNWBW *

Bibliographic reference:

Datieva FS, Khadartseva KA, Khadartsev AA. Strukturnye osnovy klinicheskoy effektivnosti hlorofilla (obzor literatury) [The structural foundations of the clinical efficacy of chlorophyll (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2025 [cited 2025 Jul 02];4 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-4-3-1. EDN PNWBW

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/e2025-4.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY