

**ISSN 2409-563X**

# **MEDICUS**

**International medical scientific journal**

**№ 6 (42), 2021**

Founder and publisher:  
Publishing House «Scientific survey»

The journal is founded in 2015 (January)

Volgograd, 2021

UDC 61  
LBC 72

## **MEDICUS**

**International medical scientific journal, № 6 (42), 2021**

The journal is founded in 2015 (January)  
ISSN 2409-563X

The journal is issued 6 times a year

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

**Registration Certificate: III № ФС 77 – 59575, 08 October 2014**

**Head editor:** Teslina Olga Vladimirovna

**Executive editor:** Malysheva Zhanna Alexandrovna

### EDITORIAL BOARD:

*Ivanova Olga Nikolaevna*, Doctor of Medical Sciences

*Abdikarimov Serikkali Zholdasbaevich*,

Candidate of Medical Sciences

*Komarovskikh Elena Nikolaevna*, Doctor of Medical Sciences

*Lazareva Natalya Vladimirovna*, Doctor of Medical Sciences

*Vishneva Yelena Mikhaylovna*, Doctor of Medical Sciences

*Bessonov Prokopiyy Prokopievich*,

Candidate of Medical Sciences

*Maslyakov Vladimir Vladimirovich*,

Doctor of Medical Sciences

*Dorozhenkova Tat'yana Yevgenievna*,

Candidate of Biological Sciences

*Vecherkina Zhanna Vladimirovna*,

Candidate of Medical Sciences

*Kazushchik Vasiliy Leonovich*, Candidate of Medical Sciences

*Sergushev Sergey Gennadievich*,

Candidate of Medical Sciences

*Zhandarova Lyudmila Fyodorovna*,

Candidate of Medical Sciences

*Karatayeva Lola Abdullayevna*, Candidate of Medical Sciences

### EDITORIAL STAFF:

*Egorova Alla Gennadievna*,

Candidate of Medical Sciences

*Selikhova Marina Sergeevna*,

Doctor of Medical Sciences

*Illek Yan Yuryevich*,

Doctor of Medical Sciences

*Petrova Olga Grigoryevna*,

Doctor of Veterinary Sciences

*Lebedev Yuri Ivanovich*,

Candidate of Medical Sciences

*Bayakhmetova Aliya Aldashevna*,

Doctor of Medical Sciences

Authors have responsibility for credibility of information set out in the articles.

Editorial opinion can be out of phase with opinion of the authors.

Address: Russia, Volgograd, Angarskaya St., 17 "G", office 312

E-mail: [scimedicus@mail.ru](mailto:scimedicus@mail.ru)

Website: <http://scimedicus.ru/>

Founder and publisher: «Scientific survey» Ltd.

УДК 61  
ББК 72

## MEDICUS

**Международный медицинский научный журнал, № 6 (42), 2021**

Журнал основан в 2015 г. (январь)  
ISSN 2409-563X

Журнал выходит 6 раз в год

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС 77 – 59575 от 08 октября 2014 г.**

**Главный редактор:** Теслина Ольга Владимировна  
**Ответственный редактор:** Малышева Жанна Александровна

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*Иванова Ольга Николаевна*, доктор медицинских наук  
*Абдикаримов Сериккали Жолдасбаевич*,  
кандидат медицинских наук  
*Комаровских Елена Николаевна*, доктор медицинских наук  
*Лазарева Наталья Владимировна*,  
доктор медицинских наук  
*Вишинева Елена Михайловна*, доктор медицинских наук  
*Бессонов Прокопий Прокопьевич*,  
кандидат медицинских наук  
*Масляков Владимир Владимирович*,  
доктор медицинских наук  
*Дороженкова Татьяна Евгеньевна*,  
кандидат биологических наук  
*Вечеркина Жанна Владимировна*,  
кандидат медицинских наук  
*Казуцик Василий Леонович*, кандидат медицинских наук  
*Сергушев Сергей Геннадьевич*, кандидат медицинских наук  
*Жандарова Людмила Федоровна*,  
кандидат медицинских наук  
*Каратаева Лола Абдуллаевна*, кандидат медицинских наук

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

*Егорова Алла Геннадьевна*,  
кандидат медицинских наук  
*Селихова Марина Сергеевна*,  
доктор медицинских наук  
*Иллек Ян Юрьевич*,  
доктор медицинских наук  
*Петрова Ольга Григорьевна*,  
доктор ветеринарных наук  
*Лебедев Юрий Иванович*,  
кандидат медицинских наук  
*Баяхметова Алия Алдашевна*,  
доктор медицинских наук

За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.  
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

Адрес редакции: Россия, г. Волгоград, ул. Ангарская, 17 «Г», оф. 312  
E-mail: [scimedicus@mail.ru](mailto:scimedicus@mail.ru)  
Website: <http://scimedicus.ru/>

Учредитель и издатель: ООО «Научное обозрение»

---

---

**CONTENTS**

---

---

**Anaesthesiology**

- Sharipov I.L., Kholbekov B.K.*  
IMPLEMENTATION OF INTOXICATION BY COMBINED METHODS  
OF EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN RENAL INSUFFICIENCY IN CHILDREN ..... 6

**Microbiology**

- Dash A.K., Mishra J., Dash D.K.*  
HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF LEAVES OF OCIMUM CANUM  
LINN AGAINST THIOACETAMIDE INDUCED HEPATOTOXICITY IN RATS ..... 14

**Neurology**

- Zimina S.V., Ayrapetov R.G., Rapoport S.I.*  
POSSIBLE WAYS OF DEVELOPING SEASONAL AFFECTIVE DISORDERS ..... 20

**Oncology**

- Almyashev A.Z.*  
MODERN LASER INFORMATION TECHNOLOGIES IN CLINICAL ONCOLOGY ..... 30

**Critical care medicine**

- Ermachenko M.F., Gvak G.V., Popelkov A.A., Zemin Yu.A., Ivanov R.A.,  
Radionova Ye.B., Klimova O.S., Gavazyuk O.V., Guskov S.A.*  
THREE CASES OF SUCCESSFUL TREATMENT OF CHILDREN WITH MULTISYSTEM  
INFLAMMATORY SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19 INFECTION ..... 50

**Odontology**

- Rusu-Radzikevich N.V., Radzikevich M.K.*  
NECROTIC CHANGES IN THE TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL  
REGION AGAINST THE BACKGROUND OF COMMON DISEASES  
(DIABETES MELLITUS, CARDIOVASCULAR DISEASES, DRUG ADDICTION) ..... 58

**Surgery**

- Karasov I.A., Kolesnikova Yu.A., Ayrapetyan A.A., Umarov A.Kh.*  
POST-OPERATIVE NON-ANASTOMOTIC ARTERY  
ANEURYSM IS A RARE COMPLICATION OF HEMODIALYSIS ..... 65

---

---

**СОДЕРЖАНИЕ**

---

---

**Анестезиология**

*Шаринов И.Л., Холбеков Б.К.*

РЕАЛИЗАЦИЯ ИНТОКСИКАЦИИ СОЧЕТАННЫМИ МЕТОДАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ..... 6

**Микробиология**

*Даи А.К., Мишра Дж., Даи Д.К.*

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИСТЬЕВ ОСИМУМ CANUM LINN  
ПРОТИВ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТИОАЦЕТАМИДОМ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У КРЫС ..... 14

**Неврология**

*Зимица С.В., Айрапетов Р.Г., Рапопорт С.И.*

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ СЕЗОННЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ..... 20

**Онкология**

*Альмяшев А.З.*

СОВРЕМЕННЫЕ ЛАЗЕРНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ..... 30

**Реаниматология**

*Ермаченко М.Ф., Гвак Г.В., Попелков А.А., Земин Ю.А., Иванов Р.А.,*

*Радионова Е.Б., Климова О.С., Гавазюк О.В., Гуськов С.А.*

ТРИ СЛУЧАЯ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19..... 50

**Стоматология**

*Русу-Радзикевич Н.В., Радзикевич М.К.*

НЕКРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ  
ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (САХАРНЫЙ ДИАБЕТ,  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ) ..... 58

**Хирургия**

*Карасов И.А., Колесникова Ю.А., Айрапетян А.А., Умаров А.Х.*

ПОСТПУНКЦИОННАЯ НЕАНАСТОМОТИЧЕСКАЯ АНЕВРИЗМА  
АРТЕРИИ – РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗА ..... 65

УДК 616.61-008.64

## РЕАЛИЗАЦИЯ ИНТОКСИКАЦИИ СОЧЕТАННЫМИ МЕТОДАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

**И.Л. Шарипов**, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицины Самаркандский государственный медицинский институт (140100, Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Темура, 18)  
E-mail. sharipov-il10@mail. ru.

**Б.К. Холбеков**, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицины Самаркандский государственный медицинский институт (140100, Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Темура, 18)  
E-mail. sharipov-il10@mail. ru.

***Аннотация.** Исследования эффективности детоксикационных методов осуществлены у 215 пациентов с ОПН (63) и ХПН (152). При анализе полученных результатов выявлено, что в зависимости от тяжести состояния больных возможны варианты сочетанного подключения к гемодиализу методов гемосорбции, плазмофереза. Данная методика позволила снизить уровень интоксикации, улучшить обменные процессы, нивелировать изменения электролитного обмена. Достигнутые положительные результаты способствуют улучшению общего состояния пациентов, эффективнее прогноз жизни у наиболее тяжелой категории больных.*

***Ключевые слова:** экстракорпоральная детоксикация, гемодиализ, гемосорбция, плазмоферез, дети, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.*

Комплексное использование методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) в детском возрасте при почечной недостаточности (ПН) является одним из приоритетных и целесообразных методов, позволяющий способствовать коррекции метаболических сдвигов. При ПН система регуляторных механизмов организма сопровождается активацией целого каскада изменений обменных процессов, которые приводят к нарушению гемодинамики, микроциркуляции, срыву детоксикационных свойств, расстройству электролитного обмена [1-3].

Формирование органных расстройств, нарастание интоксикации, патологическое влияние сдвигов метаболизма приводят к тяжелому состоянию системы детоксикации, требующему незамедлительных решений. Современное состояние методов ЭКД в значительной степени позволяет реализовать интоксикационный синдром, способствующий скорейшему удалению из организма токсических агентов [5-7]. Помимо широко применяющегося метода гемодиализа (ГД), известны положительные результаты одновременного использования и других методов. Однако до настоящего времени не решен вопрос об эффективном использовании смежных методов ЭКД в зависимости от формы и стадии ПН [3, 6, 11,]. Остается проблематичной методика индивидуализации показаний к

комплексному использованию этих методов у детей [3, 5, 10], что во многом определяет характер течения и исход заболевания.

Целью исследования явилось изучение влияния использования метода гемодиализа (ГД) в сочетании с гемосорбцией (ГС) и обменным плазмоферезом (ПФ) на эффективное снижение эндогенной интоксикации у детей при ПН.

**Материалы и методы исследования:** Исследования проведены у 215 детей (2-14 лет) с ПН, развившейся вследствие преренальных (геморрагический васкулит, сепсис, обструкция мочеточника, осложнений респираторных инфекции) и ренальных (острый гломерулонефрит, пиелонефрит, врожденные патологии почек и т.п.) факторов. Из общего количества пациентов в 63 (29,3 %) случаях наблюдались дети с острой почечной недостаточностью (ОПН) и в 152 (70,6 %) – с хронической почечной недостаточностью (ХПН). В зависимости от разработанных методов детоксикации пациенты, сопоставимые по основным антропометрическим показателям, были разделены: на контрольную группу (33), которым проводился только метод ГД и основную группу (182) с применением методов гравитационной хирургии (ГС, ГД, ПФ.) Введение данных методов ЭКД вызвано было выраженностью интоксикационного синдрома, развивающейся полиорганной недостаточностью (ПОН). Вследствие этого пациенты основной группы были подразделены на 3 подгруппы, в зависимости от тяжести общего состояния и применяемого метода ЭКД: 1 – подгруппа (55) – с применением методов ГД и ГС; 2 подгруппа (62) – с применением ГД и ПФ; 3 подгруппа (65) – с применением ГД, ГС и ПФ.

Изучали уровень мочевины (Ur) и креатинина (Cr) в крови и моче уреазным методом с использованием реактивов фирмы La-Chema (Чехия); уровень калия и натрия определяли на аппарате «Микролит» (Венгрия) с использованием реактивов фирмы La-Chema (Чехия); по уровню креатина в крови и мочи (проба Реберга) рассчитывали изменения уровня клубочковой фильтрации (КФ) и канальцевой реабсорбции (КР); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек осуществляли на аппарате «Acuson-128 XP/10» (США) датчиком 3,5 МГц; Полученные результаты обработаны в программе «Медстат».

**Результаты исследования и обсуждение:** Общеклиническая картина у всех пациентов при поступлении отмечалась выраженностью интоксикационного синдрома, проявлениями дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, в 84,2 % случаях спутанностью сознания, в 72 % анемическим синдромом, в 78 % гипопроотеинемией, в 93 % анурией. С целью коррекции гемодинамических и метаболических изменений проводилась корригирующая, симптоматическая комплексная терапия, включающая диетотерапию, пульс-терапию, антибиотики, витамины, иммунотерапию.

В 63 (29,3 %) случаях методы ЭКД детям проводились однократно, в зависимости от тяжести состояния, степени выраженности интоксикационного синдрома и уровня органических изменений.

В связи с низкой эффективностью попыток снижения уремического синдрома в 152 (70,6 %) случаях комплексная терапия осуществлялась длительно пациентам с терминальной формой ХПН, находящихся на хронодиализе.

Показания к проведению экстракорпоральных методов детоксикации зависели от неотложности состояния при ОПН, выраженности органических изменений и проявлений уремии у детей с ХПН. Кроме того, несомненную роль в выборе методов ЭКД имела выраженность изменений биохимических показателей, сдвиг которых соответствовал уровню тяжести основной патологии и сопутствующим осложнениям.

Основной причиной развития ОПН у детей служила генерализация инфекции при бронхолегочных заболеваниях с развитием острого пиелонефрита (22,2 %), острого гломерулонефрита (63,49 %). Запоздалое лечение, скрытость клинической картины, отсутствие явных признаков поражения почек, ятрогенные ситуации, послужили поводом к развитию ОПН. Во многих случаях ХПН явилось следствием длительно формирующегося хронического пиелонефрита (19,93 %), хронического гломерулонефрита (53,94 %).

Рассматривая изменения показателей, отражающих уровень интоксикационного синдрома, до проведения ЭКД (табл. 1), можно отметить, что именно они являются подтверждением тяжести состояния пациентов в группах. При поступлении у пациентов 1 подгруппы основной группы с ОПН было выявлено повышение уровня мочевины на 5,6 %, во 2 подгруппе – на 82,8 %, в 3 подгруппе – на 93,3 %, относительно аналогу в контрольной группе. В свою очередь, аналогичная тенденция определялась и при исследовании уровня креатинина в крови, когда в 1 подгруппе основной группы отмечено его повышение на 3,63 %, во 2 подгруппе – на 9,34 %, в 3 подгруппе – на 13,8 %, от результатов в контрольной группе.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика биохимических показателей  
у пациентов с ОПН до и после ЭКД (M ± m)**

№	Клинический признак	Группы исследования							
		Контрольная группа		Основная группа					
		ГД n = 5		1 подгруппа ГД + ГС n = 7		2-подгруппа ГД + ПФ n = 26		3 подгруппа ГД + ГС + ПФ n = 25	
		До	После	До	После	До	После	До	После
1	Мочевина ммоль/л	28,5 ± 0,14	21,4 ± 0,2	30,1 ± 12,8*	12,5 ± 0,6	52,1 ± 6,8	16,8 ± 8,3	55,1 ± 15,6	22,7 ± 9,3
2	Креатинин в крови мкмоль/л	477,9 ± 16,5	331,4 ± 70,1	480,3 ± 187,2	280,2 ± 67,3	515,1 ± 265,2	315,3 ± 127,3	525,1 ± 273,2	320,2 ± 97,3
3	Натрий ммоль/л	134,8 ± 0,6	124,8 ± 0,6	133,2 ± 32,2	119,5 ± 44,2	156,2 ± 25,8	115,2 ± 44,3	174,2 ± 43,2	118,3 ± 31,5
4	Калий ммоль/л	4,5 ± 0,2	3,3 ± 0,5	6,6 ± 1,2***	2,7 ± 0,4	8,4 ± 2,1**	2,6 ± 0,4	10,4 ± 0,8	2,9 ± 1,3**
5	КФ мл/мин	62,1 ± 15,2	87,3 ± 14,3	58,1 ± 14,3	92,0 ± 16,3	48,2 ± 12,6	83,7 ± 12,6	38,1 ± 9,2	71,3 ± 18,5
6	КР %	37,4 ± 13,1	76,2 ± 11,2	38,1 ± 11,4	88,1 ± 12,4	44,1 ± 11,8	83,0 ± 13,2	48,2 ± 12,6	76,2 ± 12,7

Примечание: \* P<0,005; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,05.

Таким образом, можно отметить, что показатели основных токсических метаболитов в контрольной и основной группах были изначально повышены, и размах значений предопределял общее состояние пациентов, уровень интоксикации. Выясняя изменения, связанные с регуляцией водно-электролитного обмена, можно отметить, что у пациентов с ОПН, до осуществления ЭКД, уровень натрия в 1 подгруппе основной группы был снижен на 8,3 %, во 2 подгруппе – на 3,6 %, в 3 подгруппе – на 10,2 %, относительно аналогичного показателя в контрольной группе. В то же самое время, уровень калия определялся повышением 44,6 % в 1 подгруппе, на 86,6 % во второй подгруппе, на 131,1 % в 3 подгруппе, относительно аналогичному показателю в контрольной группе.

Таким образом, было выяснено, что электролитный обмен у пациентов с ОПН при обращении был значительно нарушен и в большей степени за счет повышения калия, что предопределяло состояние пациентов.

Несомненно, что изменение метаболизма не могло не повлиять на функциональное состояние почек у пациентов с ОПН, что отражалось снижением показателя КФ на 6,4 % в 1 подгруппе, на 22,3 % во 2 подгруппе, на 38,6 % в 3 подгруппе, относительно данному показателю в контрольной группе. Неразрывно связанный с указанным показателем результат КР у пациентов 1 подгруппы основной группы характеризовался повышенным значением на 1,87 %, во 2 подгруппе 17,9 %, в 3 подгруппе – на 28,8 %, от такого же



показателя в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют о значительном ухудшении функции почек у детей с ОПН, более разительные в основной группе.

Особое значение при ХПН имеет длительно существующая интоксикация организма, как результат циркуляции уремических токсинов в крови, накладывающих определенный отпечаток на изменения метаболизма. Результаты полученных данных (табл. 1) биохимических изменений выявили, что при поступлении у пациентов 1 подгруппы с ХПН уровень мочевины был снижен всего на 4,09 %, в то время как во 2 подгруппе повышение отмечено на 23,5 %, а в 3 подгруппе – на 30,7 %, в зависимости от аналогичных данных в контрольной группе. На данное время концентрация креатинина в крови отличалась довольно значительными результатами. Так в 1 подгруппе основной группы показатель креатинина составил повышение на 3,6 %, во 2 подгруппе – на 9,3 %, в 3 подгруппе – на 13,8 % относительно аналогичных результатов в контрольной группе.

Электролитный обмен у пациентов с ХПН также претерпевал довольно значительные изменения, характеризующиеся подъемом уровня натрия на 3,6 % во 2 подгруппе и на 10,2 % в 3 подгруппе, хотя в 1 подгруппе данный показатель был несколько (на 8,3 %) снижен в 1 подгруппе. Наиболее важно, что уровень калия в крови у всех пациентов был значительно повышен до осуществления ЭКД, не смотря на неоднократные сеансы хронодиализа (2 раза в неделю) и рационально программированного лечения. Так, если в 1 подгруппе основной группы у данных пациентов уровень калия был на 14,1 % снижен, то во 2 подгруппе на 12,8 %, а в 3 подгруппе – на 23,07 %, выше аналогичного показателя контрольной группы. Данное состояние было обусловлено значительным ухудшением детоксикационных и электролитурических свойств, приведших к гомеостатическим изменениям.

Подтверждением этому явилось ухудшение фильтрационных и реабсорбционных свойств почек. Так, уровень КФ был довольно значительно снижен в обеих группах, но более выразителен у пациентов основной группы. Если в 1 подгруппе уровень КФ был снижен на 6,4 %, то во 2 подгруппе – на 22,3 %, тогда как в 3 подгруппе – на 38,6 %, от результатов в контрольной группе. Несколько выше выявлены результаты КР у пациентов основной группы с ХПН до осуществления ЭКД. Если в 1 подгруппе уровень КР был повышен на 1,8 %, то во 2 подгруппе – на 17,9 %, тогда как в 3 подгруппе – на 28,8 %, относительно аналога в контрольной группе.

Следовательно, изменения функционального состояния почечных функций у детей при ХПН претерпевают довольно значительные изменения, характеризующиеся высоким уровнем концентрации калия в крови, уменьшением уровня натрия, что в свою очередь определяет степень выраженности интоксикации.

Несомненно, что полученные результаты явились направляющими для осуществления корректирующего лечения, предусматривающие коррекцию обменных, детоксикационных и функциональных расстройств организма. Не претендуя на оригинальность, но с учетом нарушений гомеостаза, были разработаны программы экстракорпоральной детоксикации, предусматривающие сочетанное применение известных методик, обладающих определенными положительными характеристиками.

Данные методы (ГД+ГС+ПФ) моделировались в зависимости от состояния пациентов, выраженности интоксикационного синдрома, нарушений деятельности жизненно важных органов. В связи с неудовлетворительностью детоксикационных механизмов проведением только сеансом гемодиализа, в основу комплексного лечения пациентов с ОПН и ХПН были введены комбинации ГД с ГС и ПФ.

В результате осуществления ЭКД была рассмотрена результативность предложенного лечения, эффективность сочетанных комбинаций элементов гравитационной хирургии (табл. 1, 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика биохимических показателей  
у пациентов с ХПН до и после ЭКД (M ± m)**

№	Клинический признак	Группы исследования							
		Контрольная группа		Основная группа					
		ГД n = 28		1 подгруппа ГД + ГС n = 48		2-подгруппа ГД + ПФ n = 36		3 подгруппа ГД + ГС + ПФ n = 40	
	До	После	До	После	До	После	До	После	
1	Мочевина ммоль/л	29,3 ± 11,7	19,2 ± 13,1	28,1 ± 11,6**	15,2 ± 0,8	36,2 ± 4,8	20,5 ± 6,7	38,3 ± 12,8	21,5 ± 11,2
2	Креатинин крови мкмоль/л	492,3 ± 165,4	293,2 ± 87,8	510,2 ± 145,5	245,4 ± 59,2	538,2 ± 189,8	268,3 ± 134,5	560,3 ± 301,1	282,4 ± 102,8
3	Натрий ммоль/л	166,2 ± 33,1	131,1 ± 42,2	152,4 ± 28,3	128,3 ± 38,8	172,2 ± 34,3	130,1 ± 37,5	183,2 ± 42,8	130,3 ± 32,6
4	Калий ммоль/л	7,8 ± 2,1	2,5 ± 0,7	6,7 ± 1,4	2,8 ± 0,2**	8,8 ± 2,2	4,2 ± 0,6	9,6 ± 0,7**	6,2 ± 1,7**
5	КФ мл/мин	28,5 ± 11,4	68,7 ± 9,3	32,2 ± 10,9	85,1 ± 17,3	23,3 ± 12,5	76,2 ± 11,8	20,1 ± 10,1	64,4 ± 17,4
6	КР %	41,3 ± 12,4	63,2 ±	38,0 ± 9,2	69,1 ± 11,7	52,6 ± 14,2	62,2 ± 9,3	66,3 ± 13,4	44,1 ± 11,5

Примечание: \* P<0,005; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,05.

Анализ результативности ЭКД (табл. 2) показал, что в постсорбционном периоде у пациентов с ОПН значительно снижается интоксикационный синдром, обусловленный накоплением токсических продуктов в циркулирующей крови. Так уровень мочевины в контрольной группе пациентов с ОПН снизился после проведения ЭКД на 24,9 %, в 1 подгруппе – на 58,4 %, во 2 подгруппе – на 67,7 %, в 3 подгруппе – на 58,8 %. При сопоставлении эффективности ЭКД в исследуемых группах было выяснено, что уровень мочевины в 1 подгруппе основной группы пациентов с ОПН был снижен на 41,5 %, во 2 подгруппе – на 21,4 %, в 3 подгруппе – на 6,07 %, относительно аналогичных результатов в контрольной группе.

Несомненно, что одновременно с этим в крови снижается и уровень креатинина, являющийся токсическим метаболитом. У пациентов с ОПН, в постсорбционном периоде, отмечено снижение данного метаболита в контрольной группе на 30,65 %, в 1 подгруппе основной группы – на 41,66 %, во 2 подгруппе – на 38,78 %, в 3 подгруппе – на 39,02 %, относительно исходных значений. Но вместе с тем проведен анализ результативности ЭКД, определивший, что в 1 подгруппе пациентов с ОПН уровень креатинина был снижен на 15,44 %, во 2 группе – на 4,81 %, в 3 подгруппе – на 3,37 % относительно аналогичного показателя в контрольной группе.

В то же самое время исследование электролитного обмена выявило снижение уровня натрия в постсорбционном периоде на 7,41 % в контрольной группе, на 10,28 % в 1 подгруппе основной группы пациентов с ОПН, на 26,24 % у детей 2 подгруппы, на 32,08 % у детей 3 подгруппы, относительно исходных данных. А при анализе эффективности методов ЭКД выявлено, что в 1 подгруппе снижение натрия достигло 4,22 %, во 2 подгруппе – на 7,69 %, в 3 подгруппе – на 32,08 %, относительно аналогичных данных в контрольной группе.

Достаточно важным обстоятельством было снижение уровня калия после применения методик ЭКД у детей с ОПН. Так, в контрольной группе снижение данного электролита составило 26,6 %, в 1 подгруппе – 18,18 %, во 2 подгруппе – на 69,4 %, в 3 подгруппе – на 72,1 % относительно исходных результатов. Но вместе с тем, снижение также достигнуто в 1 подгруппе на 18,18 %, во 2 подгруппе – на 21,21 %, в 3 подгруппе – на 12,12 % относительно

контрольных значений данного электролита.

Следовательно, сочетанное применение методик ЭКД определяется эффективным устранением интоксикационного синдрома с достаточно эффективным устранением из тока крови токсических метаболитов. Рассматривая влияние методов ЭКД на восстановление функциональных расстройств почек, можно отметить, что в постсорбционном периоде уровень КФ значительно восстанавливается. Так в контрольной группе КФ повышается после сеанса ЭКД на 40,57 %, в 1 подгруппе – на 58,34 %, во 2 подгруппе – на 73,6 %, в 3 подгруппе – на 87,13 % от исходных значений. При сопоставлении эффективности ЭКД было отмечено, что относительно данных в контрольной группе у пациентов 1 подгруппы основной группы с ОПН уровень КФ снижен был на 5,3 %, во 2 подгруппе – на 4,12 %, на 18,32 % в 3 подгруппе.

Отличительными были показатели КР в постсорбционном периоде, когда в контрольной группе уровень восстановления данного показателя составил 103,7 %, в 1 подгруппе 131,23 %, во 2 подгруппе – 88,2 %, в 3 подгруппе – 58,1 % относительно исходных значений. При выяснении эффективности методик ЭКД было установлено, что в 1 подгруппе повышение уровня КР составил 15,6 %, во 2 подгруппе – 8,32 %, в 3 подгруппе – было равноценным в сравнении значений аналогичного показателя в контрольной группе.

На основании полученных результатов можно констатировать, что сочетанные методы ЭКД определенно эффективнее моносеансов ГД у пациентов с ОПН

Основная часть исследований была проведена у пациентов с ХПН, длительно находящихся на хронодиализе. Именно данная категория пациентов привлекала свое внимание выраженностью интоксикационного синдрома, расстройствами дыхательной, сердечно-сосудистой системы, метаболическими сдвигами гомеостаза.

Изучение изменений метаболических функций в постсорбционном периоде указывало на содержательную эффективность применения сочетанных методов ЭКД у пациентов с ХПН (табл. 2). Так, в контрольной группе уменьшение уровня мочевины составило 34,47 %, в 1 подгруппе – 45,9 %, во 2 подгруппе – 43,37 %, в 3 подгруппе – 43,86 % от исходных значений.

При выяснении уровня эффективности методик ЭКД было определено, что в 1 подгруппе уровень мочевины был снижен на 20,83 %, во 2 подгруппе – на 6,77 %, в 3 подгруппе – на 11,97 % относительно аналогичных результатов в контрольной группе.

Вместе с тем, уровень креатинина в крови также имел тенденцию к снижению, если в контрольной группе оно составило 40,4 %, то 1 подгруппе – 51,9 %, во 2 подгруппе – 50,1 %, в 3 подгруппе – 94,9 %. Эффективность сопоставления методов ЭКД определило снижение креатинина в 1 подгруппе на 15,44 %, во 2 подгруппе – на 4,8 % в 3 подгруппе – на 3,37 %, от аналогичного показателя в контрольной группе.

Уровень натрия у пациентов с ХПН в постсорбционном периоде ознаменовался уменьшением на 7,4 % в контрольной группе, на 10,28 % в 1 подгруппе, на 26,2 % во 2 подгруппе, на 32,08 % в 3 подгруппе, от исходных значений. Качественность сорбционных методов была определена снижением натрия в крови на 4,2 % в 1 подгруппе, на 7,6 % во 2 подгруппе, на 5,2 % в 3 подгруппе относительно данного показателя в контрольной группе.

Изменения уровня калия в крови также имели тенденцию к снижению в постсорбционный период, в контрольной группе – на 26,6 %, в 1 подгруппе – на 59,09 %, во 2 подгруппе – на 69,04 %, в 3 подгруппе – на 72,11 % от исходных значений. Сорбционная эффективность определила снижение уровня калия в крови у детей 1 подгруппы на 18,18 %, во 2 подгруппе – на 21,21 %, в 3 подгруппе – на 12,12 % от аналогичных данных в контрольной группе.

Реализация сочетанных методов ЭКД у пациентов с ХПН утвердительно свидетельствовало о повышении уровня КФ, в контрольной группе на 40,5 %, в 1 подгруппе – на 58,34 %, во 2 подгруппе – на 73,05 %, в 3 подгруппе – на 87,13 % от исходных значений. Сорбционная эффективность определила снижение уровня КФ в подгруппе на 5,38 %, во 2

подгруппе – на 4,1 %, в 3 подгруппе – на 18,32 %, относительно данного показателя в контрольной группе.

В свою очередь, величина КР в постсорбционный период возрастала, в контрольной группе на 103,7 %, в 1 подгруппе на 131,23 %, во 2 подгруппе на 88,22 %, в 3 подгруппе – на 58,08 % от исходных значений. Эффективность сорбционных методов отразилась в повышении КР в 1 подгруппе на 15,61 %, во 2 подгруппе на 8,92 %, тогда как в 3 подгруппе значение совпало с таким же результатом в контрольной группе.

**Заключение:** Влияние сорбционных методов детоксикации у пациентов с ОПН и ХПН имеет значительное преимущество перед сеансами моногемодиализа.

1. Корректирующее влияние комплексной терапии сказывается на восстановлении органных функций, снижении интоксикационного синдрома, улучшении клинического состояния пациентов. Несомненно, что методы ЭКД имеют определенную направленность и применение их возможно у детей с некорректируемыми состояниями только сеансами гемодиализа.

2. Разработанные методики показали существенные положительные сдвиги на уровне метаболического обмена, снижении интоксикации за счет прогрессивного удаления продуктов остаточного обмена, калия, и других метаболитов. Принимая во внимание влияние на организм каждой методики ЭКД, реализуя их возможности, отмечена эффективность методик в группе наиболее тяжелых пациентов с ОПН и ХПН.

3. Сочетанные методы ЭКД являются неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с ОПН и ХПН и могут быть рекомендованы для лечения данной категории больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаев, М.М. Нефрология / М.М. Агаев. – Санкт-Петербург, 2018. – № 3 (13). – С. 128–129.
2. Адеева, М.А. Нефрология / М.А. Адеева, А.В. Назаров, Т.В. Жданова. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3 (13). – С. 116–117.
3. Аппен, К.Ф. Тер. Архив / К.Ф. Аппен, Е.А. Стецюк. – 2014. – № 6 (1). – С. 16–18.
4. Бабарыкина, Е.В. Нефрология / Е.В. Бабарыкина, В.А. Добронравов. – Санкт-Петербург, 2009. – № 3 (13). – С. 117–118.
5. Белобородов, В.Б. Российский медицинский журнал / В.Б. Белобородов. – Москва, 2007. – С. 140–144.
6. Белов, В.В. Нефрология / В.В. Белов, О.Е. Ильичева. – Санкт-Петербург, 2016. – № 1 (10). – С. 35–39.
7. Жониев, С.Ш. Значение биохимических показателей при предоперационной подготовки больных узловым зобом / С.Ш. Жониев, А.У. Рахимов, А.С. Бабажанов // Science and world. – 2013. – № 10. – С. 136.
8. Рахимов, А.У. Особенности предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом при сопутствующей артериальной гипертензии / А.У. Рахимов, С.Ш. Жониев // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 4 (S). – С. 106–107.
9. Рахимов, А.У. Оценка эффективности премедикации у больных с патологией щитовидной железы в предоперационном периоде / А.У. Рахимов, С.Ш. Жониев // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 4 (S). – С. 45–46.
10. Шарипов, И.Л. Показатели системной гемодинамики при сочетанном применении методов заместительной терапии у детей с почечной недостаточностью. / И.Л. Шарипов // MEDICUS Международный медицинский научный журнал. – Волгоград, 2020. – № 5 (35). – С. 13–18.
11. Sharipov, I.L. Hemodynamic gradations with combined use of extracorporeal detoxification methods in children with renal failure. / I.L. Sharipov, B.Q. Xolbekov, B.R. Akramov // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. Volume 07, Issue 03, 2020.2555-2563.

#### REFERENCES

1. Agayev M.M. *Nefrologiya* [Nephrology]. Saint-Petersburg. 2018, no 3 (13), pp. 128–129 (In Russ.).
2. Adeyeva M.A., Nazarov A.V., Zhdanova T.V. *Nefrologiya* [Nephrology]. Saint-Petersburg. 2013, no 3 (13), pp. 116–117 (In Russ.).

3. Appen K.F., Stetsyuk Ye.A. *Ter. Arkhiv* [Archive]. 2014, no 6 (1), pp. 16–18 (In Russ.).
4. Babarykina Ye.V., Dobronravov V.A. *Nefrologiya* [Nephrology]. Saint-Petersburg. 2009, no 3 (13), pp. 117–118 (In Russ.).
5. Beloborodov V.B. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. Moscow, 2007, pp. 140–144 (In Russ.).
6. Belov V.V., Il'icheva O.Ye. *Nefrologiya* [Nephrology]. Saint-Petersburg, 2016, no 1 (10), pp. 35–39 (In Russ.).
7. Zhoniyev S.Sh., Rakhimov A.U., Babazhanov A.S. *Znachenie biokhimicheskikh pokazateley pri predoperatsionnoy podgotovki bol'nykh uzlovym zobom* [The importance of biochemical parameters in the preoperative preparation of patients with nodular goiter]. *Science and world.* – 2013, no 10, pp. 136 (In Russ.).
8. Rakhimov A.U., Zhoniyev S.Sh. *Osobennosti predoperatsionnoy podgotovki bol'nykh s diffuznym toksicheskim zobom pri soputstvuyushchey arterial'noy gipertonii* [Features of preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter with concomitant arterial hypertension]. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and intensive care]. 2015, no 4 (S), pp. 106–107 (In Russ.).
9. Rakhimov A.U., Zhoniyev S.Sh. *Otsenka effektivnosti premedikatsii u bol'nykh s patologiyey shchitovidnoy zhelezy v predoperatsionnom periode* [Evaluation of the effectiveness of premedication in patients with thyroid pathology in the preoperative period]. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and intensive care]. 2015, no 4 (S), pp. 45–46 (In Russ.).
10. Sharipov I.L. *Pokazateli sistemnoy gemodinamiki pri sochetannom primeneniі metodov zamestitel'noy terapii u detey s pochechnoy nedostatochnost'yu* [Indicators of systemic hemodynamics in the combined use of substitution therapy methods in children with renal insufficiency]. *MEDICUS.* Volgograd. 2020, no 5 (35), pp. 13–18 (In Russ.).
11. Sharipov I.L., Xolbekov B.Q., Akramov B.R. Hemodynamic gradations with combined use of extracorporeal detoxification methods in children with renal failure. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine.* Volume 07, Issue 03, 2020.2555-2563 (In English).

*Материал поступил в редакцию 21.10.21*

## **IMPLEMENTATION OF INTOXICATION BY COMBINED METHODS OF EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN RENAL INSUFFICIENCY IN CHILDREN**

**I.L. Sharipov**, Assistant at the Department of Anesthesiology,  
Intensive Care and Emergency Medicine  
Samarkand State Medical Institute  
(140100, Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur St., 18)  
E-mail. sharipov-il10@mail. ru.

**B.K. Kholbekov**, Assistant at the Department of Anesthesiology,  
Intensive Care and Emergency Medicine  
Samarkand State Medical Institute  
(140100, Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur St., 18)  
E-mail. sharipov-il10@mail. ru.

**Abstract.** *Research the effectiveness of detoxification methods carried out in 215 patients with acute renal failure (63) and CRF (152). In the analysis of the results revealed that, depending on the severity of patients possible options to connect to a combined dialysis methods hemosorption, plasmapheresis. This technique has reduced the level of intoxication, improve metabolism, changes in electrolyte metabolism level. The positive results obtained contribute to improving the general condition of patients, more efficient life expectancy in the most severe category of patients.*

**Keywords:** *extracorporeal detoxification, hemodialysis, hemosorbtion, plasmapheresis, children, acute renal failure, chronic renal failure.*

UDC 61

**HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF LEAVES OF *OCIMUM*  
*CANUM* LINN AGAINST THIOACETAMIDE INDUCED  
HEPATOTOXICITY IN RATS**

**A.K. Dash,**

Department of Pharmacy,  
Suresh Gyan Vihar University  
(302017, India, Jaipur, Rajasthan)  
Email: dashh@mail.ru

**J. Mishra,**

Department of Pharmacy,  
Suresh Gyan Vihar University  
(302017, India, Jaipur, Rajasthan)  
Email: dashh@mail.ru

**D.K. Dash,**

Royal College Of Pharmacy  
(492099, India, Raipur, Chattishgarh)  
Email: dashh@mail.ru

**Abstract.** *Liver is a vital organ performing wide range of functions, oxidative damage is implicated in the pathogenesis of various liver disorders. Present study was aimed at evaluating protective ability of Ocimum canum Linn against thioacetamide induced hepatotoxicity in rats. In this study, we evaluated the anti hepatotoxic effect of licorice aqueous and petroleum ether extract on the thioacetamide induced liver injury in a rat model. Hepatic damage, as revealed by histology and the increased activities of (AST), (ALT), alkaline phosphatase (ALP) (TP etc in rats by an administration of 50 mg/kg thioacetamide was injected intraperitoneally*

**Keywords:** *thioacetamide, Ocimum canum, Hepatoprotective effect, Liver damage, Lipid profile.*

### **1. Introduction**

Liver disorders being a serious health problem and still remain common and unconquered. In modern medicines only limited numbers of drugs are available for the treatment of liver disorders with so many adverse reactions. So for that reason various herbal based preparations are used for safe and effective treatment of liver disorders [2, 5]. Free radicals lead to cell damage through mechanisms of covalent binding and lipid peroxidation with subsequent tissue injury, cellular necrosis, rheumatoid arthritis as well as toxicity of many xenobiotics [4]. Now a days natural Antioxidant agents are preferred vastly than synthetic as they can protect human body from oxidative damage and free radicals with least side effects [8]. It is an unusual and very useful addition to the medicinal garden.

The present study was designed to investigate the hepatoprotective efficacy of aqueous and petroleum ether extract of *Ocimum canum* leaf in thioacetamide induced hepatotoxicity rats.

## 2. MATERIALS AND METHODS:

### 2.1. Plant material

Leaves of *Ocimum canum* were collected in the month of November 2011 from Dasapalla forest division, Nayagarh district of Odisha, India. The plant was authenticated from National Botanical Research Institute (NBRI) Lucknow.

**2.2. Preparation of plant extract for Phytochemical Screening and Hepatotoxicity Studies:** The *Ocimum canum* leaves were shade dried at room temperature and the dried leaves were powdered in a Wiley mill. Hundred grams of powdered *Ocimum canum* leaves was packed in a Soxhlet apparatus and extracted with water and petroleum ether. The extract was subjected to qualitative test for the identification of various phytochemical constituents as per standard procedures. The concentrated extract contains phytochemicals like Alkaloids, Carbohydrates, tannins, flavonoids and terpenoids etc. (5)

**2.3. Animals:** Normal healthy male Wistar albino rats  $200 \pm 25$  gm were used for present investigation. Animals were housed under standard environmental conditions at temperature ( $25 \pm 2$  °C) and light and dark (12:12 h). Rats were feed standard pellet diet ((golden feed, New Delhi) and water regularly.

**2.4. Acute Toxicity Study:** Acute oral toxicity study was performed as per OECD-423 guidelines (acute toxic class method. All animal experiments were approved by Institutional Animal Ethics Committee (IAEC) of PBRI, Bhopal (Reg No. – 1283/c/09/CPCSEA)

### 3. EXPERIMENTAL DESIGN

Rats were randomly divided into seven groups of six animals each and each group was kept in a separate cage. All the groups were treated orally for 7 days Group I served as normal control and was treated with vehicle (0.5 % carboxyl methyl cellulose). Group II served as toxin control and treated with vehicle (50 mg/kg thioacetamide was injected intraperitoneally (i.p). Group III served as standard and was treated with silymarin 25 mg/kg. Group IV was treated with 100 mg/kg aqueous extract of *ocimum canum* by suspending in 0.5 % carboxyl methyl cellulose. Group V was treated with 200 mg/kg aqueous extract of *ocimum canum* by suspending in 0.5 % carboxyl methyl cellulose, Group VI was treated with 100 mg/kg petroleum ether extract of *ocimum canum* by suspending in 0.5 % carboxyl methyl cellulose, Group VII was treated with 200 mg/kg petroleum ether extract of *ocimum canum* by suspending in 0.5 % carboxyl methyl cellulose On the 6th day, rats of group II, III, IV, V, VI & VII were treated with a single dose of administration of 50 mg/kg thioacetamide was injected intra peritoneally (i.p).

### 4. RESULTS AND DISCUSSION

#### 4.1. Functional and Physical parameters

TST, Wet liver weight, Wet liver volume. In functional parameter we check the Thiopentone induced sleeping time (TST), by injecting thiopental sodium. Food was withdrawn and water given ad libitum 12 hr before thiopental injection. The animals are placed on the table after loss of righting reflex. The time interval between loss and regain of righting reflex was measured as Thiopentone induced sleeping time (TST). The animal were sacrificed and the abdomen was cut open to removed the liver. The liver was observed for Wet liver weight and Wet liver volume. All the reading are expressed in the following table 1 and graphical representation shows in fig. 1.

Table 1

Group	(TST)	Liver weight (g/100 g)	Liver volume (ml/100 g)
Normal	$75.66 \pm 1.72$	$4.23 \pm 0.075$	$4.4 \pm 0.11$
Toxicant thioacetamide	$155.66 \pm 2.66$	$6.34 \pm 0.32$	$6.68 \pm 0.27$
Std group Silymarin	$75.33 \pm 1.40$	$4.82 \pm 0.18$	$4.9 \pm 0.05$
OC(PE)lowdose100mg/kg	$142.83 \pm 4.90$	$5.64 \pm 0.311$	$6.3 \pm 0.11$
OC(PE)high dose 200 mg/kg	$93.66 \pm 2.09$	$4.80 \pm 0.18$	$5.48 \pm 0.14$
OC(AQ) low dose 100 mg/kg	$144.83 \pm 2.53$	$5.58 \pm 0.31$	$6.05 \pm 0.04$
OC(AQ)high dose 200 mg/kg	$108.83 \pm 2.84$	$4.62 \pm 0.25$	$5.08 \pm 0.13$

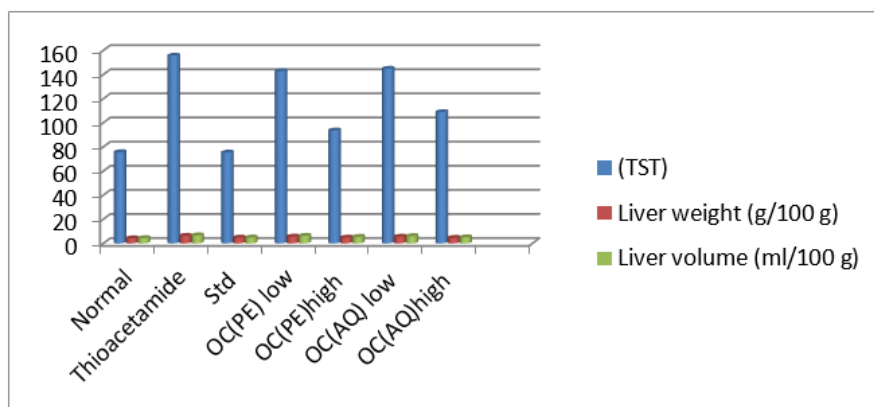


Fig. 1

#### 4.2. Biochemical parameters

The blood was collected from all animals by puncturing retro-orbital plexus. After collection the blood samples were allowed to clot for 45 min at room temperature. Serum was separated by centrifugation at 2500 rpm at 300 °C for 15 min and utilized for the estimation of various biochemical parameters namely SGOT, SGPT [9], SALP [6], serum bilirubin [7] and total protein [3]. All the reading are expressed in the following table 2, and its graphical representation occur by Fig. 2.

Table 2

Group	ALT (U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	BILD (U/L)	BILT (U/L)	ALB (mg/dl)	PRO (mg/dl)
Normal	41.71 ± 1.2	95.35 ± 3.31	109.21 ± 2.61	0.196 ± 0.008	0.623 ± 0.013	4.28 ± 0.16	8.04 ± 0.45
Toxicant thioacetamide	130.05 ± 1.52	350.51 ± 1.79	158.95 ± 1.93	0.806 ± 0.008	1.30 ± 0.01	2.57 ± 0.12	2.66 ± 0.32
Std group Silymarine	44.21 ± 2.18	99.87 ± 1.19	116.01 ± 2.17	0.215 ± 0.026	0.721 ± 0.018	3.92 ± 0.10	6.98 ± 0.30
OC (PE) low dose 100 mg/kg	100.61 ± 3.69	338.21 ± 4.5	135.8 ± 2.22	0.743 ± 0.021	1.236 ± 0.029	2.96 ± 0.16	6.07 ± 0.22
OC (PE) high dose 200 mg/kg	54.74 ± 2.23	170.60 ± 3.4	115.08 ± 2.67	0.445 ± 0.02	0.831 ± 0.056	3.85 ± 0.29	8.48 ± 0.06
OC (AQ) low dose 100 mg/kg	98.77 ± 1.08	335.58 ± 3.6	120.11 ± 3.49	0.726 ± 0.013	1.201 ± 0.018	2.90 ± 0.09	6.14 ± 0.27
+OC (AQ) high dose 200 mg/kg	50.9 ± 1.81	148.88 ± 3.4	105.35 ± 1.64	0.331 ± 0.013	0.795 ± 0.012	3.84 ± 0.22	8.24 ± 0.19

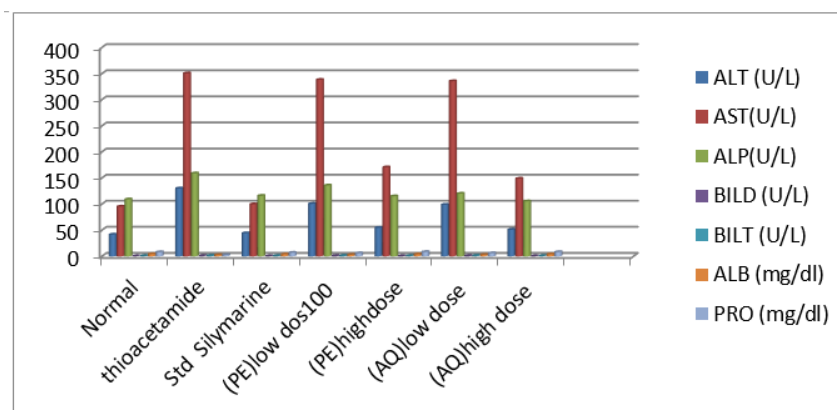
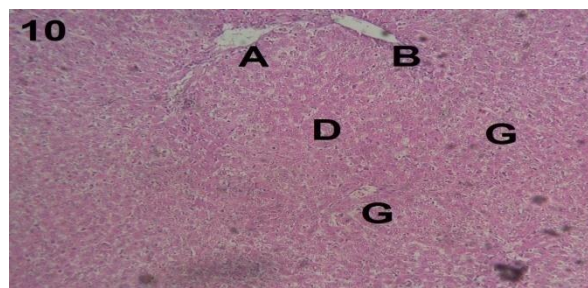
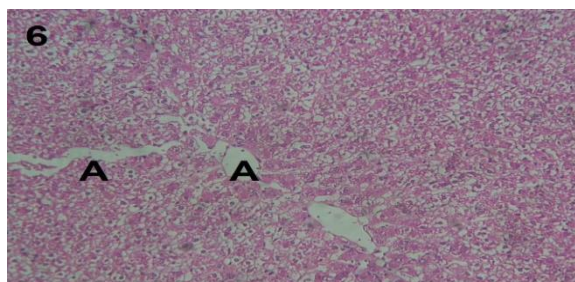


Fig. 2

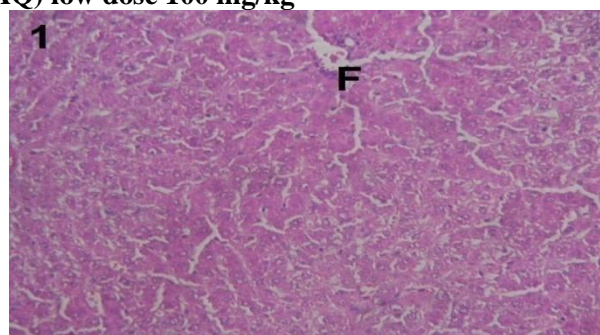
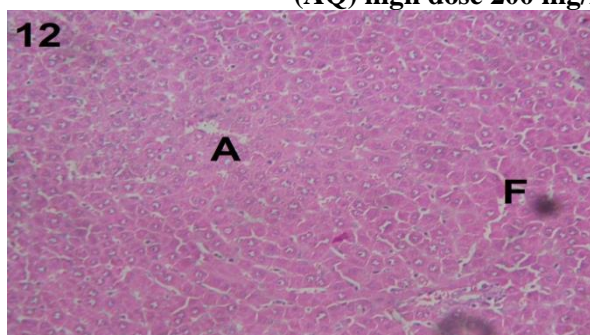


### 4.3. Histopathological studies of the Liver sections.

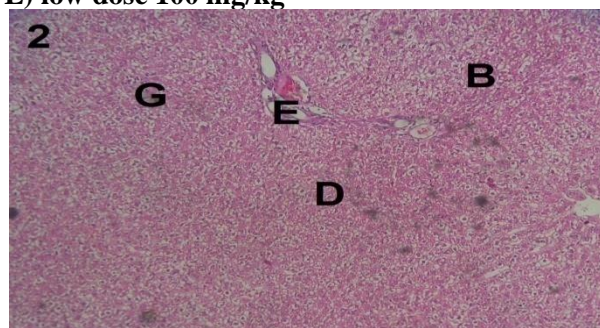
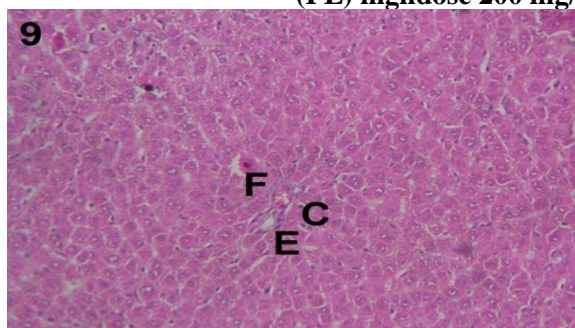
For histopathological study, On day 28, All animals were sacrificed by under mild ether anesthesia. The whole liver from each animal was removed after sacrificing the animal and was collected in 10 % formalin solution, and immediately processed by the paraffin technique. Sections of 5 micron thickness were cut and stained by haematoxylin and eosin (H & E) for histological examination. Then the slides were examined by pathologist and the pictures were clicked with the help of a binocular microscope fixed with a camera.



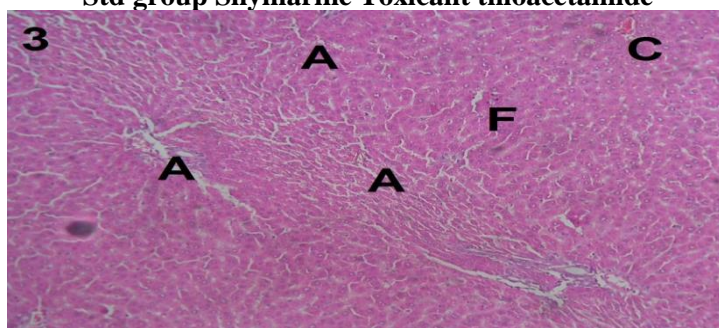
(AQ) high dose 200 mg/kg (AQ) low dose 100 mg/kg



(PE) highdose 200 mg/kg (PE) low dose 100 mg/kg



Std group Silymarine Toxicant thioacetamide



Normal

(A – Portal traid, B – portal inflammation, C – central vein, D – totally degenaretion, E – sinusoids, F – plates of hepatocytes, G – Pknosis)

**CONCLUSION**

The present investigation indicates that OC (AQ) and OC (PE) extract shows significant protection against thioacetamide-induced toxicity by its ability to ameliorate the lipid peroxidation through the free radicals scavenging activity. Our study also showed that aqueous extract of ocimum canum in the dose of 100mg/kg and 200mg/kg has greater effect than petroleum ether extract at the same dose level. Therefore aqueous extract appears to be useful in the attenuation of thioacetamide induced lipid peroxidation and showed more prominent effect than petroleum extract. Both the extract showed significant activity against thioacetamide induced liver damage in rats when compared with that of standard drug silymarin. Further investigation is underway to determine the exact phytoconstituents in the extracts that are responsible for its hepatoprotective effect.

**REFERENCES**

1. Behera et al Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2012, 2 (4), 122-128.
2. Chatterjee T.K., Books and Applied Allied (P) Ltd, Calcutta, 2000, p. 143.
3. Gornall A.G., Bardwill C.J., David M.M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. J Biol Chem 1949; 177: 751-756.
4. Kappus H., Oxidative Stress, 1985, p. 273.
5. Karan M., Vasisht K., Handa S.S., Phytother. Res., 1999. 13: 24-30.
6. King E.J., Armstrong A.R. A convenient method for determining of Serum and bile phosphatase activity. J Canad. Med. Assoc 1934; 31: 376-381.
7. Malloy H.T., Evelyn K.A. The determination of bilirubin with the photometric colorimeter. J Biol Chem 1937; 119: 481-490.
8. Osawa T., Kavakishi S., Namiki M., Kuroda Y. Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms II, New York. Plenum, 1990, P. 139-153.
9. Retimen S., Frankel S.A. Colorimetric method for determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvate transaminases. Am J Clin Pathol. 1957; 28: 56-63.

**REFERENCES**

1. Behera et al Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2012, 2 (4), 122-128.
2. Chatterjee T.K., Books and Applied Allied (P) Ltd, Calcutta, 2000, p. 143.
3. Gornall A.G., Bardwill C.J., David M.M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. J Biol Chem 1949; 177: 751-756.
4. Kappus H., Oxidative Stress, 1985, p. 273.
5. Karan M., Vasisht K., Handa S.S., Phytother. Res., 1999. 13: 24-30.
6. King E.J., Armstrong A.R. A convenient method for determining of Serum and bile phosphatase activity. J Canad. Med. Assoc 1934; 31: 376-381.
7. Malloy H.T., Evelyn K.A. The determination of bilirubin with the photometric colorimeter. J Biol Chem 1937; 119: 481-490.
8. Osawa T., Kavakishi S., Namiki M., Kuroda Y. Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms II, New York. Plenum, 1990, P. 139-153.
9. Retimen S., Frankel S.A. Colorimetric method for determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvate transaminases. Am J Clin Pathol. 1957; 28: 56-63.

*Материал поступил в редакцию 10.10.21*

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИСТЬЕВ *OSIMUM CANUM LINN* ПРОТИВ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТИОАЦЕТАМИДОМ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У КРЫС

**А.К. Даш,**

Университет имени Суреша Гьяна Вихара  
(302017, Индия, Джайпур, Раджастан)  
Email: dashh@mail.ru

**Дж. Мишра,**

Университет имени Суреша Гьяна Вихара  
(302017, Индия, Джайпур, Раджастан)  
Email: dashh@mail.ru

**Д.К. Даш,**

Главный Королевский колледж  
(492099, Индия, Райпур, Чхаттисгарх)  
Email: dashh@mail.ru

**Аннотация.** Печень является жизненно важным органом, выполняющим широкий спектр функций, окислительное повреждение участвует в патогенезе различных заболеваний печени. Настоящее исследование было направлено на оценку защитной способности *Ocimum sanctum Linn* против индуцированной тиацетамидом гепатотоксичности у крыс. В этом исследовании мы оценили антигепатотоксическое действие водного экстракта солодки и петролейного эфира на вызванное тиацетамидом повреждение печени на модели крыс. Повреждение печени, выявленное гистологией, и повышенная активность (АСТ), (АЛТ), щелочной фосфатазы (АЛФ) (ТФ и т.д.) у крыс при введении 50 мг/кг тиацетамида вводили внутривентриально.

**Ключевые слова:** тиацетамид, *Ocimum sanctum*, гепатопротекторное действие, повреждение печени, липидный профиль.

УДК 616.8

## ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ СЕЗОННЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**С.В. Зимина**, кандидат физико-математических наук, доцент  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
(603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Ашхабадская, 4)  
Email: zim.svv@mail.ru

**Р.Г. Айрапетов**, доктор медицинских наук, профессор  
Волжский государственный университет водного транспорта,  
(603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 5)  
Email: zim.svv@mail.ru

**С.И. Рапопорт**, доктор медицинских наук, профессор  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
(119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4)  
Email: zim.svv@mail.ru

***Аннотация.** В статье обсуждаются возможные механизмы развития сезонных аффективных расстройств. В качестве пускового звена рассматривается рассогласование функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса и дорсальных ядер шва, а также супрахиазматических ядер гипоталамуса и сетчатки. Рассматриваются пути возникновения речедвигательной заторможенности. Обсуждаются компенсаторные механизмы, которые могут быть истощены при развитии сезонных аффективных расстройств.*

***Ключевые слова:** сезонные аффективные расстройства, супрахиазматические ядра гипоталамуса, дорсальные ядра шва, ритм сна – бодрствования, ритмы внутренних органов, десинхроноз.*

Вопрос об анатомических структурах, приводящих к развитию сезонной депрессии ставится уже много лет. Это связано с тем, что данное расстройство характеризуется десинхронозом ритмики внутренних органов и систем, наступающим в связи с изменениями длины светового дня весной и осенью. Наличие такого маркера депрессии позволяет выдвигать на роль пускового звена этого расстройства различные мозговые структуры, которые могли бы привести к десинхронозу ритмики организма и через это – к развитию сезонной депрессии.

Так, на роль депрессогенной структуры в работе [1] выдвигается эпифиз. Автор объясняет свою версию тем, что эпифиз способен затягивать ритмику основного ритмоводителя – супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса и через это, возможно, приводит к развитию сезонной депрессии. Кроме того, у больных сезонной депрессией обнаружены иные, по сравнению со здоровыми лицами, концентрации эпифизарного гормона мелатонина [1, 11].

В другой работе [2] на роль мозговой структуры, ответственной за возникновение

депрессии, выдвигается стриатум. В качестве обоснования своей версии автор приводит факт, что повторная стимуляция стриатума способна сдвигать акрофазу ритма суточной подвижности на ранние ночные часы.

Еще одной структурой, которая обсуждается как пусковое звено развития сезонной депрессии, являются дорсальные ядра шва (ДЯШ) [8]. Автор аргументирует свою точку зрения тем, что дорсальные ядра шва – это мозговая структура, богатая нейромедиатором серотонином, а на современном этапе дисбаланс серотонина в мозге является одной из гипотез развития сезонной депрессии [12, 13].

Однако думается, что было бы слишком большим упрощением считать, что отдельно взятая мозговая структура может привести к развитию сезонной депрессии, поскольку мозг обладает большими резервами компенсации, и поэтому можно предполагать, что сезонная депрессия разовьется, лишь когда во взаимодействие (под влиянием одной неверно функционирующей структуры) включатся несколько сопряжённых структур мозга. Этот факт подтверждают и клинические наблюдения – сезонная депрессия – это не только десинхронизация ритмики организма, но и психомоторная заторможенность. За ритмику внутренних органов и двигательную сферу отвечают различные структуры мозга, поэтому можно предполагать, что и в развитии сезонной депрессии участвует целый ряд мозговых структур.

В данной статье предлагается два варианта «запуска» сезонных аффективных расстройств (САР) с общим одинаковым вовлечением в патологическое функционирование ряда структур мозга, сопряжённых с первично неверно функционирующей структурой.

**Схема функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса и сопряжённых с ними структур мозга.**

Супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ) обладают всеми свойствами осцилляторов и являются эндогенными ритмоводителями – имеют нейрональную активность с собственной циркадианной частотой, способны к захвату ритма внешнего синхронизатора – фотопериода и могут синхронизировать свой ритм с внешним фотопериодом. Кроме того, супрахиазматические ядра главные синхронизаторы для многих ритмов, например, таких, как температурная регуляция, цикл сон – бодрствование, суточный ритм сердечных сокращений, ритмика эндокринной системы [10].

Супрахиазматические ядра гипоталамуса функционируют при тесном взаимодействии с сопряжёнными структурами мозга – стриатумом, эпифизом, гиппокампом и дорсальными ядрами шва. Рассмотрим более подробно влияние этих структур на СХЯ гипоталамуса.

Роль эпифиза в организации циркадианного периодизма заключается в формировании более четкого рисунка поведенческих ритмов на протяжении суток, с другой – состоит в затягивании периода колебаний циркадианной ритмики [2, 3].

Стриатум, как и СХЯ гипоталамуса, является осциллятором, генерирующим короткопериодные (секундного и минутного диапазонов) колебания. Данный осциллятор является вторичным по отношению к супрахиазматическим ядрам гипоталамуса. Повторная стимуляция стриатума снижает амплитуду суточной подвижности со смещением её акрофазы на ранние ночные часы [2, 6].

Ядра шва – еще одна структура, которая получает фотопериодический сигнал от СХЯ гипоталамуса. От ядер шва супрахиазматические ядра получают обратную серотонинергическую афферентацию [10]. Электрическая стимуляция ядер шва тормозит гипоталамические нейроны [3].

Обсудим взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса и гиппокампа. Согласно работе [4], следует говорить о существовании своего рода антагонистических взаимоотношений между указанными структурами. Так, авторы отмечают, что физиологическая роль супрахиазматических ядер гипоталамуса должна сводиться к синхронизации, а гиппокамп – к десинхронизации колебательных процессов. Гиппокамп обладает свойствами осциллятора и в ситуациях неопределённости генерирует

специфический для него тета – ритм на ЭЭГ [4].

### **Дорсальные ядра шва и соматизированные аффективные расстройства.**

Взаимодействие дорсальных ядер шва и супрахиазматических ядер гипоталамуса характеризуется торможением гипоталамических нейронов под влиянием дорсальных ядер шва [3]. Можно думать, что между данными структурами устанавливаются отношения с отрицательной обратной связью, при которой дорсальные ядра шва тормозят нейроны СХЯ гипоталамуса в период их высокой активности, т.е. в светлое время суток, и не влияют на низкую активность СХЯ гипоталамуса в темное время суток.

Отрицательная обратная связь – это условие устойчивой работы любой системы, и можно предполагать, что оно справедливо и для взаимодействия дорсальных ядер шва и супрахиазматических ядер гипоталамуса. Иными словами, условие устойчивого взаимодействия данных структур мозга предполагает синхронное увеличение их активности в светлое время суток и уменьшение активности в темное время. В противном случае без сдерживающего влияния ДЯШ днем возможен неограниченный рост активности СХЯ гипоталамуса, а наличие активных дорсальных ядер шва в темное время суток может привести к полному подавлению функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса ночью, и без того подавленных темнотой.

Можно предполагать, что рассогласование синхронного функционирования дорсальных ядер шва и супрахиазматических ядер гипоталамуса – один из возможных механизмов запуска сезонных аффективных расстройств. Изменения длины светового дня весной и осенью – это то время, когда меняется длина периодов активности СХЯ гипоталамуса и дорсальных ядер шва. Однако дорсальные ядра шва могут быть «инертными», т.е. опаздывать с уменьшением активности при наступлении темноты или опаздывать с увеличением активности при наступлении светлого времени суток. Дорсальные ядра шва могут также быть «реактивными», т.е. уменьшать свою активность до наступления темноты и увеличивать свою активность до наступления светлого времени суток.

«Инерционность» и «реактивность» дорсальных ядер шва исходно является малой, т.к. времена восхода и захода Солнца день ото дня меняются не более, чем на 2-3 минуты, даже весной и осенью в период самых быстрых изменений длины светового дня. Однако по мере все большего изменения длины светового дня время рассогласования между дорсальными ядрами шва и супрахиазматическими ядрами гипоталамуса нарастает.

Рассогласование функционирования указанных структур приводит к двум эффектам:

1. подавлению функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса, когда деятельность СХЯ тормозится одновременно темнотой и активными дорсальными ядрами шва;

2. неограниченному росту активности супрахиазматических ядер гипоталамуса, когда одновременно наличие светлого времени суток и отсутствие активности ДЯШ усиливают работу СХЯ гипоталамуса.

И подавление активности СХЯ гипоталамуса, и гиперфункция данных ядер приведут в первую очередь к сдвигу фазы ритма сна – бодрствования, зависящего от этой структуры мозга. Однако в первом случае (при подавлении активности СХЯ) будет иметь место общее уменьшение активации болевающего человека, а во втором случае (при гиперфункции СХЯ) – появление эпизодов возбуждения утром или вечером, которые по мере увеличения изменений длины светового дня будут захватывать все большее время в течение суток.

Подавление активности супрахиазматических ядер вечером во время наступления темноты приводит к сдвигу ритма сна – бодрствования в сторону ранних часов. В цикле сна, образно говоря, пропускается его начало, сон стартует с более поздней своей фазы, чем был бы должен. Этот факт подтверждается тем, что дорсальные ядра шва в норме отвечают за наступление быстрого сна [12]. Следовательно, их гиперфункция может приводить к укорочению латентного периода наступления фазы быстрого сна и увеличению представленности быстрого сна в течение ночи. Эти два признака являются, согласно

литературным данным, характерными признаками эндогенной депрессии [1,14,16]. Сдвиг ритма уровня бодрствования приводит к ранним утренним пробуждениям и неустойчивому сну во второй половине ночи.

Подавление и гиперфункция супрахиазматических ядер гипоталамуса приведут также к сдвигу фаз ритмики подчинённых органов. Можно думать, что у тех ритмов, чья акрофаза не наступила к моменту аномального функционирования СХЯ гипоталамуса, подавление ритмики СХЯ вызовет сдвиг фазы в сторону более ранних часов, усиление ритмики СХЯ передвинет фазы подчинённых ритмов в сторону более поздних часов. Если же акрофаза подчинённого ритма миновала к моменту аномальной деятельности супрахиазматических ядер гипоталамуса, то подавление ритмики СХЯ вызовет сдвиг фазы подчинённого ритма в сторону более поздних часов, а гиперактивность СХЯ – в сторону более ранних часов.

Таким образом, рассогласование синхронной деятельности дорсальных ядер шва и супрахиазматических ядер гипоталамуса вызовет в организме заболевшего человека десинхронизацию ритмики внутренних органов, который согласно данным литературы, является признаком эндогенной депрессии [5], а также эпизоды состояния возбуждения, сопровождающиеся десинхронизацией ритмики, что может быть расценено как наступление маниакальной фазы.

#### **Дисфункция сетчатки и соматизированные аффективные расстройства.**

Можно предполагать, что дисфункция сетчатки – ее повышенная или пониженная светочувствительность в первую очередь скажется на функционировании супрахиазматических ядер гипоталамуса.

Можно предположить существование четырёх вариантов дисфункции сетчатки:

1. постоянно пониженная светочувствительность;
2. постоянно повышенная светочувствительность;
3. «инертная» светочувствительность при изменениях длины светового дня;
4. «реактивная» светочувствительность при изменениях длины светового дня.

В условиях постоянной длины светового дня пониженная фоточувствительность сетчатки проявит себя в том, что лица с данным состоянием будут плохо видеть в условиях слабой освещенности. При повышенной светочувствительности сетчатки можно ждать непереносимости яркого света и трудностей адаптации глаз при переходе из темноты в освещённое помещение.

##### 1) Постоянно пониженная светочувствительность сетчатки.

Можно предполагать, что пониженная светочувствительность в условиях тёмного и короткого зимнего дня приведёт к дополнительному уменьшению активности супрахиазматических ядер гипоталамуса и без того ослабленной низким уровнем освещённости. Изменения функционирования СХЯ гипоталамуса скажутся на ритме сна – бодрствования в виде общего уплощения его амплитуды, что клинически выразится в появлении дневной сонливости. Ритмика внутренних органов не претерпит изменений фазы. Можно ожидать уменьшения её амплитуды – общего уменьшения активности органов и систем организма, подчинённых супрахиазматическим ядрам гипоталамуса. Можно предполагать, что ритмика будет соответствовать сниженному уровню бодрствования.

##### 2) Постоянно повышенная светочувствительность сетчатки.

Повышенная светочувствительность сетчатки проявит себя только в период сезонов года, характеризующихся повышенной освещённостью, а именно, летом, когда световой день максимален, и Солнце высоко стоит над горизонтом, а также весной во время увеличения длины светового дня и увеличения яркости освещения. Можно предполагать, что в это время увеличенная яркость светового дня приведет к дополнительной активации супрахиазматических ядер гипоталамуса. Повышенная светочувствительность сетчатки также привнесёт в работу СХЯ дополнительную активацию, что скажется в первую очередь на ритме сна – бодрствования, который все более (по мере увеличения яркости освещённости) будет стремиться к состоянию возбуждения. При окончании светлой части

суток состояние возбуждения будет исчезать постепенно, поэтому возможны трудности засыпания и ранние пробуждения с началом светового дня. Ритмика внутренних органов, подчинённых влиянию супрахиазматических ядер гипоталамуса также претерпит изменения и по своим характеристикам будет соответствовать состоянию возбуждения. Можно предполагать, что состояния, связанные с повышенной светочувствительностью сетчатки, не будут непосредственно приводить к сдвигу фаз ритмики организма, изменятся только ее частоты.

Таким образом, можно ожидать, что депрессии при пониженной светочувствительности сетчатки будут осенними и зимними – с повышенной сонливостью и адинамией, а мании при повышенной светочувствительности сетчатки будут возникать только в весенне – летний период, что по литературным данным, имеет место в рамках шизофрении [15].

3) «Инертная» и «реактивная» светочувствительность сетчатки при изменениях длины светового дня.

Выше были описаны состояния, характеризующиеся общей дисфункцией светочувствительности сетчатки, которая одинаково изменена в течение суток. Однако можно думать, что светочувствительность сетчатки имеет суточную динамику. В светлое время суток для оптимального различения предметов глазу нужна меньшая фоточувствительность, чем в тёмное время суток. Поэтому можно предполагать, что днём светочувствительность сетчатки меньше, чем ночью. По этой причине светочувствительность сетчатки должна находиться в реципрокных отношениях с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, которые, наоборот, имеют высокую активность днём и низкую – ночью.

Изменения длины светового дня весной и осенью приводят к перестройке длин периодов активности и покоя СХЯ гипоталамуса. Такая же перестройка должна иметь место и для светочувствительности сетчатки для того, чтобы имело место согласованное функционирование сетчатки и супрахиазматических ядер гипоталамуса. Однако можно предполагать, что достижение синхронной работы этих структур мозга возможно лишь при нормальной реактивности сетчатки. Если же светочувствительность сетчатки увеличивается слишком медленно при наступлении темноты вечером и слишком медленно уменьшается утром при наступлении светлой части суток, то можно условно говорить об «инертной» светочувствительности сетчатки. При быстрых изменениях длины светового дня «инертная» сетчатка не будет успевать перестроить свое функционирование, причём рассогласование ее активности с активностью СХЯ гипоталамуса будет нарастать по мере роста изменений длины светового дня.

«Реактивная» сетчатка обладает противоположными свойствами – опережать в своём функционировании изменения длины светового дня. Такая сетчатка укорачивает осенью период своей низкой светочувствительности на большую величину, чем интервал времени, на который укорачивается день. «Реактивная» сетчатка увеличивает дневной период своей низкой активности весной быстрее, чем растёт световой день.

По мере увеличения изменений длины светового дня всё более увеличивается время, в течение которого функционирование супрахиазматических ядер гипоталамуса и сетчатки рассогласовано. Рассогласование работы указанных структур мозга (как в случае «инертной», так и «реактивной» сетчатки) может привести к двум возможным ситуациям:

1. активность СХЯ гипоталамуса подавлена (возможна, когда СХЯ подавляются одновременно наступившей темнотой и всё ещё низкой светочувствительностью сетчатки, не пропускающей к супрахиазматическим ядрам гипоталамуса даже минимальную освещённость);

2. активность СХЯ гипоталамуса излишне повышена (имеет место, когда функционирование СХЯ стимулируется светлой частью суток и повышенной светочувствительностью сетчатки, ещё не закончившейся с тёмного времени суток).



Таким образом, рассогласование активности сетчатки и супрахиазматических ядер гипоталамуса весной и осенью во время быстрых изменений длины светового дня приводит к тем же последствиям, что и рассогласование работы дорсальных ядер шва и СХЯ гипоталамуса, т.е. подавлению активности СХЯ или к их гиперфункции. Последствия, которые наступают при дисфункции сетчатки, те же, что и при дисфункции дорсальных ядер шва. Имеет место сдвиг фазы ритма сна – бодрствования, что приводит к нарушениям сна, а также десинхроноз ритмики внутренних органов, подчинённых влиянию СХЯ гипоталамуса. Иными словами, развивается либо соматизированная депрессия, либо мания, проявляющаяся в виде эпизодов возбуждения и десинхроноза ритмики внутренних органов.

#### **Развитие двигательных нарушений при сезонных аффективных расстройствах.**

Выше были описаны механизмы развития нарушений сна и десинхроноза ритмики организма при сезонных аффективных расстройствах. Однако данные симптомы не исчерпывают симптоматики сезонных аффективных расстройств. Развитие большого депрессивного эпизода и развернутой мании предполагает появление двигательных нарушений – речедвигательной заторможенности при депрессии и речедвигательного возбуждения при мании.

Согласно теории Бернштейна Н.А. об уровневой организации движений, ритмика внутренних органов принадлежит к движениям самого нижнего уровня А [7]. Таким образом, часть движений данного уровня претерпевает десинхронизацию непосредственно при дисфункции супрахиазматических ядер гипоталамуса.

Однако дисфункция СХЯ гипоталамуса не может непосредственно повлиять на более высокие уровни системы организации движений. Стриатум, согласно Бернштейну Н.А., отвечает за организацию движений уровня С – движений, в которых требуется учёт пространства [7]. Стриатум имеет эфферентную связь с паллидумом, организующим движения уровня В – синергические движения, обеспечивающие слаженную работу мышц [7]. Паллидум же посылает эфференты к красному ядру, отвечающему за организацию движений уровня А – тонус скелетной мускулатуры и движения внутренних органов [7]. Таким образом, дисфункция стриатума должна привести не только к нарушениям движений уровня С, но также и движений, принадлежащих к нижележащим уровням В и А.

Рассмотрим, что происходит в системе структур мозга, сопряжённых с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, при подавлении функционирования СХЯ. Можно предположить, что при подавлении активности супрахиазматических ядер гипоталамуса на роль ведущей структуры в системе СХЯ гипоталамуса и четырех петель их обратной связи (рисунок 1) выдвигается эпифиз. Обоснованием этому факту может служить то обстоятельство, что эпифиз связан собственными связями со всеми структурами, входящими в указанную систему. Эпифиз связан мелатониновыми эфферентными связями с СХЯ гипоталамуса [3, 11], стриатумом [2] и гиппокампом [4], а также посредством латерального ядра уздечки [10] – с дорсальными ядрами шва.

Из литературы известно, что эпифиз затягивает периоды колебаний супрахиазматических ядер гипоталамуса и стриатума [2]. Следовательно, при подавлении функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса возросшее влияние эпифиза приведёт к затягиванию периода колебаний стриатума. Стриатум имеет колебания, период которых находится в минутном диапазоне [2, 6]. В этом же диапазоне находятся периоды ритмики двигательной системы [12]. Как уже отмечалось, стриатум, согласно теории Бернштейна Н.А., отвечает за организацию движений, в которых требуется учёт пространственной составляющей [7]. Таким образом, затягивание периода ритмики стриатума по причине возросшего влияния эпифиза приведет к затягиванию периодов ритмики пространственных движений – возникает двигательная заторможенность.

Первоначально двигательная заторможенность затронет только движения уровня С, связанные с пространственным полем. Однако можно сказать, что паллидум, организующий движения нижележащего уровня В (движения – синергии, отвечающие за плавность и

координированность двигательных актов), непосредственно подчинён стриатуму. По этой причине затягивание ритмики стриатума немедленно внесет коррективы в функционирование паллидума – движения уровня В также окажутся заторможенными.

Одновременно с уровнями С и В дезорганизацию претерпят движения уровня А, за организацию которых ответственны образования группы красного ядра [7], поскольку паллидум имеет эфферентные связи с красным ядром. Выше отмечалось, что десинхронизация ритмики внутренних органов, подчинённых влиянию супрахиазматических ядер гипоталамуса, произойдет первично вследствие дисфункции СХЯ. Ритмика внутренних органов, хотя и принадлежит к движениям уровня А, однако, является только частью движений этого уровня. Поэтому вместе с нарушением активности супрахиазматических ядер гипоталамуса первоначально дезорганизуется только часть движений уровня А. Полная дезорганизация происходит только при нарушении функционирования образований группы красного ядра.

Таким образом, при вовлечении в патологическое функционирование стриатума возникает двигательная заторможенность, охватывающая движения уровней А, В и С.

Дезорганизация движений более высоких уровней также возможна по причине наличия у паллидума связи с латеральным ядром перегородки [10], а через него – с моторным, зрительным, соматосенсорным и слуховым участками неокортекса [9]. Согласно Н.А. Бернштейну, движения уровня D организуются группой премоторных полей коры (6, 8, 42 Brodmann) [7]. Теменная область коры, к которой принадлежит зрительная зона, имеет связи с премоторной зоной, следовательно, движения уровня D, отвечающие за взаимодействие человека с предметом, также оказываются дезорганизованными.

Бернштейн Н.А. не указал, какие именно отделы мозга организуют движения уровня E (сложные двигательные цепи, объединённые единым замыслом, в частности, смысловое содержание речи и письма). Однако он отметил, что эти области, вероятнее всего, принадлежат коре больших полушарий [7]. Можно думать, что смысловая организация речи и письма также окажется заторможенной, поскольку латеральное ядро перегородки, через которое проходит сигнал с двигательных структур мозга, имеет обширные связи в коре больших полушарий.

Таким образом, подавление функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса приводит к высвобождению активности эпифиза и через это – к затягиванию ритмики двигательных структур на всем протяжении системы организации движений, начиная уровнем А и заканчивая уровнем E.

Несколько слов о речевой заторможенности. Речевая моторика принадлежит к движениям уровня В, в которых требуется согласованная деятельность различных мышц голосового и дыхательного аппаратов. По этой причине речевая заторможенность возникнет одновременно с заторможенностью других движений, принадлежащих уровню В и контролируемых паллидумом. Смысловая компонента речи организуется более высоким уровнем E, однако скорость речи обеспечивается фоновыми составляющими движений, принадлежащими уровню В, которые при подавлении активности СХЯ гипоталамуса оказываются заторможенными.

О возникновении идеаторной заторможенности можно высказать только предположения. Их несколько. Во-первых, можно думать, что мыслительная деятельность тесно связана с речевой. При размышлениях мы думаем словами и на конкретном языке, и поэтому в процессе мышления присутствует внутреннее проговаривание мыслей. При возникновении речевой заторможенности можно ждать замедления этого проговаривания, что воспринимается как неспособность быстро думать.

Во-вторых, в качестве идеаторной заторможенности может быть расценена заторможенность уровня E – координаций речи и письма, т.е. замедленность в планировании и реализации речевых двигательных программ. Возможно, именно это иногда расценивается больными как поглупение при депрессии.

Таким образом, подавление активности супрахиазматических ядер гипоталамуса вызывает появление новой ведущей структуры в системе СХЯ гипоталамуса и петель их обратной связи, а именно, эпифиза, влияние которого на стриатум приводит к моторной заторможенности движений всех уровней системы организации движений.

### **О компенсаторных механизмах при развитии сезонных аффективных расстройств.**

Мозг человека обладает большими возможностями компенсации. Это свойство мозга проявит себя и при развитии сезонных аффективных расстройств. Как уже обсуждалось выше, супрахиазматические ядра гипоталамуса устанавливают отношения отрицательной обратной связи со своими сопряженными структурами – дорсальными ядрами шва и сетчаткой. Совместное влияние ритма фотопериодизма и функционирования этих структур обеспечивает оптимальную активацию супрахиазматических ядер гипоталамуса. При рассогласовании функционирования СХЯ и одной из сопряженных структур (ДЯШ или сетчатки) подавления или гиперфункции супрахиазматических ядер гипоталамуса не наступает, если вторая сопряженная структура перестроит свое функционирование так, чтобы компенсировать возникшие сдвиги в активности СХЯ. Можно думать, что сезонные аффективные расстройства развиваются, когда компенсаторные механизмы оказываются недостаточными. Иными словами, соматизированная депрессия и мания с десинхронизмом ритмики развиваются, когда дорсальные ядра шва неспособны компенсировать нарушение активности СХЯ гипоталамуса при дисфункции сетчатки, и когда изменения светочувствительности сетчатки уже не компенсируют дисфункции СХЯ при рассогласовании их совместной работы с дорсальными ядрами шва. Речедвигательная заторможенность – это следствие уже более тяжелых нарушений, а именно, смены управляющей структуры в системе СХЯ гипоталамуса и петель их обратной связи и высвобождении активности эпифиза.

### **Заключение.**

В представленной статье были проанализированы отношения в системе супрахиазматических ядер гипоталамуса и петель их обратной связи. Анализ данных взаимоотношений показывает возможные пути развития сезонных аффективных расстройств. Однако необходимо отметить, что аффективная фаза – это состояние, которое является результатом нарушения функционирования целого ряда мозговых структур, которому предшествует истощение компенсаторных механизмов. Можно думать, что внешний контроль активности супрахиазматических ядер гипоталамуса с помощью дозированного освещения и темноты позволил бы усилить компенсаторные механизмы и остановить развитие депрессивных и маниакальных эпизодов.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Арушанян, Э.Б. Эпифиз и депрессия / Э.Б. Арушанян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91. – № 6. – С. 108–112.
2. Арушанян, Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения / Э.Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1996. – Т. 46. – № 1. – С. 15–22.
3. Арушанян, Э.Б. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // В кн.: Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт «Хронобиология и хрономедицина» / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 50– 64. 488 с.
4. Арушанян, Э.Б. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32. – № 1. – С. 79–95.
5. Арушанян, Э.Б. Депрессия и нарушения суточного ритма / Э.Б. Арушанян, В.С. Чудновский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – Т. 88. – № 4. – С. 126–131.
6. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Стриатные дофаминергические механизмы и специфическая активность антидепрессантов / Э.Б. Арушанян, Е.В. Щетинин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994. – Т. 57. – № 3. – С. 60–64.

7. Бернштейн, Н.А. Физиология движений и активность / Н.А. Бернштейн. – М.: Наука, 1990. – 495 с.
8. Виртс-Джастис, А. Хронобиология и аффективные расстройства / А. Виртс-Джастис // Диалоги в клинической нейронауке. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 315–325.
9. Заморский, И.И. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов / И.И. Заморский, В.Ф. Мыслицкий, В.П. Пишак // Успехи физиологических наук. – 1998. – Т. 29 – № 2. – С. 68–87.
10. Заморский, И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. В.П. Заморский, Пишак // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. – № 4. – С. 37–53.
11. Кочетков, Я.А. Мелатонин и депрессия / Я.А. Кочетков // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 6. – С. 79–83.
12. Мосолов, С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования). Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / С.Н. Мосолов. – М., 1994.
13. Симуткин, Г.Г. Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституциональные и хронобиологические аспекты) / Г.Г. Симуткин. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 360 с.
14. Фактурович, А.Я. Нарушения сна при эндогенных депрессиях. (Обзор) / А.Я. Фактурович // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85. – Вып. 4. – С. 602–609.
15. Хананашвили, М.М. Клиническое и прогностическое значение фактора сезонности при эндогенных маниакальных состояниях / М.М. Хананашвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102. – Вып. 8. – С. 14–17.
16. Emsley R., ChB MB. The impact of sleep disorders on the course of depression // *Medicographia*. 2005. V. 27. No 3. P. 273–278.

#### REFERENCES

1. Arushanyan E.B. *Epifiz i depressiya* [Epiphysis and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 1991, vol. 91, no 6, pp. 108–112 (In Russ.).
2. Arushanyan E.B. *Kompleksnoye vzaimodeystviye suprachiasmaticeskikh yader gipotalamusa s epifizom i polosatym telom – funktsional'no yedinaya sistema regulyatsii sutochnykh kolebaniy povedeniya* [The complex interaction of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus with the epiphysis and striatum is a functionally unified system for regulating daily fluctuations in behavior]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova* [Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov]. 1996, vol. 46, no 1, pp. 15–22 (In Russ.).
3. Arushanyan E.B., Beyer E.V. *Suprachiasmaticeskiye yadra gipotalamusa i organizatsiya sutochnogo periodizma. V kn.: F.I. Komarov, S.I. Rapoport «Khronobiologiya i khronomeditsina»* [Suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and the organization of diurnal periodism. In the book: F.I. Komarov, S.I. Rapoport "Chronobiology and chronomedicine"]. Moscow. Triada-X, 2000, 488 p., pp. 50–64 (In Russ.).
4. Arushanyan E.B., Beyer E.V. *Mesto gippokampa v bioritmologicheskoy organizatsii povedeniya* [The place of the hippocampus in the biorhythmological organization of behavior]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Achievements of physiological sciences]. 2001, vol. 32, no 1, pp. 79–95 (In Russ.).
5. Arushanyan E.B., Chudnovskiy V.S. *Depressiya i narusheniya sutochnogo ritma* [Depression and circadian rhythm disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 1988, vol. 88, no 4, pp. 126–131 (In Russ.).
6. Arushanyan E.B., Shchetinin Ye.V. *Striatnyye dofaminergicheskiye mekhanizmy i spetsificheskaya aktivnost' antidepressantov* [Striate dopaminergic mechanisms and specific activity of antidepressants]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 1994, vol. 57, no 3, pp. 60–64 (In Russ.).
7. Bernshteyn N.A. *Fiziologiya dvizheniy i aktivnost'* [Physiology of movements and activity]. Moscow. Nauka. 1990, p. 495 (In Russ.).
8. Virts-Dzhastis A. *Khronobiologiya i affektivnyye rasstroystva* [Chronobiology and affective disorders]. *Dialogi v klinicheskoy neyronauke* [Dialogues in clinical neuroscience]. 2003, vol. 5, no 4, pp. 315–325 (In Russ.).
9. Zamorskiy I.I., Myslitskiy V.F., Pishak V.P. *Lateral'noye yadro peregorodki mozga: morfologicheskaya i funktsional'naya organizatsiya, rol' v formirovanii khronoritmov* [Lateral nucleus of the brain septum: morphological and functional organization, role in the formation of chronorhythms]. *Uspekhi*

*fiziologicheskikh nauk* [Achievements of physiological sciences]. 1998, vol. 29, no 2, pp. 68–87 (In Russ.).

10. Zamorskiy I.I., Pishak V.P. *Funktsional'naya organizatsiya fotoperiodicheskoy sistemy golovno mozga* [Functional organization of the photoperiodic system of the brain]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Achievements of physiological sciences]. 2003, vol. 34, no 4, pp. 37–53 (In Russ.).

11. Kochetkov Ya.A. *Melatonin i depressiya* [Melatonin and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2007, vol. 107, no 6, pp. 79–83 (In Russ.).

12. Mosolov S.N. *Khronobiologicheskiye aspekty normotimicheskogo deystviya antikonvul'santov i soley litiya (eksperimental'noye i klinicheskoye polisomnograficheskoye issledovaniya)*. *Antikonvul'santy v psikiatricheskoy i nevrologicheskoy praktike* [Chronobiological aspects of the normotimic effect of anticonvulsants and lithium salts (experimental and clinical polysomnographic studies). Anticonvulsants in psychiatric and neurological practice]. Moscow. 1994 (In Russ.).

13. Simutkin G.G. *Sezonnyye affektivnyye rasstroystva (kliniko-konstitutsional'nyye i khronobiologicheskiye aspekty)* [Seasonal affective disorders (clinical, constitutional and chronobiological aspects)]. Tomsk. Publ. Tomsk univ. 2005, p. 360 (In Russ.).

14. Fakturovich, A.Ya. *Narusheniya sna pri endogennykh depressiyakh. (Obzor)* [Sleep disorders in endogenous depression. (Review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 1985, vol. 85, no 4, pp. 602–609 (In Russ.).

15. Khananashvili M.M. *Klinicheskoye i prognosticheskoye znachenie faktora sezonnosti pri endogennykh maniakal'nykh sostoyaniyakh* [Clinical and prognostic significance of the seasonality factor in endogenous manic states]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2002, vol. 102, no 8, pp. 14–17 (In Russ.).

16. Emsley R., ChB M.B. The impact of sleep disorders on the course of depression. *Medicographia*. 2005. V. 27, No 3, P. 273–278 (In English).

*Материал поступил в редакцию 17.10.21*

## POSSIBLE WAYS OF DEVELOPING SEASONAL AFFECTIVE DISORDERS

**S.V. Zimina**, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor  
National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod  
(603105, Russia, Nizhni Novgorod, St. Ashkhabadskaya, 4)  
Email: zim.svv@mail.ru

**R.G. Ayrapetov**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor  
Volga State University of Water Transport  
(603005, Russia, Nizhni Novgorod, St. Nesterov, 5)  
Email: zim.svv@mail.ru

**S.I. Rapoport**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(119435, Russia, Moscow, St. Bolshaya Pirogovskaya, 2, build. 4)  
Email: zim.svv@mail.ru

**Abstract.** *The article discusses possible mechanisms of development of seasonal affective disorders. The misalignment of the functioning of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and dorsal suture nuclei, as well as the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and retina, is considered as a trigger. The ways of occurrence of speech motor inhibition are considered. Compensatory mechanisms that may be depleted during the development of seasonal affective disorders are discussed.*

**Keywords:** *seasonal affective disorders, suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, dorsal suture nuclei, sleep–wake rhythm, rhythms of internal organs, desynchronosis.*

УДК 616 – 006.6

**СОВРЕМЕННЫЕ ЛАЗЕРНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

**А.З. Альмяшев**, кандидат медицинских наук, доцент  
Кафедра онкологии, Медицинский факультет  
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»  
(430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)  
Email: almyashev\_2005@mail.ru

***Аннотация.** Эффективность использования аутофлюоресценции при предраке и ранних формах рака зависит от многих факторов: 1) тканевой архитектуры (изменение толщины слизистой и разрушение слоев стенки органа); 2) способность к поглощению (абсорбции) света и отражающих свойств каждого слоя, особенно гемоглобина в капиллярах; 3) распределение и концентрация флюорофоров в различных слоях; 4) биохимические особенности ткани. При изучении феномена флюоресценции обычно используют две методики: индуцированную лазером локальную флюоресцентную биоспектроскопию (ЛФБ) и индуцированную светом флюоресцентную панорамную. Большой интерес к лазерно-индуцированной флюоресцентной диагностике (ФД) в мире в настоящее время вызван новыми технологиями в лечении солидных опухолей – интраоперационной или эндоскопической ФД и фотодинамической терапией (ФДТ). Актуальным остается вопрос поиска новых эффективных и безопасных фотосенсибилизаторов (Ф).*

***Ключевые слова:** лазер, лазерное излучение, флюоресценция, фотосенсибилизаторы, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.*

Идея использовать естественный свет для передачи информации и в лечебных целях стара как мир, как само человечество. Дошедшее до нас первое упоминание об осознанном использовании солнечных лучей с целью профилактики и терапии ряда заболеваний относится к временам правления в Древнем Египте фараона Аменхотепа IV (1375-1358 годы до н.э.). В Древней Руси цепь сигнальных костров использовали для предупреждения о приближении неприятеля.

Россия одна из первых стран мира, применившая оптический квантовый генератор (лазер) в медицине. В настоящее время лазерные технологии стали неотъемлемой частью комплексной диагностики и лечения онкологических и неонкологических заболеваний.

Первое подробное описание эффекта химической фотосенсибилизации и фотодеструкции биологической ткани относится к началу XX века, когда Оскар Рааб установил, что низкие концентрации акридинового оранжевого и других красителей, инертных в темноте, приводят к гибели парameций, при облучении их светом. G. Tappeiner в 1900 г. назвал эту специфическую фотохимическую реакцию «Photodynamisagerscheinung» или «фотодинамической». Впервые фотохимическая сенсibilизация в клинической онкологии была использована в 1903 г., когда комбинация красителя эозина и света позволила излечить рак кожи (цит. по Pass H.I., 1993). Аутофлюоресценция злокачественных

новообразований (ЗН) была обнаружена много лет назад А. Policard (1924), который заметил, что опухоли животных могут накапливать эндогенные порфирины, которые имеют свойство флюоресцировать красно-оранжевым светом при возбуждении их темно-синим. Систематическое клиническое изучение ФД и фотодинамической терапии (ФДТ) при ЗН начались в 1977 г. (Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al., 1978).

По прогнозам международных научно-исследовательских центров, медицина первой половины XXI века – это медицина низкоинтенсивных и низкоэнергетических лазеров (The Low Level Laser Therapy – LLLT), т.н. «неповреждающая лазерная терапия», «фотомедицина», основанная на неструктуривной биомодуляции и биостимуляции тканей. Одним из таких направлений является приоритетная для нашей страны лазерно-спектроскопическая диагностика – т.н. неинвазивная «оптическая биопсия» тканей или «фотодинамическая диагностика» с применением или без фотосенсибилизаторов (ФС) (Bigio I.J., Schneckenburger H., Slavik J. et al., 1997).

Феномен флюоресценции и фосфоресценции основывается на поглощении фотонов света субстратом, с последующим их испусканием при большей длине волны. В обоих случаях флюоресценции и фосфоресценции поглощенные фотоны возбуждают электроны облучаемого объекта, которые ранее находились на низкоэнергетическом уровне, переводя их в высокоэнергетическое состояние. При флюоресценции возбуждение и испускание следуют по времени друг за другом очень быстро, поэтому флюоресценция прекращается практически одновременно с выключением возбуждающего света.

Флюоресцентный маркер – это обычно химическое соединение, или ФС, который создан специально для того, чтобы избирательно накопиться в опухолевой ткани. После того как производится возбуждение маркера с помощью света определенной длины волны, он начинает светиться, выявляя при этом зоны поражения. На этом и основан принцип флюоресцентной диагностики (ФД) ЗН.

Ткани, через которые проходит свет, имеют сложную гистоморфологическую архитектуру (толщина эпителия, мышечной и соединительной ткани, глубина опухолевой инфильтрации), биохимический состав и не могут считаться изотропными – это гетерогенная коллоидная система (Alfano R., Tata D., Cordero J. et al., 1984). Оптические свойства биотканей основаны на: 1) анатомических особенностях строения различных слоев исследуемой ткани; 2) распределении флюорофоров; 3) режимах низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

Ультрафиолетовое излучение проникает в ткани слабо (микроны), вызывает эритему и является потенциально мутагенным. Синий (400-440 нм) и зеленый свет (532 нм), не пенетрируя в глубину ткани, практически полностью абсорбируется поверхностным слоем и гемоглобином. Чем короче длина волны, тем больше энергия излучения.

Оптика патологической и здоровой биотканей отличается друг от друга. Что обусловлено различным содержанием основных веществ, поглощающих свет в видимом диапазоне спектра: воды, кислорода, липидов, меланина и гемоглобина. Максимум светопропускания (прозрачности) биотканей, т.н. «окно», находится в области длин волн 630 – 1000 нм (красный и ближний инфракрасный диапазоны спектра). Глубина пенетрации света длиной волны около 635 нм колеблется от 4 до 10 мм (Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C., 1990; Morison W.L., 1991). На флюоресценцию в данном диапазоне в меньшей степени (в отличие от возбуждения в сине-зеленой области спектра) влияют такие факторы как несовершенство исследуемой поверхности и изменение ее кровенаполнения, поглощение и отражение света – спектральный профиль ткани (Харнас С.С., Дадвани С.А., Заводнов В.Я. и др., 1999).

Аутофлюоресценция биотканей связана с присутствием в них биомолекул дыхательной цепи окислительного фосфорилирования на внутренней митохондриальной мембране – NADH (никотинамидадениндинуклеотид): флюоресцирует в спектральном диапазоне 400-500 нм; флавинов (FAD): флюоресцируют в спектральном диапазоне 500-600

нм; эндогенные порфирины и их дериваты: флюоресцируют в спектральном диапазоне 600-750 нм; ароматические аминокислоты (тирозин, триптофан, фенилаланин), экстрацеллюлярные эластин и коллаген. NADH флюоресцирует только в восстановленной форме. По мнению J. Horie (1997), NADH-индуцированная аутофлюоресценция является индикатором гипоксии.

Реальные спектральные характеристики ткани обусловлены также и флюоресценцией депозитов перекисного окисления липидов (ПОЛ), продуктов некроза и деградации гемоглобина, зависят от количества кровеносных сосудов, гемоглобина и пигмента в тканях. Необходимо учитывать, что ФС, введенный из вне при ФДТ, за счет больших коэффициентов поглощения может существенно изменить спектральные характеристики исследуемой биоткани (Da Costa R.S., 1995).

В здоровой ткани рибофлавины (рибофлаваноиды) находятся в окисленном состоянии и дают выраженную флюоресценцию на длине волны около 520 нм (Hung J., Lam S., LeRiche J.C., 1991). D.M. Harris и J. Werkhaven (1987), обратили внимание на то, что в условиях бактериальной обсемененности (остатков пищи и кала) поверхность биоткани, в т.ч. и ЗН дает активную флюоресценцию в красном диапазоне спектра – микробиологическая идентификация колоний флюоресцирующих бактерий.

Аккумуляции флюоресцентного материала в культуре клеток препятствуют витамин Е и этанол, ингибирующий эффект которых связывают с их природой «мусорщика» свободных радикалов (Kan S., Devi S.A., Kawashima S., 1991). Транспорт ФС к клетке осуществляется за счет различных компонентов крови, среди которых большое значение имеют комплексы белков с липидами, так называемые липопротеиды низкой плотности. Методами флуоресцентной микроскопии было показано, что сенсibilизаторы первоначально адсорбируются на внешней мембране клетки, в течение нескольких часов проходят через мембрану внутрь клетки и затем адсорбируются на внутренних мембранах органелл, таких, например, как митохондрии. Новым подходом к ФД и ФДТ стало использование эндогенных порфиринов в 1990 году (Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C., 1990).

В составе гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы и пероксидазы порфирины выступают в виде комплексов с ионами железа – гемов. Хлорофиллы и бактериохлорофиллы содержат магний. Витамин В12 и родственные ему кобаламины, как следует из названия, имеют в качестве центрального иона кобальт.

Порфирины – это необходимый компонент метаболизма живой клетки и промежуточное звено в цепи синтеза гема и цитохромов (ферментов дыхательной цепи). В свою очередь, эндогенным предшественником (прекурсором) гема в цепи синтеза является дельта-аминолевулиновая, или 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) (Якубовская Р.И. и др., 1999; Казачкина Н.И., Печерских Е.В., Фомина Г.И. и др., 2000).

5-АЛК – общий предшественник и основа в биосинтезе всех тетрапиррольных соединений в природе (животных и растений) (Gibson H.D., Laver W.G., Neuberger A., 1958). 5-АЛК не является ФС *per se*. Синтез Протопорфирина IX (Пп IX) из 5-АЛК осуществляется в печени (Каримов Х.Я., Иноятова Ф.Х., Долимова М.А., 2001). Затем идет транспортировка его в кровь и периферические ткани, откуда Пп IX и дериваты быстро элиминируются из организма и риск кожной фототоксичности составляет не более 48 часов (Orth K., Stanescu A., Rück A., Russ D., 1999).

Однако известно, что клетки ЗН склонны к повышенному накоплению (до 20 раз выше, чем в нормальной ткани), длительному хранению и медленному выведению его метаболического продукта – фотоактивного циклического тетрапиррола протопорфирина IX (Пп IX) (van den Berg J.N., Kort W.J. et al., 1992; Peng Q., Berg K., Moan J., Kongshaug M., 1997). Причиной этому является извращенный опухолевый метаболизм: повреждение цитохромов, повышение активности порфобилиногендезаминазы, приводящей к накоплению Пп IX в опухолевой клетке, аномальный синтез гема (снижение активности или дефицит



феррохелатазы, превращающей Пп IX в гем, путем присоединения  $Fe^{2+}$ ) и его быстрая деградация (Kongshaug M., 1997; Hinnen P., de Rooij F.M.W., van Velthuysen M.L.F. et al., 1998).

Биоконверсия порфиринов во время синтеза гема следующая: глицин + сукцинилКоА (конденсация под влиянием АЛК-синтетазы, или d-аминолевулинатсинтазы в митохондриях, обязательным участником является фосфорилированная форма витамина В6 – пиридоксальфосфата) → 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) (транспортируется в цитоплазму клетки) → 2 молекулы АЛК → порфобилиноген (ПБГ) (катализирует процесс порфобилиногенсинтетаза) → 4 молекулы ПБГ → уропорфириноген I → уропорфириноген II → уропорфириноген III (уроген III – макроциклический универсальный прекурсор всех тетрапирролов, процесс катализирует фермент ПБГ-деаминаза, который может иметь регуляторную роль в повышении содержания в клетках 5-АЛК-индуцированного Пп IX) → копропорфириноген III (копроген III, катализ под действием копрогеноксидазы) → протопорфириноген IX (протоген IX, АТФ-зависимый процесс происходит уже в митохондриях под действием протогеноксидазы или протокса) → протопорфирин IX (прото IX – это главный порфирин в животном мире) → гем (под действием гемсинтетазы или феррохелатазы, протогем является простетической группой в многочисленных природных белках – гемопротеидах). Распад гема катализирует гемоксигеназа.

Таким образом, синтез Пп IX – это аэробный процесс. Транзит Пп IX в гем – это достаточно медленный процесс. Гем осуществляет контроль за образованием 5-АЛК по механизму обратной связи. Чем больше свободного гема синтезируется в клетке, тем сильнее ингибируется фермент АЛК-синтетаза и, соответственно, меньше образуется 5-АЛК. При добавлении 5-АЛК "со стороны" контроль биосинтеза нарушается («bypass»), и образующиеся в значительном количестве порфирины начинают накапливаться в опухоли (Kennedy J.C., Pottier R.H., 1992; Peng Q. Berg K., Moan J., Kongshaug M., 1997; Hinnen P., deRooij F.M.W., vanVelthuysen M.L.F. et al., 1998).

Максимумы абсорбции Пп IX находятся на длинах волн 410 – 470 нм, 510 – 530 нм, 565 – 575 нм, 615 – 635 нм. Флюоресценцию Пп IX наблюдают в интервале между 615 и 740 нм, с максимумом от 635 до 710 нм (Fischer F., Dickson E.F.G., Pottier R.H., 2002).

А.М. del C. Batle (1993) отметил повышенную пенетрацию 5-АЛК через пораженный эпителий в патологическую ткань (опухоль). В клетках Пп IX аккумулируется в митохондриях в перинуклеарной зоне и способен образовывать синглетный кислород –  $^1O_2$  (Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C., 1990; Steinbach P., Kriegmair M., Baumgartner R. et al., 1995; Liang H., Shin D.S., Lee Y.E. et al., 1998). Фотопродукты биосинтеза гема (дериваты 5-АЛК и др.), взаимодействуя с молекулами органелл, такими как митохондрии, клеточная и ядерная мембраны, лизосомы, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, разрушают процесс биоэнергетики клетки, приводя ее к некрозу и апоптозу (Ochsner M., 1997; Fisher A.M., Ferrario A., Rucker N. et al., 1999; Morgan J., Oseroff A.R., 2001).

С целью идентификации пула клеток с повышенной флюоресценцией перспективным является метод флюоресцентной микроскопии. Отмечено, что клетки недифференцированного и плоскоклеточного раков накапливают Пп IX хуже, в меньших концентрациях (Ruck A., Beck G., Vachor R. et al., 1996; Datta S.N., Allman R., Loh C.S. et al., 1997).

Большой интерес к лазерно-индуцированной ФД в мире в настоящее время вызван новыми технологиями в лечении солидных опухолей – интраоперационной или эндоскопической ФД и ФДТ. В эксперименте изучается роль сочетания гипертермии и ФДТ (Henderson B.W. et al., 1985). Обнаружено увеличение оксигенации опухоли во время и после ФДТ, что открывает дополнительные возможности комбинации с другими кислород-зависимыми методами (например, ЛТ) (Chen Q., Chen H., Hetzel F.W., 1996). Показана цитокинмодулирующая роль ФДТ (Breider M.A., Lu X., Panjehpour M., Frazier D.L., 1993).

Большое количество порфиринов было исследовано в качестве экзогенных ФС для

ФДТ. Наиболее перспективным среди них оказался гематопорфирин IX, и именно на его основе R.L. Lipson и E.J. Baldes (1960) получили так называемое "производное гематопорфирина" (HpD), которое T.J. Dougherty, J.E. Kaufman, A. Goldfarb et al. (1978) применили при лечении своих первых пациентов со ЗН. И сегодня в медицинской практике наиболее широко используются препараты на основе гематопорфирина. Это Фотофрин I и II в США и Канаде, Фотосан в ФРГ, HpD в Китае и Фотогем в России. Многочисленными работами показано, что гематопорфирин состоит из мономерных порфиринов, димеров и высокомолекулярных олигомеров. Причем именно последние обладают наибольшей активностью при ФДТ. ФД может быть основана также на применении флюорохромов, являющихся производными хлорофилла а, бактериохлорофилла а, синтетическими хлоринами и бактериохлоринами, такими как тетра(м-гидроксифенил) хлорина (mTHPC), тетраазопорфирины (фталоцианины или Pс и нафталоцианины), дериваты бензопорфирина (BPD) и этиопурпуринов (SnET<sub>2</sub>) (Monk B.J. et al., 1997; Panjehpour M., DeNovo R.C., Petersen M.G. et al., 2002).

При изучении феномена флюоресценции слизистой внутренних органов используют две методики: эндоскопическую индуцированную лазером локальную флюоресцентную биоспектроскопию (ИЛФС) и индуцированную светом флюоресцентную панорамную эндоскопию (ИСФЭ), т.н. D-light систему.

Красный свет лазера, проходящий через фиброволокно рассеивателя и активирующий ФС ранее генерировался путем использования аргонового или неодим: иттрий-алюминий-гранатового лазеров с целью заставить цветные лазеры дать необходимую длину волны. Этот тип лазеров был относительно громоздким и иногда требовал использования специальных источников питания и водяного охлаждения. Размер и сложность этих устройств был обусловлен необходимостью совместного использования двух разных типов лазеров. Значительно более маленькие, простые и меньше весящие устройства для фотооблучения были созданы с помощью диодной лазерной технологии. Эти лазеры могут быть помещены в стандартную эндоскопическую стойку и используют нормальную силу тока. Прогресс в сфере технологии уменьшил сложность ФДТ и должен значительно уменьшить уровень ее осложнений.

5-АЛК-индуцированная флюоресценция показала свою высокую эффективность в диагностике неопластических изменений уротелия при поверхностном раке мочевого пузыря (чувствительность – 100 %, специфичность – 68,5 %). Флюоресценция при тяжелой дисплазии и раке in situ бронха в 5,3 раза выше чувствительности обычной бронхоскопии (Kennedy J.C., Pottier R.H., 1992; Charlsworth P., Truscott T.G., 1993). Отмечена селективность накопления Пп IX в слизистой пищевода при метаплазии (пищевод Баретта) и в аденокарциноме в сравнении с подслизистой и мышечным слоем (Tan W.C., Fulljames C., Stone N. et al., 1999; Overholt V.F., Panjehpour M., Halberg B., 2003), а также в опухолях головного мозга (Чибурис А., Гадонас Д., Гадонас Р. и др., 2003).

В США 5-АЛК-индуцированная флюоресценция в настоящее время применяется только в сфере дерматологии (дерматоонкологии).

Современные требования, предъявляемые к ФС (т.н. «идельный фотосенсибилизатор») – это химическая чистота, селективность накопления в опухолевой клетке, химическая и физическая стабильность, короткий период (интервал) времени между применением (введением в организм) и его максимальной аккумуляцией в опухолевой ткани, возбуждение при длине волны, проникающей в биоткани на оптимальную глубину, быстрый период клиренса из организма (Pass H.I., 1993; Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T., 1998).

Среди органов пищеварения большинство исследований 5-АЛК-индуцированной флюоресценции у человека проводились при изучении ЗН полости рта, пищевода, желудка (Макогон И.П., 2001; Охотникова Н.Л., 2001), in vitro на моделях эпителия толстой кишки (Bedwell J., MacRobert A.J., Phillips D., Bown S.G., 1992; Gederaas O.A., Rasch M.H., Berg K. et al., 1999).

У человека флюоресценция в опухолях ЖКТ в 2 – 4 раза выше, чем в нормальной слизистой (Orth K., Russ D., Steiner R., Berger H.D., 2000). Основным хромофором в тканях ЖКТ в области видимых длин волн (400 – 700 нм) является гемоглобин (Dacosta R.S., Wilson V.C., Marcon N.E., 2002). Ткани ЖКТ (слизистая оболочка, подслизистая, tunica muscularis propria) содержат флюорохромы в различных концентрациях, сочетаниях, что и определяет различия в спектральных характеристиках. Аутофлюоресценция предракового поражения и ранних форм рака ЖКТ зависит от следующих факторов: 1) тканевой архитектуры (изменение толщины слизистой и разрушение слоев стенки органа); 2) способность к поглощению (абсорбции) света и отражающих свойств каждого слоя, особенно гемоглобина в капиллярах; 3) распределение и концентрация флюорофоров в различных слоях стенки; 4) биохимические особенности ткани; 5) метаболический статус ткани.

В ряде работ показано, что *ex vivo* чувствительность и специфичность ИЛФС в дифференциальной диагностике аденоматозных и гиперпластических полипов толстой кишки составляет 100 % и 94 %. *In vivo* аденомы толстой кишки при ИЛФС отличаются от окружающих тканей в 97 % всех случаев (Haringsma J., Tytgat G.N.J., 1998). С.Р. Kapadia, F.W. Cutruzzolz, К.М. O'Brein et al. (1990) на 35 резецированных полипах толстой кишки подтвердили гипотезу о возможности детектирования аденоматозной трансформации нормальной слизистой оболочки по спектрам аутофлюоресценции в диапазоне длин волн 350 – 600 нм. Специфичность и чувствительность метода локальной биоспектроскопии при возбуждении флюоресценции в УФ диапазоне для аденомы толстой кишки *in vivo* составляют 100 % и 96 % соответственно (Eker C., Montan S., Jaramillo E. et al., 1999). В пилотном исследовании Н. Messmann, F. Kullmann, T. Wild et al. (1998) на модели острого и хронического язвенного колита у крыс, вызванного декстраном сульфата натрия, установили, что при возбуждении синим светом в диапазоне длин волн 390 – 436 нм 5-АЛК-индуцированной флюоресценции метод биоспектроскопии является высочувствительным – 92 % (концентрация Пп IX в опухоли была в 6 раз выше, чем в нормальной слизистой и мышечном слое), но слабо специфическим при идентификации дисплазии слизистой на фоне острого колита – 35 %. Так как, показано, что 5-АЛК аккумулируется в высоких концентрациях и в участках воспаления (при инфекционном и идиопатическом колите) – т.н. «ложно-положительная флюоресценция» (Gahlen J., Stern J., Preßmar J. et al., 1997).

В ходе эндоскопических исследований *in vivo* изучались различия в спектрах аутофлюоресценции нормальной слизистой, гиперпластических (MacAulay Q.J., Lam S., Palcic B., 1995) и аденоматозных полипов толстой кишки (Prossi R., Gahlen J., 2002) при возбуждении в ультрафиолетовом диапазоне. Результаты спектральных исследований сопоставляли с данными морфологических анализов. Было показано, что различия в форме спектров аутофлюоресценции позволяют дифференцировать гиперпластические и аденоматозные полипы, при этом чувствительность и специфичность разработанной методики при идентификации аденоматозных полипов составила 86 % и 80 % соответственно. Отмечена высокая специфичность (90-92 %) и чувствительность (90-91 %) аутофлюоресцентного детектирования диспластических изменений слизистой толстой кишки на длинах волн 400 – 700 нм (Wang T.D., VanDam J., Crawford J.M. et al., 1996; Brand S., Stepp H., Ochsenkuhn T. et al., 1999).

Диагностически значимые различия в интенсивности и форме спектров аутофлюоресценции внешне здоровой слизистой оболочки, аденом и рака толстой кишки были показаны многими авторами как *in vivo*, так и *ex vivo* (Marchesini R., Brambilla M., Pignoli E. et al., 1992; Chwirot B.W., Kowalska M., Sypniewska N. et al., 1999). Выявлено, что чувствительность и специфичность методики аутофлюоресцентной биоспектроскопии в дифференциальной диагностике – рак / норма и аденома / нормальная слизистая толстой кишки составляют 80,6 %, 88,2 % и 90,5 % и 95,2 % соответственно.

В экспериментах на крысах использование экзогенного флюорофора (derivата гематопорфирина) позволило выявить ЗН толстой кишки с чувствительностью 95 % и

специфичностью– 98 % (Haringsma J., Tytgat G.N.J., 1998).

Высокая опухолетропность эндогенных и экзогенных флюорофоров, начало активного применения эндоскопической ФД у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и полипами толстой кишки потребовали коммерчески доступной аппаратуры (Stepp H., Sroka R., Baumgartner R., 1998).

Были исследованы и причины, вызывающие различия в аутофлюоресценции нормальной слизистой, аденокарциномы, тубулярной и ворсинчатой аденомы толстой кишки (Izuishi K., Tajiri H., Fujii T. et al., 1999). Известно, что наиболее часто спектрометрические различия объясняют наличием таких эндогенных флюорохромов как флавины, НАДН и коллаген. Проведенное *ex vivo* исследование флюоресценции замороженных образцов тканей в синем диапазоне спектра (400 – 440 нм) показало, что 1) флавины и НАДН не влияют на регистрируемую аутофлюоресценцию; 2) главным источником флюоресценции тканей толстой кишки является коллаген подслизистого слоя.

Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что главной причиной уменьшения интенсивности аутофлюоресценции аденом и аденокарцином толстой кишки является снижение интенсивности аутофлюоресценции коллагена подслизистого слоя за счет экранирующего эффекта утолщенного слоя аденоматозной ткани или раковая инфильтрация слизистой (Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова (Жаркова) Н.Н., Филоненко Е.В., 2003).

ФДТ является принципиально новым альтернативным методом лечения ЗН, основанным на использовании фотодинамического эффекта и цитолиза в ходе фотохимических реакций. Метод ФДТ активно развивается в Канаде, США, Японии, Франции, Германии, Нидерландах, в странах Юго-Восточной Азии (Сингапуре, Индонезии, Таиланде, Малайзии и др.) в т.ч. проводятся и многоцентровые исследования. Канадская биотехнологическая компания QLT Phototherapeutics inc. (г. Ванкувер, Британская Колумбия) является мировым лидером в производстве фармацевтических продуктов для ФДТ – прежде всего это препарат Фотофрин II. Он недавно был продан его владельцем Канадской компании Axcan Pharma (Монреаль, Квебек). Это привело к изменению дистрибьютора препарата в США от Sanofi к Axcan. ФДТ была одобрена для клинического использования в США в декабре 1998 года.

Работ, посвященных изучению метода ФДТ в экспериментальной и клинической онкологии при полипах и раке толстой кишки крайне мало, и они противоречивы. Исследованы *in vitro* индо- и фталоцианины (включая сульфированный фталоцианин алюминия), 5-АЛК, mTHPC (Barr H., Tralau C.J., Mac Robert A.J. et al., 1987; Baumler W., Abels C., Karrer S. et al., 1999; Gederaas O.A., Rasch M.H., Berg K. et al., 1999; Whitacre C.M., Feyes D.K., Satoh T. et al., 2000). Отмечено, что при ФДТ неповрежденным остается коллагеновый слой стенки кишки, что выгодно отличает этот метод от обычного термического воздействия, уменьшая риск перфорации полого органа после лечения. C.S. Loh, P. Bliss, S.G. Bown et al. (1994) у 8 больных после нерадикального удаления ворсинчатой опухоли ободочной или прямой кишки с помощью YAG-ниодимого лазера применили ФДТ с производными гематопорфирина (sodium porfimer или Фотофрин). Световое воздействие осуществлялось в дозе 50 Дж/см<sup>2</sup>. Положительный ответ, заключающийся в полной резорбции опухоли был зарегистрирован у 6 (75 %) пациентов.

P. Milkvy, H. Messmann, J. Regula et al. (1998) использовали для ФДТ рака толстой кишки mTHPC и sodium porfimer, но результаты его противоречивы. Только у одного пациента удалось получить полный ответ при лечении поверхностного рака 8 мм в диаметре, используя sodium porfimer (Фотофрин).

Имеется всего несколько сообщений об использовании 5-АЛК для ФДТ рака толстой кишки у человека. D. Fromm (1996) описал случай рецидивирующей аденокарциномы толстой кишки у 60-летнего пациента, который уже перенес несколько хирургических вмешательств, прежде чем была опробована вышеописанная технология. Больной

перорально получил 60 мг/кг массы тела 5-АЛК и через 6 часов, что соответствовало максимуму накопления Пп IX в плазме, опухоль была локально облучена светом с помощью лазера и волоконной оптики. Чтобы избежать ожогов, была откалибрована выверенная опытным путем безопасная сила света в 200 мВт на 1 см<sup>2</sup>. Общая доза светового облучения, которую больной получил в два приема по 13 мин., составила 50 Дж на 1 см<sup>2</sup>. Гистологические исследования, проведенные до лечения и на 9-й день после терапии, показали, что умеренно дифференцированные клетки аденокарциномы подверглись некрозу. Поскольку через 6 мес. при проведении сигмоскопии был обнаружен новый очаг роста, процедуру повторили. Различие было только в силе и дозе света: однократно 100 Дж на 1 см<sup>2</sup>. Через 48 ч при сигмоскопии был виден очаг локального воспаления, не затрагивающий здоровые ткани. Через неделю облученная область некротизировалась. Ни в первый, ни во второй раз не отмечалось никаких побочных явлений. Не было ни температуры, ни кровотечения, ни изменений моторики толстой кишки. Изменений функции печени или фототоксических реакций также не наблюдалось. Обсуждая полученные результаты, автор отмечает, что нерешенными остаются еще множество вопросов. Оптимальная доза 5-АЛК, сила света и оптимальное время облучения пока неизвестны. Также неясно, как соотносится пик концентрации Пп IX в плазме с его накоплением в опухолевых тканях. Глубина некроза опухоли также неясна. Надо также иметь в виду, что теоретически введение 5-АЛК *per se* может вызывать три вида токсических реакций: солнечные ожоги в течение 48 ч, умеренное преходящее нарушение функции печени и умеренную тошноту, реже рвоту тотчас после приема препарата.

Это первый документированный случай использования 5-АЛК-индуцированного Пп IX для ФДТ рака толстой кишки, который можно смело назвать "биохимической хирургией" для лечения колоректальных новообразований показал, что при некоторых обстоятельствах данная технология имеет право на применение. Применение эндоскопической ФДТ позволяет воздействовать на относительно большие участки слизистой толстой кишки без необходимости их непосредственной визуализации.

Одной из проблем ФДТ на современном этапе является повышение селективности накопления ФС в опухоли, так как следствием низкой аккумуляции является невысокая эффективность лечения и повышенная чувствительность кожи к дневному свету (Wang K.K., Nijhawan P.K., 2000). С целью повышения этой селективности использовались такие приемы, как: химическая модификация периферических заместителей ФС – актуальное и бурно развивающееся направление химии тетрапиррольных соединений, по которому ежегодное количество публикаций составляет несколько сотен. Другим направлением является ковалентное присоединение (конъюгация) ФС с декстранами (альбумином), с моноклональным антителом против опухолеассоциированных антигенов или образование нековалентных комплексов ФС с липопротеинами (липосомами), комбинация с пенетрантами (диметилсульфоксидом) для усиления липофильности (Меерович И.Г., 2001; Меерович И.Г., Оборотова Н.А., 2003; Spitzer M., Krumholz V.A., 1991; Steinbach P., Kriegmair M., Baumgartner R. et al., 1995).

5-АЛК-индуцированная ФД становится одной из самых популярных методик визуализации ЗН в мире (для эндогенных соединений резко снижены требования органов фармакологического надзора).

За последние годы серьезное значение в выборе объема оперативного вмешательства при ЗН различных локализаций придается изучению «сторожевых» или «сигнальных» лимфоузлов. Для визуализации «сторожевого» узла применяется УЗИ, сцинтиграфия и, непосредственно в момент биопсии, специальные красители. Лучшим из них оказались patent blue – V (Laboratoire Guerbert, France) и usosulfan blue (1 % водный раствор, Zenith Parenterals, Rosemont, Ill). Большинство работ посвящено выявлению и роли сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы, меланомы кожи (Барчук А.С., 2001; Семиглазов В.Ф., Петровский С.Г., Канаев С.В. и др., 2003; Morton D., 1992). Единичные работы посвящены

аутофлюоресцентной и 5-АЛК-индуцированной лазерной диагностике лимфоузлов при раке желудка (Харнас С.С., 1997), рака молочной железы (Ladner D.P., Steiner R.A., Allemann J. et al., 2001). Выявлено, что для ткани лимфоузлов характерна низкая интенсивность аутофлюоресценции по сравнению с тканями стенки желудка – диагностическая контрастность колебалась от 0,1 до 0,25 (в среднем – 0,14). При интраоперационном изучении флюоресценции в синем свете (405 нм) выявлено, что метастатические лимфоузлы при раке молочной железы (у 2 из 3 пациентов) характеризовались накоплением Пп IX – выше чем в первичной опухоли. Авторы приходят к выводу, что метастатические лимфоузлы не могут быть обнаружены данным методом.

Работ, посвященных изучению лазерно-индуцированной флюоресценции регионарных лимфоузлов при РТК, в доступной нам литературе мы не нашли.

Основной проблемой ФД и ФДТ остаются: 1) непосредственная доставка ФС в очаг опухолевого поражения; 2) создание в нем максимальной концентрации (градиент опухоль / нормальная слизистая) – т.н. «селективность»; 3) снижение фототоксичности ФС для здоровых тканей за пределами опухолевого очага.

Преимущества ФД и ФДТ: 1) отсутствие перекрестной резистентности и возможное применение нескольких курсов лечения; 2) низкая острая, темновая и кумулятивная токсичность (гематологическая, желудочно-кишечная и др.); 3) новые возможности для комбинированного и комплексного лечения ЗН; 4) возможность амбулаторного обследования и лечения пациентов. Очевидные недостатки лазерной терапии – это 1) необходимость специальной дорогостоящей аппаратуры; 2) высокая стоимость ФС; 3) фармакодинамика некоторых ФС (продолжительная экспозиция в тканях, прежде всего в коже, с развитием фототоксических эффектов).

Экспериментальные и клинические данные также свидетельствуют о влиянии внутри- и надсосудистого низкоинтенсивного лазерного воздействия на процессы гиперкоагуляции, активации фибринолиза и дезагрегации форменных элементов крови, что можно использовать с целью тромبوпрофилактики в комплексном лечении у больных с колоректальным раком.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев, Д.В. Повышение эффективности фотодинамической терапии опухолей с применением фотодитазина / Д.В. Васильев, А.Н. Стуков, М.Л. Гельфонд // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 61–66.
2. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд, А.С. Барчук, Д.В. Васильев и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 67–72.
3. Зырянов, Б.Н. Лазеротерапия в онкологии. Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях (тезисы докладов) / Б.Н. Зырянов, В.А. Евтушенко, А.В. Карпов. – Обнинск, 1993. – Часть I. – С. 56–58.
4. Каплан, М.А. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей / М.А. Каплан, Г.В. Пономарев, Р.Ф. Баум и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 23–30.
5. Каримов, Х.Я. Изменение активности ферментов синтеза и распада гемма и содержание микросомальных гемопротеинов при остром поражении печени тиоацетамидом / Х.Я. Каримов, Ф.Х. Иноятова, М.А. Долимова // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 2. – С. 52–58.
6. Кулаев, М.Т. Инфузия отечественного флюорохрома «Фотосенс» для фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии / М.Т. Кулаев, И.В. Бегоулов, А.З. Альмяшев и др. // Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, С. – Петербург, 18-20 июня 2002 года. – С. – Петербург, 2002. – С. 293–294.
7. Кулаев, М.Т. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия при некоторых злокачественных опухолях / М.Т. Кулаев, С.В. Евстифеев, А.З. Альмяшев // Наука и инновации в Республике Мордовия: материалы IV респ. науч.-практ. конф. / редкол.: В.А. Нечаев (отв. ред.) и др. –

Саранск, 22 – 24 дек. 2004 г. – Саранск: Изд.-во Мордов. ун-та, 2005. – С. 398–403.

8. Куценко, В.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей / В.В. Куценко, Н.Ф. Гамалея // Онкология. – 2003. – Т. 5. – № 1. – С. 69–72.

9. Лемаева, Т.В. Фармакологическая стимуляция флюоресценции при малоинвазивной лазерно-спектроскопической диагностике рака толстой кишки / Т.В. Лемаева, А.З. Альмяшев // Материалы V Студенческого Научного Семинара по Онкологии (СНСО). Москва. 25 апреля 2007 года. – С. 13–14.

10. Лемаева, Т.В. Флюоресцентная диагностика колоректального рака – состояние проблемы / Т.В. Лемаева, А.З. Альмяшев // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте: материалы XIII науч. конф. молодых ученых, аспирантов и студентов мед. фак. Мордов. гос. ун-та. Вып. 8 / ответ. за вып. доц. В.И. Давыдкин: – Саранск: ООО «Референт», 2008. – С. 117–120.

11. Макогон, И.П. Фармакологические аспекты применения препарата Аласенс для флюоресцентной диагностики рака желудка / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук / И.П. Макогон. – Купавна, 2001. – 18 с.

12. Меерович, И.Г. Фотодинамическая эффективность авидин-биотиновой системы, включающей биотинилированные антитела и производные фталоцианиновых фотосенсибилизаторов / Автореф. дисс. ... канд. хим. наук / И.Г. Меерович. – М., 2001. – 24 с.

13. Меерович, И.Г. Применение липосом в фотохимиотерапии: 1. Липосомы в ФДТ / И.Г. Меерович, Н.А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 3–8.

14. Миронов, А.Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений // Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ. / А.Ф. Миронов. – М.: ВИНТИ, 1990. – Т. 3. – С. 224.

15. Миронов, А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А.Ф. Миронов // Соросовский Образовательный Журнал. – 1996. – № 8.

16. Охотникова, Н.Л. Дифференциальная диагностика хирургических заболеваний желудка с использованием аутофлюоресценции и АЛАСЕНС-индуцированной флюоресценции / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.Л. Охотникова. – М., 2001. – 24 с.

17. Петухов, М.И. Об использовании порфириновых и других сенсбилизаторов для целей флюоресцентной диагностики и лазерной фотодинамической терапии. В кн. Новые достижения лазерной медицины. Материалы международной конференции, г. С.–Петербург, 4 – 6 октября 1993 г. / Под ред. проф. О.К. Скобелкина и Г.И. Цыгановой / М.И. Петухов, О.К. Скобелкин. – М., С. – Петербург, 1993. – С. 209–213.

18. Синяева, М.Л. Исследование аутофлюоресценции и флюоресценции АЛК-индуцированного протопорфирина IX микрофлоры полости рта при воспалительных заболеваниях тканей пародонта / М.Л. Синяева, А.А. Мамедов, В.В. Левкин и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 72–79.

19. Скобелкин, О.К. Новый этап развития ФДТ злокачественных новообразований в России: фотосенсибилизатор хлорин е 6 и твердотельный лазер красного диапазона спектра. В кн. Новые достижения лазерной медицины. / О.К. Скобелкин, Г.Д. Литвин, Е.Ф. Странадко и др. // Материалы международной конференции, г. С.–Петербург, 4 – 6 октября 1993 г. / Под ред. проф. О.К. Скобелкина и Г.И. Цыгановой. – М., С. – Петербург, 1993. – С. 216–217.

20. Смирнова, З.С. Доклиническое изучение эффективности липосомальной лекарственной формы фотосенса для фотодинамической терапии / З.С. Смирнова, И.Ю. Кубасова, О.А. Макарова и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 40–44.

21. Соколов, В.В. Клиническая флюоресцентная диагностика при фотодинамической терапии рака с фотосенсибилизатором Фотогем. В кн. Новые достижения лазерной медицины. Материалы международной конференции, г. С.–Петербург, 4 – 6 октября 1993 г. / Под ред. проф. О.К. Скобелкина и Г.И. Цыгановой / В.В. Соколов, В.И. Чиссов, Е.В. Филоненко и др. – М., С. – Петербург, 1993. – С. 224–225.

22. Странадко, Е.Ф. Первый опыт фотодинамической терапии рака в России. Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях (тезисы докладов) / Е.Ф. Странадко. – Обнинск, 1993. – Часть I. – С. 69–71.

23. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака молочной железы. В кн. Новые достижения лазерной медицины. / Е.Ф. Странадко, Т.А. Астраханкина // Материалы международной конференции, г. С.–Петербург, 4-6 октября 1993 г. / Под ред. проф. О.К. Скобелкина и

Г.И. Цыгановой. – М., С.–Петербург, 1993. – С. 221–223.

24. Странадко, Е.Ф. Анализ непосредственных результатов фотодинамической терапии злокачественных новообразований. В кн. Новые достижения лазерной медицины. / Е.Ф. Странадко, О.К. Скобелкин, Г.Д. Литвин и др. // Материалы международной конференции, г. С.–Петербург, 4-6 октября 1993 г. / Под ред. проф. О.К. Скобелкина и Г.И. Цыгановой. – М., С. – Петербург, 1993. –С. 218–220.

25. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций. Пособие для врачей / Е.Ф. Странадко, Н.А. Маркичев, М.В. Рябов. – М., 1999. – 19 с.

26. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций. – М., 1999. – 24 с.

27. Харнас, С.С. Пути совершенствования диагностики и хирургического лечения рака желудка / Автореф. дисс. ... док. мед. наук / С.С. Харнас. – М., 1997. – 41 с.

28. Чибурис, А. Флуоресценция протопорфирина IX при введении 5-аминолевулиновой кислоты как способ выявления малигнизированных клеток мозга *in vivo* / А. Чибурис, Д. Гадонас, Р. Гадонас и др. // Экспериментальная онкология. – 2003. – № 1 (25), март. – С. 111–115.

29. Чиссов, В.И. Флуоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова (Жаркова) и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 45–56.

30. Alfano R., Tata D., Cordero J. et al. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue // IEEE J. Quant. Electron. – 1984. –Vol. 20. – PP. 1507 – 1511.

31. Andersson-Engels S., Johansson J., Svanberg K., Svanberg S. Fluorescence imaging and point measurements of tissue: applications to the demarcation of malignant tumors and atherosclerotic lesions from normal tissue // J. Photochem. Photobiol. B. – 1991, Jun. – Vol. 53. – N 6. – PP. 807 – 814.

32. Barr H., Tralau C.J., Mac Robert A.J. et al. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitisation // Br. J. Cancer. – 1987. – Vol. 56. –PP. 111 – 118.

33. Baumler W., Abels C., Karrer S. et al. Photooxidative killing of human colonic cancer cell using indocyanine green and infrared light // Br. J. Cancer. – 1999. –Vol. 80. – PP. 360 – 363.

34. Bedwell J., MacRobert A.J., Phillips D., Bown S.G. Fluorescence distribution and photodynamic effect of ALA-induced PP IX in the DMH rat colonic tumour model // Br. J. Cancer. – 1992. – Vol. 65. – PP. 818 – 824.

35. Bigio I.J., Schneckenburger H., Slavik J. et al. SPIE Proceedings of conference on Progress in Biomedical Optics? Optical Biopsies and Microscope techniques II. – 1997. – PP. 3197.

36. Biolo R., Jori G., Kennedy J. et al. A comparison of fluorescence methods used in pharmacokinetic studies of Zn(II)phthalocyanine in mice // J. Photochem. Photobiol. B. – 1991. – Vol. 53. – PP. 113 – 118.

37. Bown S.G., Lovat L.B. The biology of photodynamic therapy in the gastrointestinal tract // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2000. –Vol. 10.– PP. 487 – 495.

38. Breider M.A., Lu X., Panjehpour M., Frazier D.L. Cytokine Modulation of Endothelial Cell Sensitivity to Photodynamic Therapy // Lasers in Surgery and Medicine. – 1993. – Vol. 13. – N 3. – P. 305–311.

39. Charlsworth P., Truscott T.G. The use of 5-aminolevulinic acid (ALA) in photodynamic therapy (PDT) // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 18. –PP. 99 – 100.

40. Chen Q., Chen H., Hetzel F.W. Tumor oxygenation changes post-photodynamic therapy // J. Photochem. Photobiol. B. – 1996, Jan. – Vol. 63. – N 1. – PP. 128 – 131.

41. Dacosta R.S., Wilson B.C., Marcon N.E. New optical technologies for earlier endoscopic gastrointestinal lesions // J. Gastroent. Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (Suppl.). – PP. 85 – 104.

42. 168) Datta S.N., Allman R., Loh C.S. et al. Photodynamic therapy of bladder cancer cell lines // Br. J. Urol. – 1997. – Vol. 80. – PP. 421.

43. del C. Batle A.M. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy – a model for carcinogenesis // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 20. –PP. 5 – 22.

44. DeSiervi A., Vazquez E.S., Rezaval C. Delta-aminolevulinic acid cytotoxic effects on human hepatocarcinoma cell lines // BMC Cancer. – 2004. – Vol. 2. –PP. 335.

45. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors // Cancer Res. – 1978. – Vol. 38. – PP. 2628 – 2635.

46. El-Sharabasy M.M.H., El-Waseef A.M., Hafez M.M., Salim S.A. Porphyrin metabolism in some malignant diseases // Br. J. Cancer. – 1992. – Vol. 65. –PP. 409 – 412.

47. Ell C. Clinical photodynamic therapy: Where is it heading? // Endoscopy. – 1998. – N 4. –



PP. 408 – 411.

48. Fischer F., Dickson E.F.G., Pottier R.H. In vivo fluorescence imaging using two excitation and/or emission wavelengths for image contrast enhancement // *Vibrational Spectroscopy*. – 2002. – Vol. 30. – PP. 131 – 137.

49. Fisher A.M., Ferrario A., Rucker N. et al. Photodynamic therapy sensitivity is not altered in human tumor cells after abrogation of p53 function // *Cancer Res*. – 1999. – Vol. 59 (2). – PP. 331 – 335.

50. Frazier D.L., Barnhill M.A., Vo-Dinh T. et al. Comparative Pharmacokinetics of the Photosensitizer Tin-Etiopurpurin in Dogs and Rats // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. – 1992, Sep. – Vol. 15. – N 3. – PP. 275 – 281.

51. Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology // *Arch. Dermatol*. – 1998. – Vol. 134. – PP. 207 – 214. 52) Fromm D. Feasibility of Photodynamic Therapy Using Endogenous Photosensitization for Colon Cancer // *Arch. Surg*. – 1996. Vol. 131. –PP. 667 – 669.

52. Fujita H., Yamamoto M., Yamagami T. et al. Sequential activation of genes for heme pathway enzymes during erythroid differentiation of mouse Friend virus – transformed erythroleukemia cells // *Biochem. Biophys. Acta*. – 1991. – Vol. 1090. – PP. 311 – 316.

53. Gahlen J., Stern J., Preßmar J. et al. Experimentelle Validierung der laserlichtinduzierten Fluoreszenzdiagnostik von Dysplasien und Friihkarzinomen des Kolons // *Langenbeck's Arch., Supp.* 1. – 1997. – PP. 141 – 144.

54. Gederaas O.A., Rasch M.H., Berg K. et al. Photodynamically induced effects in colon carcinoma cells (WiDr) by endogenous photosensitizers generated by incubation with 5-aminolevulinic acid // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 1999. –Vol. 49. – PP. 162 – 170.

55. Ghisla S., Massey V., Lhotse J.M., Mayhew S.G. Fluorescence characteristics of reduced flavins and flavoproteins. In: Yagi K. (ed.) *Reactivity of flavins*. University of Tokyo Press, Tokyo. – 1992. – PP. 15 – 24.

56. Gibson H.D., Laver W.G., Neuberger A. Initial stages in the biosynthesis of porphyrins. The formation of 5-aminolevulinic acid from glycine and succinyl-CoA by particles from chicken erythrocytes // *Biochem. J*. – 1958. – Vol. 70. – PP. 71 – 81.

57. Haringsma J., Tytgat G.N.J. The value of fluorescence technique in gastrointestinal endoscopy: Better than the endoscopist's eye? // *Endoscopy*. – 1998. – N 4. – PP. 416 – 418.

58. Harris D.M., Werkhaven J. Endogenous porphyrin fluorescence in tumors // *Laser Surg. Med*. – 1987. – Vol. 7. – PP. 467 – 472.

59. Henderson B.W. et al. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo // *Cancer Res*. – 1985, Dec. – Vol. 45. – N 12. – Pt. 1. – PP. 6071 – 6077.

60. Hinnen P., deRoos F.M.W., vanVelthuysen M.L.F. et al. Biochemical basis of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation: a study in patients with (pre)malignant lesions of the oesophagus // *Br. J. Cancer*. – 1998. –Vol. 78. – PP. 679 – 682.

61. Houtsmuller A.B., De Rooij F.W.M. et al. Kinetics, localization and mechanism of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin accumulation in normal and Barrett's-lake rat esophagus // *Laser. Surg. Med*. – 1999. – Vol. 24. – PP. 3 – 13.

62. Hung J., Lam S., LeRiche J.C. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue // *Lasers Surg. Med*. – 1991. – Vol. 11. – PP. 99 – 105.

63. Kan S., Devi S.A., Kawashima S. Effect of vitamin E on the accumulation of fluorescent material in cultured cerebral cortical cells of mice // *Exp. Gerontol*. – 1991. – Vol. 26. – N 4. – PP. 365–374.

64. König K., Dietel W. Laser-induced fluorescence diagnosis of tumors exemplified by solid Ehrlich carcinoma // *Arch. Geschwulstforsch*. – 1990. – Vol. 60. – N 1. – PP. 1 – 9.

65. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 1990. – Vol. 6. – P. 143–148.

66. Kennedy J.C., Pottier R.H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinical useful photosensitizer for photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 1992. – Vol. 14. – PP. 275.

67. Ladner D.P., Steiner R.A., Allemann J. et al. Photodynamic diagnosis of breast cancer tumours after oral application of aminolevulinic acid // *Br. J. Cancer*. – 2001. – N 84 (1). – PP. 33 – 37.

68. Liang H., Shin D.S., Lee Y.E. et al. Subcellular phototoxicity of 5-aminolevulinic acid (ALA) // *Lasers Surg. Med*. – 1998. – Vol. 22. –PP. 14.

69. 70) Lipson R.L., Baldes E.J. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative // *Arch. Dermatol*. – 1960. – Vol. 82 (3). –PP. 508 – 516.

70. Loh C.S., Bliss P., Bown S.G. et al. Photodynamic therapy for villous adenomas of the colon and rectum // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – PP. 243 – 246.
71. Messmann H., Kullmann F., Wild T. et al. Detection dysplastic lesion by fluorescence in a model of colitis in rats after previous photosensitization with 5-aminolevulinic acid // *Endoscopy*. – 1998. – N 4. – PP. 333 – 338.
72. Messmann H., Knuechel R., Endlicher E., Hauser T. et al. Photodynamic diagnosis of gastrointestinal precancerous lesions after sensitization with 5-aminolevulinic acid. A pilot study // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1998. – Vol. 123. – PP. 515 – 521.
73. Milkvy P., Messmann H., Debinski H. et al. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis: pilot study // *Eur. J. Cancer*. – 1995. – Vol. 31A. – PP. 1160 – 1165.
74. Milkvy P., Messmann H., Regula J. et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal tumors using three photosensitizers: ALA induced PPIX, Phtofrin and mTHPC. A pilot study // *Neoplasma*. – 1998. – Vol. 45. – PP. 157 – 161.
75. Morison W.L. *Photochemotherapy of Skin Disease*. – New York: Raven Press, 1991. – 120 p.
76. Mäkinen K., Grönlund-Pakkanen S., Tiirikainen M. Protoporphyrin – IX distribution and photodynamic effect in rat esophagus after aminolevulinic acid administration // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – PP. 633 – 637.
77. Malik Z., Djaldetti M. S. 5-Aminolevulinic acid stimulation of porphyrin and hemoglobin synthesis by uninduced friend erythroleukemic cell // *Cell. Differ.* – 1979. – Vol. 8. – PP. 223 – 233.
78. Marchesini R., Brambilla M., Pignoli E. et al. *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1992, Jul. – Vol. 15. – N 14 (3). – PP. 219 – 230.
79. Matsui H. Autofluorescence in onset of gastric mucosal injury induced by hemorrhagic shock in rats // *Dig. Dis. Sci.* – 1994, Jan. – Vol. 39. – N 1. – PP. 116 – 123.
80. Monk B.J. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol. Oncol.* – 1997, Jan. – Vol. 64. – N 1. – PP. 70 – 75.
81. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria based photodynamic anti-cancer therapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – N 49 (1 – 2). – PP. 71 – 86.
82. Noodt B.B., Berg K., Stokke T., Peng Q. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX // *Br. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 74. – PP. 22.
83. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1997. – Vol. 39. – PP. 1.
84. Orth K., Stanescu A., Rück A., Russ D. Photodynamische Ablation und Argon-Plasmacoagulation von präemalignen und frühmalignen Läsionen des Ösophagus – Eine Alternative zur Chirurgie ? // *Chirurg*. – 1999. – Vol. 70. – PP. 431 – 438.
85. Orth K., Russ D., Steiner R. Fluorescence detection of small gastrointestinal tumours: principles, technique, first clinical experience // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 385. – P. 488–494.
86. Overholt B.F., Panjehpour M., Halberg B. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus with Dysplasia and/or Early Stage Carcinoma: Long Term Results // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 58. – N2. – PP. 183 – 188.
87. Panjehpour M., Sneed R.E., Frazier D.L. et al. Quantification of Phthalocyanine Concentration in Rat Tissue Using Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1993. – Vol. 13. – N 1. – PP. 23 – 30.
88. Panjehpour M., DeNovo R.C., Petersen M.G. et al. Photodynamic Therapy Using Verteporfin (benzoporphyrin derivative monoacid ring A, BPD-MA) and 630 nm Laser Light in Canine Esophagus // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2002. – Vol. 30. – N 1. – PP. 26 – 30.
89. 90) Pass H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – PP. 443 – 456.
90. Peng Q., Berg K., Moan J., Kongshaug M. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1997. – Vol. 65. – PP. 235.
91. Rebeiz N., Arkins S., Kelley K.W., Rebeiz C.A. Enhancement of coproporphyrinogen III transport into isolated transformed leukocyte mitochondria by ATP // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1996. – Vol. 333. – PP. 475 – 481.
92. Ruck A., Beck G., Bachor R. et al. Dynamic fluorescence changes during photodynamic therapy in vivo of hydrophilic Al (III) phthalocyanine tetrasulphonate and lipophilic Zn (II) phthalocyanine administered in liposomes // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996. – Vol. 36 (2). – PP. 127.
93. Sewell W.F., Mroz E.A. Flavin adenine dinucleotide is a major endogenous fluorophore in the

inner ear // *Hear Res.* – 1993, Nov. – Vol. 70. – N 2. – PP. 131 – 138.

94. Spitzer M., Krumholz B.A. Photodynamic therapy in gynecology // *Obstet. Gynecol. Clin. Norrth. Am.* – 1991, Sep. – Vol. 18. – N 3. – PP. 649 – 659.

95. Steinbach P., Kriegmair M., Baumgartner R. et al. Cellular fluorescence of the endogenous photosensitizer protoporphyrin IX following exposure to 5-aminolevulinic acid // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1995. – Vol. 62. – PP. 887.

96. Stepp H., Sroka R., Baumgartner R. Fluorescence endoscopy of gastrointestinal diseases: basic principles, techniques and clinical experience // *Endoscopy.* – 1998. – N 4. – PP. 379 – 386.

97. Tan W.C., Fulljames C., Stone N. et al. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1999. – Vol. 53. – PP. 75 – 80.

98. van Hillegersberg R., van den Berg J.N., Kort W.J. et al. Selective accumulation of endogenously produced porphyrins in a liver metastasis model in rats // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103. – PP. 647 – 651.

99. Wang K.K., Nijhawan P.K. Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – PP. 487 – 495.

100. Wang T.D., VanDam J., Crawford J.M. et al. Photodynamic therapy in gastroenterology // *Gastroenterology.* – 1996, Nov. – Vol. 111 (5). – PP. 1182 – 1191.

101. Whitacre C.M., Feyes D.K., Satoh T. et al. Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4 of SW 480 human colon cancer xenografts in athymic mice // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – PP. 2021 – 2027.

## REFERENCES

1. Vasil'yev D.V., Stukov A.N., Gel'fond M.L. *Povysheniye effektivnosti fotodinamicheskoy terapii opukholey s primeneniym fotoditazina* [Improving the effectiveness of photodynamic therapy of tumors using photoditazine]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 61–66 (In Russ.).

2. Gel'fond M.L., Barchuk A.S., Vasil'yev D.V. *Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii v onkologicheskoy praktike* [Possibilities of photodynamic therapy in oncological practice]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 67–72 (In Russ.).

3. Zyryanov B.N., Yevtushenko V.A., Karpov A.V. *Lazeroterapiya v onkologii. Lazernaya i magnitnaya terapiya v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh (teziy dokladov)* [Laser therapy in oncology. Laser and magnetic therapy in experimental and clinical studies (abstracts)]. Obninsk. 1993. Part I, P. 56–58 (In Russ.).

4. Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Baum R.F. *Izucheniye spetsificheskoy fotodinamicheskoy aktivnosti fotoditazina pri fotodinamicheskoy terapii u eksperimental'nykh zhivotnykh-opukhloshenostey* [Study of the specific photodynamic activity of photoditazine in photodynamic therapy in experimental tumor-bearing animals]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 23–30 (In Russ.).

5. Karimov Kh.Ya., Inoyatova F.Kh., Dolimova M.A. *Izmeneniye aktivnosti fermentov sinteza i raspada gemma i sodержaniye mikrosomal'nykh gemoproteinov pri ostrom porazhenii pecheni tioatsetamidom* [Changes in the activity of enzymes for the synthesis and breakdown of gemma and the content of microsomal hemoproteins in acute liver damage with thioacetamide]. *Voprosy meditsinskoy khimii* [Questions of medical chemistry]. 2001, no 2, pp. 52–58 (In Russ.).

6. Kulayev M.T., Begoulov I.V., Al'myashev A.Z. *Infuziya otechestvennogo flyuorokhroma «Fotosens» dlya fotodinamicheskoy diagnostiki i fotodinamicheskoy terapii. Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 70-letiyu Rossiyskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta gematologii i transfuziologii, S. – Peterburg, 18-20 iyunya 2002 goda* [Infusion of domestic fluorochrome "Photosens" for photodynamic diagnostics and photodynamic therapy. Materials of the Russian Scientific and Practical conference dedicated to the 70th anniversary of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, June 18-20, 2002]. Saint Petersburg. 2002. P. 293–294 (In Russ.).

7. Kulayev M.T., Yevstifeyev S.V., Al'myashev A.Z. *Flyuorestantsnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya pri nekotorykh zlokachestvennykh opukholyakh. Nauka i innovatsii v Respublike Mordoviya: materialy IV resp. nauch.-prakt. konf. / redkol.: V.A. Nechayev (otv. red.) i dr. – Saransk, 22 – 24 dek. 2004* [Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy for some malignant tumors. Science and Innovation in the Republic of Mordovia: materials of the IV Rep. scientific and Practical

Conference / Editorial Board: V.A. Nechaev (ed.) and others - Saransk, 22 - 24 Dec. 2004]. Saransk. 2005. P. 398–403 (In Russ.).

8. Kutsenok V.V., Gamaleya N.F. *Fotodinamicheskaya terapiya zlokachestvennykh opukholey* [Photodynamic therapy of malignant tumors]. *Onkologiya* [Oncology]. 2003, vol. 5, no 1, pp. 69–72 (In Russ.).

9. Lemayeva T.V., Al'myashev A.Z. *Farmakologicheskaya stimulyatsiya flyuorestsentsii pri maloinvazivnoy lazerno-spektroskopicheskoy diagnostike raka tolstoy kishki. Materialy V Studencheskogo Nauchnogo Seminara po Onkologii (SNSO)* [Pharmacological stimulation of fluorescence in minimally invasive laser spectroscopic diagnosis of colon cancer. Materials of the V Student Scientific Seminar on Oncology (SNSO)]. Moscow. 2007. P. 13–14 (In Russ.).

10. Lemayeva T.V., Al'myashev A.Z. *Flyuorestsennaya diagnostika kolorektal'nogo raka – sostoyaniye problem. Meditsinskiye problemy zhiznedeyatel'nosti organizma v norme, patologii i eksperimente: materialy XIII nauch. konf. molodykh uchenykh, aspirantov i studentov med. fak. Mordov. gos. un-ta. Vyp. 8 / otvet. za vyp. dots. V.I. Davydkin* [Fluorescent diagnosis of colorectal cancer is a state of the problem. Medical problems of the vital activity of the body in norm, pathology and experiment: materials of the XIII scientific conference of young scientists, postgraduates and students of medical faculty. Mordovia State University. Issue 8 / answer. for the issue of assoc. V.I. Davydkin]. Saransk. OOO «Referent». 2008. P. 117–120 (In Russ.).

11. Makogon I.P. *Farmakologicheskiye aspekty primeneniya preparata Alasens dlya flyuorestsentnoy diagnostiki raka zheludka* [Pharmacological aspects of the use of the drug Alacens for fluorescent diagnosis of gastric cancer. Thesis]. Kupavna. 2001. P. 18 (In Russ.).

12. Meyerovich I.G. *Fotodinamicheskaya effektivnost' avidin-biotinovoy sistemy, vklyuchayushchey biotinirovannyye antitela i proizvodnyye ftalotsianinovykh fotosensibilizatorov* [Photodynamic efficiency of the avidin-biotin system, including biotinylated antibodies and derivatives of phthalocyanine photosensitizers. Thesis]. Moscow. 2001. P. 24 (In Russ.).

13. Meyerovich I.G., Oborotova N.A. *Primeneniye liposom v fotokhimioterapii: 1. Liposomy v FDT* [The use of liposomes in photochemotherapy: 1. Liposomes in PDT]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 3–8 (In Russ.).

14. Mironov A.F. *Fotosensibilizatory na osnove porfirinov i rodstvennykh soyedineniy. Itogi nauki i tekhniki. Sovr. probl. laz. fiz.* [Photosensitizers based on porphyrins and related compounds. Results of science and technology. Modern probl. laz. phys.]. Moscow. VINITI. 1990, vol. 3, pp. 224 (In Russ.).

15. Mironov A.F. *Fotodinamicheskaya terapiya raka – novyy effektivnyy metod diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh opukholey* [Photodynamic cancer therapy is a new effective method of diagnosis and treatment of malignant tumors]. *Sorosovskiy Obrazovatel'nyy Zhurnal* [Soros Educational Magazine]. 1996, no 8 (In Russ.).

16. Okhotnikova N.L. *Differentsial'naya diagnostika khirurgicheskikh zabolevaniy zheludka s ispol'zovaniyem autoflyuorestsentsii i ALASENS-indutsirovannoy flyuorestsentsii* [Differential diagnosis of surgical diseases of the stomach using autofluorescence and ALACENCE-induced fluorescence. Thesis]. Moscow. 2001. P. 24 (In Russ.).

17. Petukhov M.I., Skobelkin O.K. *Ob ispol'zovanii porfirinovykh i drugikh sensibilizatorov dlya tseley flyuorestsentnoy diagnostiki i lazernoy fotodinamicheskoy terapii. V kn. Novyye dostizheniya lazernoy meditsiny. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, g. S.–Peterburg, 4 – 6 oktyabrya 1993 g. / Pod red. prof. O.K. Skobelkina i G.I. Tsyganovoy* [On the use of porphyrin and other sensitizers for the purposes of fluorescence diagnostics and laser photodynamic therapy. In the book. New achievements of laser medicine. Materials of the International Conference, St. Petersburg, October 4-6, 1993 / Edited by Prof. O.K. Skobelkin and G.I. Tsyganova]. Moscow. 1993. P. 209–213 (In Russ.).

18. Sinyayeva M.L., Mamedov A.A., Levkin V.V. *Issledovaniye autoflyuorestsentsii i flyuorestsentsii ALK-indutsirovannogo protoporfirina IX mikroflory polosti rta pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh tkaney parodonta* [Study of autofluorescence and fluorescence of ALA-induced protoporphyrin IX of the oral microflora in inflammatory diseases of periodontal tissues]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 72–79 (In Russ.).

19. Skobelkin O.K., Litvin G.D., Stranadko Ye.F. *Novyy etap razvitiya FDT zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii: fotosensibilizator khlorin ye 6 i tverdotel'nyy lazer krasnogo diapazona spektra. V kn. Novyye dostizheniya lazernoy meditsiny. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, g. S.–Peterburg, 4 – 6 oktyabrya 1993 g. / Pod red. prof. O.K. Skobelkina i G.I. Tsyganovoy* [A new stage in the development of PDT malignant neoplasms in Russia: photosensitizer chlorin e 6 and a solid-state laser of the red range of the

spectrum. In the book. New achievements of laser medicine. Materials of the International Conference, St. Petersburg, October 4-6, 1993 / Edited by Prof. O.K. Skobelkin and G.I. Tsyganova]. Moscow. 1993. P. 216–217 (In Russ.).

20. Smirnova Z.S., Kubasova I.Yu., Makarova O.A. *Doklinicheskoye izucheniye effektivnosti liposomal'noy lekarstvennoy formy fotosensa dlya fotodinamicheskoy terapii* [Preclinical study of the effectiveness of the liposomal dosage form of photosense for photodynamic therapy]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 40–44 (In Russ.).

21. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko Ye.V. *Klinicheskaya flyuorestsennaya diagnostika pri fotodinamicheskoy terapii raka s fotosensibilizatorom Fotogem. V kn. Novyye dostizheniya lazernoy meditsiny. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, g. S.–Peterburg, 4 – 6 oktyabrya 1993 g. / Pod red. prof. O.K. Skobelkina i G.I. Tsyganovoy* [Clinical fluorescence diagnostics in photodynamic cancer therapy with Photogem photosensitizer. In the book. New achievements of laser medicine. Materials of the International Conference, St. Petersburg, October 4-6, 1993 / Edited by Prof. O.K. Skobelkin and G.I. Tsyganova]. Moscow. 1993. P. 224–225 (In Russ.).

22. Stranadko Ye.F. *Pervyy opyt fotodinamicheskoy terapii raka v Rossii. Lazernaya i magnitnaya terapiya v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh (teziy dokladov)* [The first experience of photodynamic cancer therapy in Russia. Laser and magnetic therapy in experimental and clinical studies (abstracts)]. Obninsk. 1993. Part I. P. 69–71 (In Russ.).

23. Stranadko Ye.F., Astrakhankina T.A. *Fotodinamicheskaya terapiya raka molochnoy zhelezy. V kn. Novyye dostizheniya lazernoy meditsiny. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, g. S.–Peterburg, 4-6 oktyabrya 1993* [Photodynamic therapy of breast cancer. In the book. New achievements of laser medicine. Proceedings of the International Conference, St. Petersburg, October 4-6, 1993]. Moscow. 1993. P. 221–223 (In Russ.).

24. Stranadko Ye.F., Skobelkin O.K., Litvin G.D. *Analiz neposredstvennykh rezul'tatov fotodinamicheskoy terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. V kn. Novyye dostizheniya lazernoy meditsiny. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, g. S.–Peterburg, 4-6 oktyabrya 1993* [Analysis of the immediate results of photodynamic therapy of malignant neoplasms. In the book. New achievements of laser medicine. Proceedings of the International Conference, St. Petersburg, October 4-6, 1993]. Moscow. 1993. P. 218–220 (In Russ.).

25. Stranadko Ye.F., Markichesv N.A., Ryabov M.V. *Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy razlichnykh lokalizatsiy. Posobiye dlya vrachey* [Photodynamic therapy in the treatment of malignant neoplasms of various localizations. Manual for doctors]. Moscow. 1999. P. 19 (In Russ.).

26. *Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy razlichnykh lokalizatsiy* [Photodynamic therapy in the treatment of malignant neoplasms of various localizations]. Moscow. 1999. P. 24 (In Russ.).

27. Kharnas S.S. *Puti sovershenstvovaniya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya raka zheludka* [Ways to improve the diagnosis and surgical treatment of stomach cancer]. Moscow. 1997. P. 41 (In Russ.).

28. Chiburis A., Gadonas D., Gadonas R. *Fluorestsentsiya protoporfirina IX pri vvedenii 5-aminolevulinovoy kisloty kak sposob vyyavleniya malignizirovannykh kletok mozga in vivo* [Fluorescence of protoporphyrin IX with the introduction of 5-aminolevulinic acid as a way to detect malignant brain cells in vivo]. *Eksperimental'naya onkologiya* [Experimental oncology]. 2003, no 1 (25), pp. 111–115 (In Russ.).

29. Chissov V.I., Sokolov V.V., Bulgakova (Zharkova) N.N. *Flyuorestsennaya endoskopiya, dermaskopiya i spektrofotometriya v diagnostike zlokachestvennykh opukholey osnovnykh lokalizatsiy* [Fluorescence endoscopy, dermascopy and spectrophotometry in the diagnosis of malignant tumors of the main localizations]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2003, no 4, pp. 45–56 (In Russ.).

30. Alfano R., Tata D., Cordero J. et al. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue // *IEEE J. Quant. Electron.* – 1984. – Vol. 20. – PP. 1507 – 1511. (In English).

31. Andersson-Engels S., Johansson J., Svanberg K., Svanberg S. Fluorescence imaging and point measurements of tissue: applications to the demarcation of malignant tumors and atherosclerotic lesions from normal tissue // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1991, Jun. – Vol. 53. – N 6. – PP. 807 – 814. (In English).

32. Barr H., Tralau C.J., Mac Robert A.J. et al. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitisation // *Br. J. Cancer.* – 1987. – Vol. 56. – PP. 111 – 118. (In English).

33. Baumler W., Abels C., Karrer S. et al. Photooxidative killing of human colonic cancer cell using indocyanine green and infrared light // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 80. – PP. 360 – 363. (In English).

34. Bedwell J., MacRobert A.J., Phillips D., Bown S.G. Fluorescence distribution and photodynamic effect of ALA-induced PP IX in the DMH rat colonic tumour model // *Br. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 65. – PP. 818 – 824. (In English).
35. Bigio I.J., Schneckenburger H., Slavik J. et al. SPIE Proceedings of conference on Progress in Biomedical Optics? Optical Biopsies and Microscope techniques II. – 1997. – PP. 3197. (In English).
36. Biolo R., Jori G., Kennedy J. et al. A comparison of fluorescence methods used in pharmacokinetic studies of Zn(II)phthalocyanine in mice // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1991. – Vol. 53. – PP. 113 – 118. (In English).
37. Bown S.G., Lovat L.B. The biology of photodynamic therapy in the gastrointestinal tract // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – PP. 487 – 495. (In English).
38. Breider M.A., Lu X., Panjehpour M., Frazier D.L. Cytokine Modulation of Endothelial Cell Sensitivity to Photodynamic Therapy // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 1993. – Vol. 13. – N 3. – PP. 305 – 311. (In English).
39. Charlsworth P., Truscott T.G. The use of 5-aminolevulinic acid (ALA) in photodynamic therapy (PDT) // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1993. – Vol. 18. – PP. 99 – 100. (In English).
40. Chen Q., Chen H., Hetzel F.W. Tumor oxygenation changes post-photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996, Jan. – Vol. 63. – N 1. – PP. 128 – 131. (In English).
41. Dacosta R.S., Wilson B.C., Marcon N.E. New optical technologies for earlier endoscopic gastrointestinal lesions // *J. Gastroent. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17 (Suppl.). – PP. 85 – 104. (In English).
42. 168) Datta S.N., Allman R., Loh C.S. et al. Photodynamic therapy of bladder cancer cell lines // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80. – PP. 421. (In English).
43. del C. Batle A.M. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy – a model for carcinogenesis // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1993. – Vol. 20. – PP. 5 – 22. (In English).
44. DeSiervi A., Vazquez E.S., Rezaval C. Delta-aminolevulinic acid cytotoxic effects on human hepatocarcinoma cell lines // *BMC Cancer.* – 2004. – Vol. 2. – PP. 335. (In English).
45. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors // *Cancer Res.* – 1978. – Vol. 38. – PP. 2628 – 2635. (In English).
46. El-Sharabasy M.M.H., El-Waseef A.M., Hafez M.M., Salim S.A. Porphyrin metabolism in some malignant diseases // *Br. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 65. – PP. 409 – 412. (In English).
47. Ell C. Clinical photodynamic therapy: Where is it heading? // *Endoscopy.* – 1998. – N 4. – PP. 408 – 411. (In English).
48. Fischer F., Dickson E.F.G., Pottier R.H. In vivo fluorescence imaging using two excitation and/or emission wavelengths for image contrast enhancement // *Vibrational Spectroscopy.* – 2002. – Vol. 30. – PP. 131 – 137. (In English).
49. Fisher A.M., Ferrario A., Rucker N. et al. Photodynamic therapy sensitivity is not altered in human tumor cells after abrogation of p53 function // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59 (2). – PP. 331 – 335. (In English).
50. Frazier D.L., Barnhill M.A., Vo-Dinh T. et al. Comparative Pharmacokinetics of the Photosensitizer Tin-Etiopurpurin in Dogs and Rats // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* – 1992, Sep. – Vol. 15. – N 3. – PP. 275 – 281. (In English).
51. Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – PP. 207 – 214. 52) Fromm D. Feasibility of Photodynamic Therapy Using Endogenous Photosensitization for Colon Cancer // *Arch. Surg.* – 1996. Vol. 131. – PP. 667 – 669. (In English).
52. Fujita H., Yamamoto M., Yamagami T. et al. Sequential activation of genes for heme pathway enzymes during erythroid differentiation of mouse Friend virus – transformed erythroleukemia cells // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1090. – PP. 311 – 316. (In English).
53. Gahlen J., Stern J., Preßmar J. et al. Experimentelle Validierung der laserlichtinduzierten Fluoreszenzdiagnostik von Dysplasien und Friihkarzinomen des Kolons // *Langenbeck's Arch., Supp. 1.* – 1997. – PP. 141 – 144. (In English).
54. Gederaas O.A., Rasch M.H., Berg K. et al. Photodynamically induced effects in colon carcinoma cells (WiDr) by endogenous photosensitizers generated by incubation with 5-aminolevulinic acid // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1999. – Vol. 49. – PP. 162 – 170. (In English).
55. Ghisla S., Massey V., Lhotse J.M., Mayhew S.G. Fluorescence characteristics of reduced flavins and flavoproteins. In: Yagi K. (ed.) *Reactivity of flavins.* University of Tokyo Press, Tokyo. – 1992. – PP. 15 – 24. (In English).
56. Gibson H.D., Laver W.G., Neuberger A. Initial stages in the biosynthesis of porphyrins. The

formation of 5-aminolevulinic acid from glycine and succinyl-CoA by particles from chicken erythrocytes // *Biochem. J.* – 1958. – Vol. 70. – PP. 71 – 81. (In English).

57. Haringsma J., Tytgat G.N.J. The value of fluorescence technique in gastrointestinal endoscopy: Better than the endoscopist's eye? // *Endoscopy.* – 1998. – N 4. – PP. 416 – 418. (In English).

58. Harris D.M., Werkhaven J. Endogenous porphyrin fluorescence in tumors // *Laser Surg. Med.* – 1987. – Vol. 7. – PP. 467 – 472. (In English).

59. Henderson B.W. et al. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo // *Cancer Res.* – 1985, Dec. – Vol. 45. – N 12. – Pt. 1. – PP. 6071 – 6077. (In English).

60. Hinnen P., deRooij F.M.W., vanVelthuysen M.L.F. et al. Biochemical basis of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation: a study in patients with (pre)malignant lesions of the oesophagus // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78. – PP. 679 – 682. (In English).

61. Houtsmuller A.B., De Rooij F.W.M. et al. Kinetics, localization and mechanism of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin accumulation in normal and Barrett's-lake rat esophagus // *Laser. Surg. Med.* – 1999. – Vol. 24. – PP. 3 – 13. (In English).

62. Hung J., Lam S., LeRiche J.C. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue // *Lasers Surg. Med.* – 1991. – Vol. 11. – PP. 99 – 105. (In English).

63. Kan S., Devi S.A., Kawashima S. Effect of vitamin E on the accumulation of fluorescent material in cultured cerebral cortical cells of mice // *Exp. Gerontol.* – 1991. – Vol. 26. – N 4. – PP. 365 – 374. (In English).

64. König K., Dietel W. Laser-induced fluorescence diagnosis of tumors exemplified by solid Ehrlich carcinoma // *Arch. Geschwulstforsch.* – 1990. – Vol. 60. – N 1. – PP. 1 – 9. (In English).

65. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 6. – PP. 143 – 148. (In English).

66. Kennedy J.C., Pottier R.H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinical useful photosensitizer for photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1992. – Vol. 14. – PP. 275. (In English).

67. Ladner D.P., Steiner R.A., Allemann J. et al. Photodynamic diagnosis of breast cancer tumours after oral application of aminolevulinic acid // *Br. J. Cancer.* – 2001. – N 84 (1). – PP. 33 – 37. (In English).

68. Liang H., Shin D.S., Lee Y.E. et al. Subcellular phototoxicity of 5-aminolevulinic acid (ALA) // *Lasers Surg. Med.* – 1998. – Vol. 22. – PP. 14. (In English).

69. 70) Lipson R.L., Baldes E.J. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative // *Arch. Dermatol.* – 1960. – Vol. 82 (3). – PP. 508 – 516. (In English).

70. Loh C.S., Bliss P., Bown S.G. et al. Photodynamic therapy for villous adenomas of the colon and rectum // *Endoscopy.* – 1994. – Vol. 26. – PP. 243 – 246. (In English).

71. Messmann H., Kullmann F., Wild T. et al. Detection dysplastic lesion by fluorescence in a model of colitis in rats after previous photosensitization with 5-aminolaevulinic acid // *Endoscopy.* – 1998. – N 4. – PP. 333 – 338. (In English).

72. Messmann H., Knuechel R., Endlicher E., Hauser T. et al. Photodynamic diagnosis of gastrointestinal precancerous lesions after sensitization with 5-aminolevulinic acid. A pilot study // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1998. – Vol. 123. – PP. 515 – 521. (In English).

73. Milkvy P., Messmann H., Debinski H. et al. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis: pilot study // *Eur. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 31A. – PP. 1160 – 1165. (In English).

74. Milkvy P., Messmann H., Regula J. et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal tumors using three photosensitizers: ALA induced PPIX, Phtofrin and mTHPC. A pilot study // *Neoplasma.* – 1998. – Vol. 45. – PP. 157 – 161. (In English).

75. Morison W.L. *Photochemotherapy of Skin Disease.* – New York: Raven Press, 1991. – 120 p. (In English).

76. Mäkinen K., Grönlund-Pakkanen S., Tiirikainen M. Protoporphyrin – IX distribution and photodynamic effect in rat esophagus after aminolaevulinic acid administration // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – PP. 633 – 637. (In English).

77. Malik Z., Djaldetti M. S. 5-Aminolevulinic acid stimulation of porphyrin and hemoglobin synthesis by uninduced friend erythroleukemia cell // *Cell. Differ.* – 1979. – Vol. 8. – PP. 223 – 233. (In English).

78. Marchesini R., Brambilla M., Pignoli E. et al. *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1992, Jul. – Vol. 15. – N 14 (3). – PP. 219 – 230. (In English).

79. Matsui H. Autofluorescence in onset of gastric mucosal injury induced by hemorrhagic shock in rats // *Dig. Dis. Sci.* – 1994, Jan. – Vol. 39. – N 1. – PP. 116 – 123. (In English).
80. Monk B.J. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol. Oncol.* – 1997, Jan. – Vol. 64. – N 1. – PP. 70 – 75. (In English).
81. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria based photodynamic anti-cancer therapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – N 49 (1 – 2). – PP. 71 – 86. (In English).
82. Noodt B.B., Berg K., Stokke T., Peng Q. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 74. – PP. 22. (In English).
83. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1997. – Vol. 39. – PP. 1. (In English).
84. Orth K., Stanescu A., Rück A., Russ D. Photodynamische Ablation und Argon-Plasmacoagulation von praemalignen und frühmalignen Läsionen des Ösophagus – Eine Alternative zur Chirurgie ? // *Chirurg.* – 1999. – Vol. 70. – PP. 431 – 438. (In English).
85. Orth K., Russ D., Steiner R., Berger H.D. Fluorescence detection of small gastrointestinal tumours: principles, technique, first clinical experience // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 385. – PP. 488 – 494. (In English).
86. Overholt B.F., Panjehpour M., Halberg B. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus with Dysplasia and/or Early Stage Carcinoma: Long Term Results // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2003. – Vol. 58. – N2. – PP. 183 – 188. (In English).
87. Panjehpour M., Sneed R.E., Frazier D.L. et al. Quantification of Phthalocyanine Concentration in Rat Tissue Using Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 1993. – Vol. 13. – N 1. – PP. 23 – 30. (In English).
88. Panjehpour M., DeNovo R.C., Petersen M.G. et al. Photodynamic Therapy Using Verteporfin (benzoporphyrin derivative monoacid ring A, BPD-MA) and 630 nm Laser Light in Canine Esophagus // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2002. – Vol. 30. – N 1. – PP. 26 – 30. (In English).
89. 90) Pass H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – PP. 443 – 456. (In English).
90. Peng Q. Berg K., Moan J., Kongshaug M. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1997. – Vol. 65. – PP. 235. (In English).
91. Rebeiz N., Arkins S., Kelley K.W., Rebeiz C.A. Enhancement of coproporphyrinogen III transport into isolated transformed leukocyte mitochondria by ATP // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1996. – Vol. 333. – PP. 475 – 481. (In English).
92. Ruck A., Beck G., Bachor R. et al. Dynamic fluorescence changes during photodynamic therapy in vivo of hydrophilic Al (III) phthalocyanine tetrasulphonate and lipophilic Zn (II) phthalocyanine administered in liposomas // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996. – Vol. 36 (2). – PP. 127. (In English).
93. Sewell W.F., Mroz E.A. Flavin adenine dinucleotide is a major endogenous fluorophore in the inner ear // *Hear Res.* – 1993, Nov. – Vol. 70. – N 2. – PP. 131 – 138. (In English).
94. Spitzer M., Krumholz B.A. Photodynamic therapy in gynecology // *Obstet. Gynecol. Clin. Norrth. Am.* – 1991, Sep. – Vol. 18. – N 3. – PP. 649 – 659. (In English).
95. Steinbach P., Kriegmair M., Baumgartner R. et al. Cellular fluorescence of the endogenous photosensitizer protoporphyrin IX following exposure to 5-aminolevulinic acid // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1995. – Vol. 62. – PP. 887. (In English).
96. Stepp H., Sroka R., Baumgartner R. Fluorescence endoscopy of gastrointestinal diseases: basic principles, techniques and clinical experience // *Endoscopy.* – 1998. – N 4. – PP. 379 – 386. (In English).
97. Tan W.C., Fulljames C., Stone N. et al. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1999. – Vol. 53. – PP. 75 – 80. (In English).
98. van Hillegersberg R., van den Berg J.N., Kort W.J. et al. Selective accumulation of endogenously produced porphyrins in a liver metastasis model in rats // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103. – PP. 647 – 651. (In English).
99. Wang K.K., Nijhawan P.K. Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – PP. 487 – 495. (In English).
100. Wang T.D., VanDam J., Crawford J.M. et al. Photodynamic therapy in gastroenterology // *Gastroenterology.* – 1996, Nov. – Vol. 111 (5). – PP. 1182 – 1191. (In English).



101. Whitacre C.M., Feyes D.K., Satoh T. et al. Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4 of SW 480 human colon cancer xenografts in athymic mice // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – PP. 2021 – 2027. (In English).

*Материал поступил в редакцию 28.10.21*

## **MODERN LASER INFORMATION TECHNOLOGIES IN CLINICAL ONCOLOGY**

**A.Z. Almyashev**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
Department of Oncology, Faculty of Medicine  
Ogarev Mordovia State University  
(430005, Russia, Saransk, St. Bolshevitskaya, 68)  
Email: almyashev\_2005@mail.ru

**Abstract.** *The effectiveness of the use of autofluorescence in precancerous and early forms of cancer depends on many factors: 1) tissue architecture (change in the thickness of the mucosa and destruction of the layers of the organ wall); 2) the ability to absorb (absorb) light and reflective properties of each layer, especially hemoglobin in capillaries; 3) distribution and concentration of fluorophores in different layers; 4) biochemical features of the tissue. When studying the phenomenon of fluorescence, two techniques are usually used: laser-induced local fluorescence biospectroscopy (LFB) and light-induced fluorescent panoramic. A great interest in laser-induced fluorescence diagnostics (PD) in the world is currently caused by new technologies in the treatment of solid tumors - intraoperative or endoscopic PD and photodynamic therapy (PDT). The issue of finding new effective and safe photosensitizers (F) remains relevant.*

**Keywords:** *laser, laser radiation, fluorescence, photosensitizers, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy.*

УДК 616-082.4

**ТРИ СЛУЧАЯ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ  
С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ  
НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

**М.Ф. Ермаченко**, кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением анестезиологии-реанимации  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Г.В. Гвак**, доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой неотложных состояний  
Иркутская государственная медицинская  
академия последипломного образования, филиал РМАПО  
(664049, Россия, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**А.А. Попелков**, врач анестезиолог-реаниматолог  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Ю.А. Земин**, врач анестезиолог-реаниматолог  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Р.А. Иванов**, врач анестезиолог-реаниматолог  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Е.Б. Радионова**, врач анестезиолог-реаниматолог  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**О.С. Климова**, врач анестезиолог-реаниматолог  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**О.В. Гавазюк**, заместитель главного врача по медицинской части  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**С.А. Гуськов**, заведующий отделением оториноларингологии  
ОГБУЗ «Братская детская городская больница»  
(665717, Россия, г. Братск, ул. Курчатова, 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

***Аннотация.** Проанализированы три случая успешного лечения детей 2, 5 и 10 лет с мультисистемным воспалительным синдромом на фоне перенесенной инфекции COVID-19 в отделении детской анестезиологии-реанимации.*

***Ключевые слова:** новая короновиральная инфекция, дети, мультисистемный воспалительный синдром.*

Инфекция, вызванная вирусом covid-19 поставила серьезную проблему перед человечеством в плане лечения, организации противоэпидемических мероприятий и привела к серьезным экономическим потерям. На момент написания статьи (02.06.2021 г.) в мире заболело 170 448 750 человек, умерло 3 544 243 человека, выздоровело 152 590 139 человек. Летальность составляет до 2,14 % (на 1000 зараженных умирает  $\approx$ 21 человек).

В России заболело 5 081 417 человек, из которых умерло 121 873, летальность – 1,82 %. В разных странах количество заболевших детей от новорожденных до 18 лет колеблется от 0,8 – 2,8 % [4, 5]. Дети часто болеют коронавирусом бессимптомно и занимают одну из ключевых позиций в распространении этого возбудителя. Обычно коронавирусная инфекция у детей протекает легко, но бывают и тяжелые случаи, которые протекают на фоне ожирения, диабета и других заболеваний. Тяжелое течение заболевания у детей при COVID-19, по клиническим проявлениям, очень похоже на известный синдром Кавасаки [2, 3, 5]. Эта опасная болезнь повреждает коронарные и другие сосуды, а также имеет яркие внешние симптомы. Синдром проявляется в виде инфаркта миокарда, менингита или других серьезных осложнений. Такое течение коронавирусной инфекции объясняется гиперреактивным иммунным ответом организма на развитие так называемого «цитокинового шторма». В результате развития поликлональной активации клеток иммунной системы происходит разрушение нейтрофилов с высвобождением протеолитических ферментов, что, в свою очередь, вызывает разрушение эритроцитов и тромбоцитов с развитием кровотечений, тромбозов, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Активация протеолитическими ферментами системы комплемента приводит к развитию отека легких, характерного для тяжелой формы коронавирусной инфекции. Летальность у таких пациентов составляет до 70-90 % [2-5]. Частые ложноотрицательные результаты ПЦР диагностики на SARS-CoV-2 в некоторых случаях являются причиной поступления пациентов с COVID-19 не в ковидные госпитали, а в обычные стационары, не располагающие специальными препаратами для лечения новой коронавирусной инфекции. Отсутствие данной группы препаратов, а также тяжелое состояние пациентов представляют серьезные трудности для их лечения. Однако при правильно выбранной синдромальной тактике лечения, можно рассчитывать на положительный исход заболевания [1].

Представлены случаи успешного лечения детей 2, 5 и 10 лет с мультисистемным воспалительным синдромом на фоне перенесенной инфекции COVID-19 в отделении анестезиологии-реанимации ОГБУЗ «Братская детская городская больница», не являющейся по приказу ковидным госпиталем.

### Материал и методы

В отделении анестезиологии-реанимации ОГБУЗ «Братская детская городская больница» в период с 17.12.2020 – 30.04.2021 гг. успешно пролечены трое детей с диагнозом: Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный новой коронавирусной инфекцией.

#### Случай № 1

Больная В., 10 лет 14.12.2020 г. по СМП доставлена в Братскую детскую городскую больницу в инфекционное отделение. Выставлен DS: ОРВИ, правосторонняя пневмония. Получала цефотаксим, амикацин, АЦЦ, гриппферон.

Из анамнеза: со слов родителей девочка болеет с 09.12.2020 г., когда появился кашель, насморк. С 12.12.2020 г. повышение температуры до +39 °С, которая плохо снижалась под действием антипиретиков, жидкий стул 1 раз. Лечились самостоятельно – тизин, чабрец, циклоферон, ибуклин, сумамед.

17.12.2020 г. состояние ухудшилось, появились боли в животе, рвота, однократный жидкий стул, напряжение и болезненность при пальпации в правой подвздошной области. В экстренном порядке взята в операционную. Послеоперационный диагноз: Терминальный илеит, вторичный мезаденит, вторичный серозный перитонит. Дальнейшее лечение продолжено в отделении анестезиологии-реанимации: инфузионная терапия, антибактериальная терапия (меронем 60 мг/кг/сут в/в, ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в, метрогил 22,5 мг/кг/сут в/в кап.), анальгезия промедолом.

Послеоперационный период протекал тяжело. На вторые сутки после операции появились боли в области задней поверхности шеи, гиперестезия, ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, гипертермия +38 °С. Наросли явления дыхательной недостаточности, появилась тахикардия до 137 в мин, тахипноэ до 34 в мин, снижение SpO<sub>2</sub> до 85 % на фоне оксигенотерапии, олигурия 0,5 мл/кг/час.

На МСКТ органов грудной клетки обнаружены инфильтративные изменения в легких с двух сторон полисегментарного объема (больше слева), процент поражения около 40 %. В анализах крови – небольшой лейкоцитоз л/ц –  $9,3 \times 10^9$ /л, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм, тромбоцитопения т/ц –  $125 \times 10^9$ /л, СРБ – 145 мг/л, прокальцитонин тест – более 10 нг/мл.

Из дополнительного анамнеза выяснено, что девочка около 3-х недель назад перед заболеванием контактировала с бабушкой, которая лечилась на дому с внебольничной пневмонией ковидной этиологии. У родителей: у папы – ИФА на SARS-CoV-2 определение суммарных антител IgM + IgG к SARS-CoV-2 (COVID-19) положительный, КП – 5,26, у мамы ИФА на SARS-CoV-2 определение суммарных антител IgM + IgG к SARS-CoV-2 (COVID-19) положительный, КП – 2,21.

Начата противошоковая инфузионная терапия, в лечение добавлены дифлюкан 5 мг/кг/сут в/в, дофамин 0,5 % – 10 мкг/кг/мин и осельтамивир 75 мг перорально, перевод больной на ИВЛ (аппарат «Ньюпорт – 360» в режиме SIMV: f 20 в мин, FiO<sub>2</sub> 80 %, PIP 25 mbar, PEEP 5mbar). Для исключения течения нейроинфекции выполнена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, вытекает со скоростью 40-50 кап. в мин., (белок 0,373 г/л, цитоз 53/3 в мл, эритроциты 8/3 в мл, нейтрофилы – 73,6 %, лимфоциты – 9,4 %, эозинофилы – 1,9 %, моноциты – 3,8 %, макрофаги – 1,9 %).

В течение следующих трех суток состояние оставалось тяжелым, с эпизодами ухудшения состояния на фоне клинико-лабораторной манифестации синдрома полиорганной недостаточности: потребность в ИВЛ, кардиотонической поддержке, эпизоды олигурии. Послеоперационный парез кишечника на этом фоне сохранялся значительно дольше обычного, что потребовало перехода на полное парентеральное питание. В б/х анализах крови наблюдалось повышение мочевины до 29,57 ммоль/л, креатинина до 167,9 мкмоль/л, АЛТ до 60,2 U/l, АСТ до 89,9 U/l, отмечалась протеинурия 1,3 г/л.

На контрольной Rg грамме – резко отрицательная динамика в сравнении с

предыдущим исследованием: синдром «белой грудной клетки», двусторонняя гиперденсивная консолидация легочной ткани по типу инфильтраций при «шоковом легком».

Ухудшение состояния расценено, как проявление «цитокинового шторма» на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, тяжелой пневмонии с развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Принято решение о коррекции лечения: в лечение добавлен дексаметазон 12 мг х 2 р/сут в/в капельно, гепарин 100 мг/кг/час, лазикс 1,0 мл в/в каждые 4 часа, ограничение суточного объема жидкости до 70 %.

В связи с отрицательными результатами ПЦР на COVID-19 (двукратно), взята кровь на ИФА на суммарные антитела Ig M + Ig G на COVID-19. Результат ИФА (положительный – 2,2). Также, для выяснения фазы течения коронавирусной инфекцией, взят анализ крови на антитела IgM (отрицательный).

На пятые сутки нахождения в отделении реанимации проведена телемедицинская консультация с мультидисциплинарным врачебным консилиумом Иркутской областной детской клинической больницы (ИОДКБ). По результатам проведенной консультации выставлен диагноз: Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (СПОН, абдоминальный синдром, серозный менингит, перитонизм, полисерозит, РДС, ДН 3 ст., острая сердечная недостаточность, почечное повреждение).

Проведена коррекция лечения: меронем в/в – продолжение курса лечения; отменен ванкомицин, дифлюкан, циклоферон, осельтамивир; продолжена инфузия дофамина в дозе 5-7 мкг/кг/мин, продолжена терапия гепарином 80 ЕД/кг/час непрерывно под контролем показателей коагулограммы, дексаметазоном в/в из расчета 10 мг/м<sup>2</sup> единой дозой, со следующего дня в 2 введения в/в до 14 дней с оценкой клинического эффекта; проведена инфузия ВВИГ (привиджен 2 г/кг). Параметры ИВЛ в режиме SIMV: f 20 в мин, PIP 25 mbar, PEEP 5 mbar, постепенно удалось снизить FiO<sub>2</sub> с 100 % до 40 %. Расчет инфузионной терапии проводился и неоднократно корректировался с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики.

На 10-е сутки нахождения в реанимации девочка была переведена на спонтанное дыхание с подачей увлажненного кислорода через назальные канюли, отменена кардиотоническая поддержка. 28.12.2020 г. на фоне стабилизации состояния, отмены респираторной терапии, возобновления энтерального питания, девочка воздушным транспортом переведена в отделение реанимации ИОДКБ в сопровождении бригады санитарной авиации. На момент перевода общеклинические и биохимические лабораторные показатели вернулись к нормальным значениям. В отделении реанимации больная находилась на лечении в течение 11 дней.

В ИОДКБ больная находилась по поводу развившегося кардита, как следствия перенесенной коронавирусной инфекции, откуда выписана домой с выздоровлением.

### **Случай № 2**

Больной Ш., 2 года, доставлен 08.02.2021 г. в инфекционное отделение Братской детской городской больницы.

Из анамнеза: со слов родителей мальчик болеет с 05.02.2021г., когда появился жидкий стул. С 06.02.2021 г. повышение температуры до +38,5 °С, многократная рвота. В группе детского сада карантин по ОКИ (норовирусная инфекция с 06.02.2021-12.02.2021 гг.). По тяжести состояния госпитализирован в отделение анестезиологии-реанимации. В связи с нарастанием симптомов ДН ребенок переведен на ИВЛ.

В клинических анализах крови отмечался палочкоядерный сдвиг, тромбоцитопения, снижение гемоглобина, что корригировалось проведением заместительной терапии. В биохимических анализах крови – гипопропротеинемия, повышение креатинина до 126, 2 ммоль/л, мочевины до 20,9 ммоль/л, СРБ до 236,3, повышение активности трансаминаз. В коагулограмме отмечались признаки гипокоагуляции, восстановившиеся к выписке пациента. Показатели КЩС на фоне коррекции параметром ИВЛ и инфузионной терапии

существенно не изменялись от нормальных значений.

Дополнительно к стандартному лабораторному обследованию проведено обследование на COVID-19: ПЦР-тест отрицательный, анализ крови на суммарные антитела к COVID-19 отрицательный, лактатдегидрогеназа – 714 ед/л, триглицериды – 1,43 ммоль/л, ферритин 265,2 мкг/л.

Рентгенограмма ОГК: справа очагово-инфильтративные зоны консолидации полисегментарного объема, субтотального слева, сопутствующая картина на фоне ненапряженного гидроторакса.

УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки гепатоспленомегалии. Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Эхо-признаки воспаления паренхимы почек с усиление ЛСК в артериях, и признаками умеренного отека надпочечников и паренхимы почек. Косвенные признаки сепсиса?

МСКТ органов брюшной полости: картина диффузного снижения денситометрических показателей печени. Подозрение на наличие свободной жидкости в области левого поддиафрагмального пространства, картина может быть обусловлена артефактами.

Диагноз основной: Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией.

Осложнения основного заболевания: Синдром полиорганной недостаточности, абдоминальный синдром, полисерозит, РДС, ДН 3 ст., острая сердечная недостаточность, почечное повреждение.

Сопутствующий диагноз: Анемия смешанного генеза 1 степени тяжести.

Лечение проводилось по уже отработанной ранее методике: ИВЛ, инфузионная терапия с элементами парентерального питания, альбумин 10 %, трансфузия препаратов крови (СЗПК, ЭМОЛТ), меронем 60 мг/кг/сут в/в, ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в, иммуновенин 25,0 мл №3, дофамин 0,5 % 10 мкг/кг/мин, дексаметазон 10 мг/м2/сут, гепарин 4-10 Ед/кг/час по ВСК, привиджен в/в 20г/ на курс, лазикс 0,5 – 1 мг/кг/сут, омез 1 мг/кг/сут.

За время нахождения в реанимации дважды проведены телемедицинские консультации с областными детскими специалистами.

17.02.2021 г. Состояние ребенка стабилизировалось, переведен на вспомогательный режим ИВЛ с подачей 30 % кислорода.

В отделении реанимации находился на лечении 9 дней, откуда переведен для дальнейшего лечения в отделение реанимации ГБУЗ ИГОДКБ в сопровождении бригады реаниматологов ОЭКСМП ГБУЗ ИГОДКБ спец.рейсом санитарной авиации. Из ИГОДКБ больной выписан домой с выздоровлением.

### **Случай № 3**

Больная И., 5 лет, поступила в инфекционное отделение ОГБУЗ «Братская детская городская больница» 18.04.2021 г. из Железногорской ЦРБ с DS: Острая кишечная инфекция. Болезнь Крона? Острый живот?

Из анамнеза: заболела 23.03.2021 г., был жидкий стул 1 день. 29.03.2021 г. обратилась к участковому педиатру по поводу сохраняющихся болей в животе, назначено лечение. Госпитализирована в инфекционное отделение Железногорской ЦРБ, где получала антибактериальную терапию (цефтриаксон, амикацин). Выписана с улучшением 12.04.2021 г. В связи с появившейся с гипертермией, жидким стулом, болями в животе, повторно госпитализирована в Железногорскую ЦРБ 16.04.2021г. Однако на фоне проводимого лечения (ванкомицин, метронидазол, фуразолидон) состояние не улучшилось. 18.04.2021г. принято решение о переводе больной в ОГБУЗ «Братская детская городская больница».

Состояние при поступлении – тяжелое, жалобы на боли в животе, многократную рвоту, жидкий стул, в легких – жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ЧДД 28 в мин., ЧСС 160 в мин., АД 101/72 мм рт.ст. Живот вздут, в дыхании участвует, при пальпации – мягкий, болезненность в правых отделах и над лоном, глубокой пальпации недоступен ввиду

резкого вздутия живота.

При поступлении выполнено УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки межкишечного абсцесса брюшной полости (аппендикулярный инфильтрат в тазовом расположении?). Свободная жидкость в брюшной и плевральной полостях. После осмотра хирурга выставлен DS: Абсцесс брюшной полости и малого таза?

Выполнена нижнесрединная лапаротомия, ревизия брюшной полости. Послеоперационный DS: Острый мезентериальный лимфаденит. Серозный перитонит. Колит.

20.04.2021 в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности больная переведена на ИВЛ. На обзорной R-грамме органов грудной клетки – очаги двусторонней гиперденсивной консолидации легочной ткани, с тенденцией к слиянию, с периваскулярным перибронхиальным уплотнением легочного интерстиция и прикорневым гомогенизирующим отечным компонентом.

В общем анализе крови также отмечались воспалительные изменения (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, высокая СОЭ). Б/х нарушения крови характеризовались нарушениями водно-электролитного баланса, гипоальбуминемией, повышением креатинина, СРБ. Параметры КЩС – с незначительными отклонениями от нормы. В коагулограмме отмечалось снижение уровня фибриногена. Значения прокальцитонинового теста колебались от 0 до 0,5 нг/мл.

Анализ крови матери девочки на антитела к COVID-19 ИФА от 20.04.2021 г.: IgM 14.7 (положительный); IgG 1.4 (положительный).

Анализ крови девочки на антитела к COVID-19 ИФА: IgM и IgG отрицательны. Мазок из зева на вирус гриппа А, В от 21.04.2021г. – отриц.

Анализ кала на ротавирус, норовирус от 22.04.2021 г. – положительный.

Заключительный клинический диагноз: Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (синдром полиорганной недостаточности, абдоминальный синдром, перитонизм, полисерозит, ДН 3 степени, острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность).

На фоне проведенного лечения (меронем 60 мг/кг/сут, ванкомицин 40 мг/кг/сут, метронидазол 22,5 мг/кг/сут, гепарин 5-10 ЕД/кг/сут, дексаметазон 10 мг/сут, дофамин 5 мкг/кг/мин, иммуновенин 25 мл x 2 р, октагам 10 % 300 мл, альбумин 10 %) состояние стабилизировалось, 28.04.21 ребенок переведен на спонтанное дыхание.

30.04. . на фоне стабилизации состояния, полного восстановления функций дыхания, возобновления энтерального питания, больная переведена в инфекционное отделение. Длительность пребывания в реанимационном отделении составила 12 дней. В последующем девочка переведена в кардиологическое отделение ИОДКБ, откуда выписана домой с выздоровлением.

### Результаты и обсуждение

Мультисистемный воспалительный ответ на перенесенную коронавирусную инфекцию может протекать с клиническими проявлениями различных заболеваний (в наших случаях – пневмонии, перитонита и менингита), что вызывает определенные сложности с постановкой диагноза и требует проведения расширенной дифференциальной диагностики. Симптомы «острого живота» является частым проявлением при заболевании COVID-19. Это способствует активной хирургической тактике в отношении данных пациентов.

Следует помнить, что чувствительность ПЦР-теста на коронавирус с течением времени снижается, и после 15 дней от начала заболевания коронавирусной инфекцией, как правило, дает отрицательный результат. Отрицательный ПЦР-тест на коронавирус не исключает возможность наличия данной инфекции у пациента, а также развития на ее фоне серьезных осложнений. Поэтому, мы считаем необходимым включение в стандарт

обследования больных с неясным эпиданамнезом в системе ОМС, при подозрении на COVID-19 и наличия синдрома полиорганной недостаточности, исследования крови пациентов на антитела к SARS-CoV-2 (COVID-19) методом ИФА.

### Выводы

1. При подозрении на наличие мультисистемного воспалительного ответа у пациента, в трудных случаях необходимо, помимо мазка из носоглотки ПЦР на COVID-19, использовать дополнительные методы диагностики, не входящие в стандарт обследования (ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 COVID-19).

2. Для выявления эпидемиологического контакта, также необходимо обследовать на COVID-19 ближайших родственников ребенка.

3. Ежедневный мониторинг, консилиумы и своевременно проведенные телеконсультации со специалистами ЛПУ более высокого уровня, способствуют выработке правильной тактики и своевременной коррекции в лечении больных с синдромом «цитокинового шторма», который может развиваться на фоне мультисистемного воспалительного синдрома у детей после перенесенной инфекции COVID-19.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермаченко, М.Ф. Случай успешного лечения ребенка с мультисистемным воспалительным синдромом на фоне перенесенной COVID-19. / М.Ф. Ермаченко, А.А. Попелков, Ю.А. Земин // Врач. – 2021. – № 3. – С. 45–47.

2. Мескина, Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области. / Е.Р. Мескина. – Режим доступа: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>

3. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children // Journal of medical virology. 2020 Mar 31. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>.

4. <https://coronavirus-u-detei.ru/258/sindrom-kawasaki-simptomu-prichiny-i-lechenie>

5. <https://coronavirus-u-detei.ru/295/deti-zabolevshie-koronavirusom-mirovaya-statistika-i-dannye-issledovaniy-na-iyun>

### REFERENCES

1. Yermachenko M.F., Popelkov A.A., Zemin Yu.A. *Sluchay uspehnogo lecheniya rebenka s mul'tisistemnym vospalitel'nyim sindromom na fone perenesennoy COVID-19* [A case of successful treatment of a child with multisystem inflammatory syndrome on the background of COVID-19]. *Vrach* [Doctor]. 2021, no 3, pp. 45–57 (In Russ.).

2. Meskina Ye.R. *Predvaritel'nyy kliniko-epidemiologicheskyy analiz pervykh 1000 sluchayev COVID-19 u detey v Moskovskoy oblasti* [Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region]. Available at: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>

3. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children // Journal of medical virology. 2020 Mar 31. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>.

4. <https://coronavirus-u-detei.ru/258/sindrom-kawasaki-simptomu-prichiny-i-lechenie>

5. <https://coronavirus-u-detei.ru/295/deti-zabolevshie-koronavirusom-mirovaya-statistika-i-dannye-issledovaniy-na-iyun>

*Материал поступил в редакцию 21.09.21*



## THREE CASES OF SUCCESSFUL TREATMENT OF CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19 INFECTION

**M.F. Ermachenko**, Candidate of Medical Sciences,  
Head of the Department of Anesthesiology – Reanimation  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**G.V. Gvak**, Doctor of Medical Sciences, Chief Physician,  
Head of the Department of Emergency Conditions,  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of RMAPE  
(664049, Russia, Irkutsk, microdistrict Yubileyny-100)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**A.A. Popelkov**, Doctor Anesthesiologist-Resuscitator,  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Yu.A. Zemin**, Doctor Anesthesiologist-Resuscitator,  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**R.A. Ivanov**, Doctor Anesthesiologist-Resuscitator,  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**Ye.B. Radionova**, Doctor Anesthesiologist-Resuscitator,  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**O.S. Klimova**, Doctor Anesthesiologist-Resuscitator,  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**O.V. Gavazyuk**, Deputy Chief Medical Officer  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

**S.A. Guskov**, Head of the Department of Otorhinolaryngology  
Bratsk Children’s Town Hospital  
(665719, Russia, Bratsk, Marshal Zhukov st., 8)  
Email: daro.bratsk@mail.ru

***Abstract.** Three cases of successful treatment of children aged 2, 5 and 10 years with multisystem inflammatory syndrome against the background of COVID-19 infection in the Department of pediatric anesthesiology-intensive care were analyzed.*

***Keywords:** new coronavirus infection, children, multisystem inflammatory syndrome.*

УДК 323.01

**НЕКРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ  
ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (САХАРНЫЙ  
ДИАБЕТ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ)**

**Н.В. Русу-Радзикевич**, кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии  
Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану»  
(MD2004, Молдова, Кишинёв, проспект Штефана чел Маре, 165)  
Email: natalia.rusu@usmf.md

**М.К. Радзикевич**, кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии  
Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану»  
(MD2004, Молдова, Кишинёв, проспект Штефана чел Маре, 165)  
Email: mihail.radzichevici@usmf.md

***Аннотация.** Возникновение некротических изменений мягких и костных тканей в челюстно-лицевой области связывают главным образом с резким снижением сопротивляемости организма на фоне сахарного диабета, декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваний, употребление наркотических препаратов, в состав которого входят препараты амфетаминового ряда, а именно эфедрин, а также красный фосфор и йод. Эфедрин вызывает длительный сосудистый спазм, что приводит к маргинальным пародонтитам, а затем к костной деструкции.*

***Ключевые слова:** некроз мягких тканей лица, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, наркотические препараты, эфедрин, красный фосфор.*

***Введение.** Врачу приходится сталкиваться с редкими заболеваниями, и часто даже после проведения всестороннего обследования больного диагноз остается невыясненным. К одним из таких заболеваний относится нома, некроз мягких и костных тканей в челюстно-лицевой области на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, некроз костной ткани на фоне употребления наркотических препаратов.*

*Нома (от греческого *nomē* – язва, распространение язвы), заболевание представляет собой разновидность влажной гангрены, при которой, как правило, поражаются ткани полости рта и лица. По данным ВОЗ, заболевание распространено в странах северной и центральной Африки, за последние три года в Европе случаев номы зарегистрировано не было. До настоящего времени нет единого мнения о возбудителе этой болезни, хотя ее инфекционное происхождение не вызывает сомнений. Некоторые авторы считают возбудителями болезни *B.fusiformis* в симбиозе со спирохетами, что подтверждено и бактериологическими исследованиями. Имеются указания и на аэробную группу возбудителей. Вероятнее всего, здесь имеется симбиоз микробов различных групп.*

Возникновение заболевания связывают главным образом с резким снижением сопротивляемости организма, в связи с чем сапрофитная микрофлора приобретает патогенные свойства. Заболевание чаще наблюдается у ослабленных (особенно после перенесенных инфекционных заболеваний: кори, тифа, дизентерии, дифтерии и др.), плохо питающихся, не обеспеченных надлежащими санитарно-гигиеническими условиями детей, у взрослых встречается редко – обычно при истощении или на фоне терминальной стадии нарушения функции сердечнососудистой системы. Предрасполагающими моментами являются резкое ослабление организма и негигиеничное содержание полости рта, травма полости рта или лица.

Клиническая картина характеризуется бурным течением. Вначале на слизистой оболочке полости рта или коже лица возникает воспалительный очаг, который затем превращается в пятно темно-синего цвета. Окружающая кожа приобретает восковую с перламутровым оттенком окраску (восковидная зона), прилежащие ткани отечны, плотны на ощупь (стекловидный отек). Процесс быстро (в течение приблизительно 3 дней) распространяется вширь и вглубь. В зависимости от локализации первичного поражения он может переходить на альвеолярные отростки и челюстные кости, вызывая подвижность зубов, на твердое небо, верхнечелюстную пазуху и другие области. Пораженные участки безболезненны, некротизированные ткани издают резкий гнилостный запах. После их отторжения из раны выделяется мутная зловонная жидкость, кровотечение отсутствует. Общее состояние больного тяжелое, температура тела повышается до 39-40 °С, наблюдаются другие симптомы выраженной интоксикации. Болезнь большей частью протекает как гнилостная форма сепсиса, при наличии высокой температуры и потери сознания; иногда она осложняется аспирационной пневмонией и абсцессами легких. Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины. Дифференциальный диагноз проводят с флегмоной, сибирской язвой, карбункулом, распадающейся раковой опухолью и так называемыми номоподобными процессами виде некроза мягких тканей, например, при агранулоцитозе. Для этих видов патологии не характерно наличие стекловидного отека по периферии очага.

*Клинические случаи.* Пациентка М.О., 23 года, проживавшая в Молдове Единецкий район, поступила в Больницу Скорой Медицинской Помощи города Кишинёва в отделение ЧЛХ с диагнозом ограниченный некроз подглазничной области слева, хронический гайморит слева и сопутствующий диагноз – сахарный диабет I –го типа инсулинозависимый. Из анамнеза выяснилось, что 3 месяца назад у пациентки появилась боль в области зуба 2.7., лечилась у стоматолога по месту жительства, спустя месяц появился хронический гайморит, на коже подглазничной области появилось белое пятнышко, которое быстро начало увеличиваться, появились жалобы на сильные боли в левой половине лица, повышение температуры тела до 37,2°С. В течение двух дней белое пятнышко увеличилось и начало темнеть, появился инфильтрат в области нижнего века, угла глаза с переходом на ткани носа. В полости рта в области нёба появилась некротизированная зона (рис.1), нарастание этого процесса сопровождалось по словам пациентки невыносимой болью.



*Рис. 1. Некроз подглазничной области. Некроз твёрдого нёба спустя 18 часов после поступления в отделение ЧЛХ*

В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $22 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 67 мм/час, глюкоза крови достигала 21,7 ммоль/л, было произведена рентгенография околоносовых пазух: выявлено интенсивное негетогенное понижение прозрачности верхнечелюстной пазухи справа. Была произведена операция – вскрытие очага, путём разреза в подглазничной области, из раны были получены скудные кровянистые выделения, был наложен дренаж и повязка.

В первые сутки послеоперационного периода самочувствие ухудшилось, в течение 12 часов зона некроза значительно увеличилась, появилась сильная боль в подглазничной области, появился легкий птоз, митраизм, ограничение подвижности глазного яблока слева во всех направлениях, больная была переведена в отделении реанимации. На второй день 30.10.10 при осмотре пациентки обнаружено отсутствие реакции на свет левого зрачка, зрение в области левого снизилось до слепоты (рис. 2).



*Рис. 2. Некроз лицевой области справа, спустя 48 часов после поступления*

Состояние пациентки стремительно ухудшалось. Для установления этиологии данных нарушений рекомендованы консультации эндокринолога, нейрохирурга и офтальмолога. После осмотра специалистами установлен тромбоз центральной артерии сетчатки, предположен септический тромбоз кавернозного синуса. Антибактериальная терапия была усилена назначением антибиотиков широкого и узкого спектра действия, позже результаты микробиологического анализа показали, что в зоне некроза была обнаружена *Escherichia Coli*, которая была резистентная ко всем антибиотикам.

На протяжении следующих двух суток состояние больной прогрессивно ухудшалось, что выражалось в появлении сильной головной боли, потере зрения, постепенном угнетении сознания. Зона некроза распространилась на область носа, левого нижнего и верхнего века, лобную и губную область, на всё твёрдое и мягкое нёбо (рис. 3), верхние дыхательные пути, спустя 4 дня общее состояние тяжелое, сознание — сопор.



Рис. 3. Некроз лицевой области справа, спустя 4 дня после поступления

На фоне угнетения сознания возникло нарушение дыхания. Выполнена интубация, искусственная вентиляция легких в поддерживающем режиме, спустя четыре дня после госпитализации, пациентка скончалась в отделении реанимации.

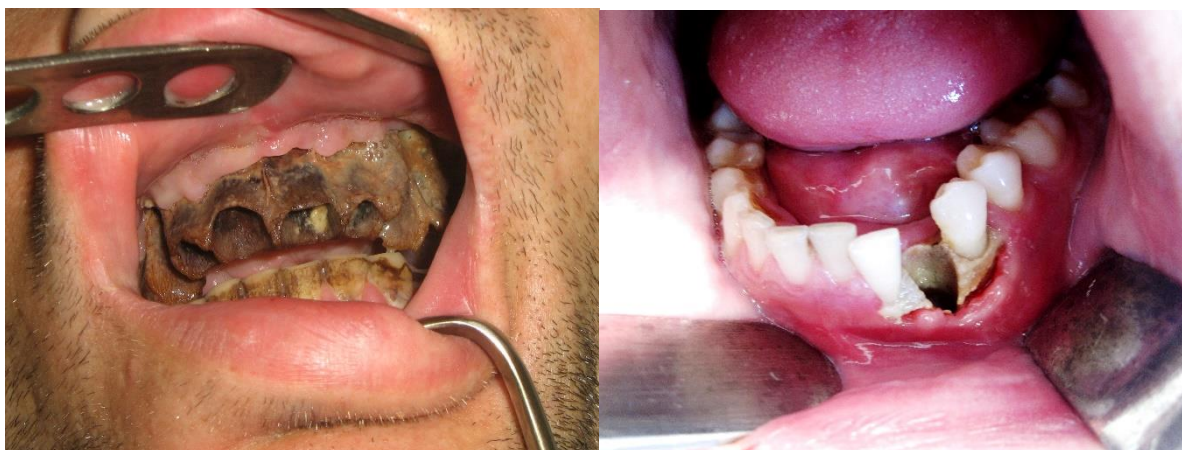
Заключение патологоанатома: коагуляционный некроз тканей лица слева на фоне сахарного диабета I –го типа инсулинозависимого, гнойный менингоэнцефалит, отёк головного мозга, отёк лёгких, дистрофия паренхиматозных органов, атрофия поджелудочной железы, отёк лёгких, что и стало причиной летального исхода пациентки.

Похожий случай некроза мягких и костных тканей в области лица на фоне декомпенсированного диабета, пациент И.П., 70 лет, поступил в Больницу Скорой Медицинской Помощи города Кишинёва в отделение ЧЛХ с диагнозом ограниченный некроз подглазничной области слева, хронический гайморит слева и сопутствующий диагноз декомпенсированный сахарный диабет, у данного пациента в отличие от предыдущего случая, некроз тканей протекал медленно в течение нескольких месяцев. Также были случаи некроза мягких тканей на фоне декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваний мягких тканей в подбородочной области (рис.4).



*Рис. 4. Некроз лицевой области справа на фоне декомпенсированного сахарного диабета.  
Некроз мягких тканей в подбородочной области*

В отделение челюстно-лицевой хирургии с 2005 года поступают пациенты с некрозом верхней и нижней челюсти (рис. 5).



*Рис. 5. Некроз верхней и нижней челюсти*

Изучив подробно анамнез пациентов было выявлено, что они принимали наркотическое средство – «первентин (винт)», в состав которого входят препараты амфетаминового ряда, а именно эфедрин, красный фосфор и йод. Эфедрин вызывает длительный сосудистый спазм, что приводит к маргинальным пародонтитам, а затем к костной деструкции. В костях фосфор содержится в виде солей (фосфат кальция  $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$ ). Можем предположить, что избыточное количество фосфора накапливается в костной ткани, связываясь с кальцием, склерозируя и разрушая нервные и сосудистые окончания, полость рта – ворота инфекции, которые сообщаются с костями челюстей через ткани пародонта, таким образом, можем объяснить возникновение воспалительных процессов, а именно избирательное поражение костей челюстно-лицевой области.

Наблюдения показали, что успешного результата лечения некроза лицевых костей можно добиться только в тех случаях, когда наркотический препарат «первентин» далее не употребляется. Хирургическое и ортопедическое лечение помогает пациентам быстрее восстановить функции жевания, фонетики, эстетики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берёзов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Берёзов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – С. 641–678.
2. Крюков, А.И. Анаэробный некроз мягких тканей лица у больной с хронической почечной недостаточностью. / А.И. Крюков, А.Б. Туровский, А.Э. Завгородный и др. // Журнал «Вестник оториноларингологии». Московский научно-практический центр оториноларингологии, 2009. – № 2. – С. 34–39.
3. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – М.: Медицина, 1999. – С. 305–333.
4. Маркова, И.В. Клиническая токсикология детей и подростков / И.В. Маркова, В.В. Афанасьева. – М.: Медицина, 2005. – С. 35–89.
5. Струков, А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков. – М.: Медицина, 2000. – С. 146.
6. Pitter B. Jaquinet A. Clinical experience in the treatment of noma. *Secueloe, J. Craniofac.Surg.*, 2001, 2:273-83, <http://www.gesnoma>.
7. Radzichevici M., Şcerbatiuc D., Rusu N., Cebotari M. , Aspecte clinice și morfologice în osteomiелita maxilarelor la persoane consumatoare de substanțe narcotice. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, Moldova, Chișinău, 2006, vol. IV, p. 352-355.
8. Radzichevici M., Osteomiелita toxică a maxilarelor și metodele de tratament conservativ. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2008, nr. 1 (15), p. 115-118.

## REFERENCES

1. Beryozov T.T., Korovkin B.F. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry]. Moscow. Meditsina. 1998, P. 641–678 (In Russ.).
2. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Zavgorodnyy A.E. *Anaerobnyy nekroz myagkikh tkaney litsa u bol'noy s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu* [Anaerobic necrosis of the soft tissues of the face in a patient with chronic renal insufficiency]. *Zhurnal «Vestnik otorinolaringologii». Moskovskiy nauchno-prakticheskiy tsentr otorinolaringologii* [Journal "Bulletin of Otorhinolaryngology". Moscow Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology]. 2009, no 2, pp. 34–39 (In Russ.).
3. Luzhnikov Ye.A. *Klinicheskaya toksikologiya* [Clinical toxicology]. Moscow. Meditsina. 1999. P. 305–333 (In Russ.).
4. Markova I.V., Afanas'yeva V.V. *Klinicheskaya toksikologiya detey i podrostkov* [Clinical toxicology of children and adolescents]. Moscow. Meditsina. 2005, P. 35–89 (In Russ.).
5. Strukov A.I. *Patologicheskaya anatomiya* [Pathological anatomy]. Moscow. Meditsina. 2000. P. 146 (In Russ.).
6. Pitter B. Jaquinet A. Clinical experience in the treatment of noma. *Secueloe, J. Craniofac.Surg.*, 2001, 2:273-83, <http://www.gesnoma> (In English).
7. Radzichevici M., Şcerbatiuc D., Rusu N., Cebotari M. , Aspecte clinice și morfologice în osteomiелita maxilarelor la persoane consumatoare de substanțe narcotice. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, Moldova, Chișinău, 2006, vol. IV, p. 352-355 (In Romanian).
8. Radzichevici M., Osteomiелita toxică a maxilarelor și metodele de tratament conservativ. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2008, nr. 1 (15), p. 115-118 (In Romanian).

*Материал поступил в редакцию 10.11.21*

**NECROTIC CHANGES IN THE TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL REGION AGAINST THE BACKGROUND OF COMMON DISEASES (DIABETES MELLITUS, CARDIOVASCULAR DISEASES, DRUG ADDICTION)**

**N.V. Rusu-Radzikevich**, Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor at the Department of Maxillofacial Surgery  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy  
(MD2004, Moldova, Chișinău, Stefan cel Mare Blvd, 165)  
Email: natalia.rusu@usmf.md

**M.K. Radzikevich**, Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor at the Department of Maxillofacial Surgery  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy  
(MD2004, Moldova, Chișinău, Stefan cel Mare Blvd, 165)  
Email: natalia.rusu@usmf.md

***Abstract.** The occurrence of necrotic changes in soft and bone tissues in the maxillofacial region is mainly associated with a sharp decrease in the body's resistance against the background of diabetes mellitus, decompensated cardiovascular diseases, the use of narcotic drugs, which includes amphetamine-type drugs, namely ephedrine, as well as red phosphorus and iodine. Ephedrine causes prolonged vascular spasm, which leads to marginal periodontitis, and then to bone destruction.*

***Keywords:** necrosis of the soft tissues of the face, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, narcotic drugs, ephedrine, red phosphorus.*



УДК 616.13.002.2-007.64-089.87

## ПОСТПУНКЦИОННАЯ НЕАНАСТОМОТИЧЕСКАЯ АНЕВРИЗМА АРТЕРИИ – РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗА

**И.А. Карасов**, врач-ординатор кафедры госпитальной хирургии  
с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии  
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»  
(614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**Ю.А. Колесникова**, студент  
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»  
(614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**А.А. Айрапетян**, студент  
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»  
(614000, РФ, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**А.Х. Умаров**, студент  
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»  
(614000, РФ, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

***Аннотация.** В статье приводится клиническое наблюдение редкого осложнения программного гемодиализа: формирование ложной постпункционной аневризмы плечевой артерии вне анастомоза артериовенозной фистулы.*

***Ключевые слова:** ложная аневризма, сосудистый доступ, гемодиализ, постпункционная гематома.*

### **Введение**

Ложная аневризма артерии – осложнение травмы сосуда, суть которого заключается в формировании оболочки вокруг гематомы, излившейся через разрыв в артериальной стенке. Псевдоаневризмы артерий верхних конечностей – редкое явление, представленное в медицинской литературе преимущественно в виде разрозненных клинических случаев [1, 2, 6]. Единичные обзоры по данной теме включают всего несколько десятков опубликованных наблюдений – так, F. Raheerantenaina с соавторами, проанализировав данные о псевдоаневризмах артерий конечностей с 1965 по 2015 годы, приводят информацию о 69 опубликованных в англоязычной литературе случаях, связанных с артериями верхних конечностей [8]. Как правило, этиологическим фактором развития ложной аневризмой является травма – бытовая, криминальная или же спортивная [5, 6, 8]. В настоящее время так же растет значение ятрогенных аневризм, что объясняется возросшим числом

эндоваскулярных интервенций [1]. Однако авторам данной статьи не удалось найти в литературе упоминания о псевдоаневризмах артерий верхних конечностей, сформировавшихся после пункции артериовенозной фистулы для гемодиализа вне анастомоза. Анастомотические аневризмы фистул же достаточно представлены в литературе и являются типичным осложнением после формирования постоянного сосудистого диализного доступа [4, 7]. В настоящее время существуют разные стратегии лечения данного осложнения: наблюдение, разобщение или же реконструкция [3]. В лечении ложных аневризм артерий верхних конечностей в настоящее время применяют как традиционные хирургические методики, так и рентгенэндоваскулярные вмешательства [1, 2].

Приводим клиническое наблюдение формирования ложной постпункционной аневризмы плечевой артерии вне анастомоза артериовенозной фистулы. Была выполнена открытая аневризмэктомия с ушиванием дефекта артерии. При выборе тактики лечения решающим стал факт наличия у пациентки симптоматики компрессии аневризмой окружающих тканей, что не могло быть устранено при помощи эндоваскулярной операции.

### **Клинический случай**

Пациентка Ю., находилась на программном гемодиализе через перманентный катетер в связи с терминальной почечной недостаточностью в исходе хронического пиелонефрита. В январе 2020 года выполнено формирование дистальной артериовенозной фистулы на правом предплечье. 01.06.2020 в центре гемодиализа во время очередного сеанса лечения при попытке пункции вены, вероятно, произошло повреждение плечевой артерии, образовалась пульсирующая гематома в локтевой ямке. 15.06.2020 г. направлена в экстренном порядке для лечения в отделение сосудистой хирургии.

При поступлении предъявляла жалобы на отек правой верхней конечности, наличие болезненного пульсирующего образования в локтевой ямке, тянущие боли.

Пациентке была выполнена селективная ангиография правой верхней конечности (рис. 1): подмышечная, плечевая артерии проходимы. В проекции локтевого сустава – выше суставной щели на 2,5 см визуализировалось дополнительное образование округлой формы размерами 28 x 36 мм с однородным контрастированием. Лучевая, локтевая артерии и ладонная дуга были проходимы. В 7,5 см от зоны анастомоза фистулы с лучевой артерией определялся стеноз до 80 %.

После дообследования был установлен диагноз: постпункционная ложная аневризма плечевой артерии справа. Сопутствующие: ХБП С5Д в исходе терминального нефросклероза. Программный гемодиализ с 09.12.2019. Вторичная анемия смешанного генеза средней степени тяжести. ИБС. Стенокардия II ФК. Артериальная гипертензия II ст., 3 ст., риск 4. ХСН II А ст./ II ФК. Миокардиодистрофия. Хронический пиелонефрит, фаза латентного воспаления. Кисты обеих почек. Нефроптоз справа. Миокардиодистрофия. Уремическая гастропатия. Хронический гастродуоденит вне обострения.

Было принято решение выполнить открытую аневризмэктомию. Под эндотрахеальным наркозом проекционным разрезом в локтевой ямке справа был выделен аневризматический мешок. После вскрытия аневризмы последовало умеренное струйное артериальное кровотечение, остановленное пальцевым прижатием. Обнаружен дефект плечевой артерии размерами 1,5x1,5 мм. Дефект ушит Z-образным швом (нить prolene 6/0), кровотечение остановлено. Из полости аневризмы эвакуированы старые сгустки, ликвидированы затеки крови в подкожной клетчатке. Рана была промыта антисептиками и дренирована.

В послеоперационном периоде в связи со снижением уровня гемоглобина до 61 г/л выполнялась трансфузия эритроцитарной взвеси (313 мл), гемоглобин после трансфузии – 88 г/л, проводилась терапия пероральными препаратами сульфата железа. Также выполнены 2 сеанса гемодиализа через артериовенозную фистулу. УЗДС артерий верхней конечности справа после аневризмэктомии: кровотоков во всех крупных артериях до периферии магистрального типа, объёмная скорость кровотока в дистальной фистуле на предплечье 788

мл/мин. Пациентка выписана на пятые сутки после операции под наблюдение хирурга и нефролога по месту жительства.



*Рис. 1. Артериография правой верхней конечности*

### **Выводы**

Псевдоаневризмы артерий верхних конечностей – редкое осложнение травмы сосудов, и подход к их лечению должен быть индивидуальным. Открытая операция является эффективным методом лечения, который не теряет своего значения несмотря на развитие рентгенхирургии.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Кунгурцев, Е.В. Клинический случай хирургического лечения ложной аневризмы подмышечной артерии. / Е.В. Кунгурцев, И.П. Михайлов, Ю.А. Виноградова и др. // *Анналы хирургии*. – 2012. – № 6. – С. 48–51.
2. Рязанов, А.Н. Успешное лечение ложной аневризмы подключичной артерии. / А.Н. Рязанов, В.В. Сорока, С.П. Нохрин и др. // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. – 2019. – № 178 (2). – С. 69–72.
3. Bojakowski K., Gziut A., Góra R., Foroniewicz B, Kaźmierczak S, Kasprzak D, Małyszko J, Andziak P. To Close, Observe, or Reconstruct: The Third Way of Managing Dialysis Fistula Aneurysms in Kidney Transplant Recipients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; №10(19). P.4567. <https://doi.org/10.3390/jcm10194567>
4. Ekim H., Odabasi D., Basel H., Aydin C. Management of giant venous aneurysms secondary to arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Pak J Med Sci* 2011; 27: 1028-1032.
5. Iakovlev M., Marchand J.B., Poirier P. et al. Posttraumatic axillary false aneurysm after luxatio erecta of the shoulder: case report and literature review. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:5:1321.e13-8. doi: 10.1016/j.avsg.2014.01.006
6. Kemp K, Radwan R, Shingler G, Davies C. Brachial artery pseudoaneurysm. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014203924. Published 2014 May 23. doi:10.1136/bcr-2014-203924
7. Okten C.C., Gunday M., Demirbas M. Surgical treatment of venous aneurysms developing in arteriovenous fistulae in hemodialysis patients. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 18: 196-199.
8. Raheerantenainaa F., Rajaonahary T.M.A., Rakoto H.N. Ratsimba Management of traumatic arterial pseudoaneurysms as a result of limb trauma. *Formosan Journal of Surgery*. 2016; Volume 49: Issue 3: pp. 89-100.

## REFERENCES

1. Kungurtsev E.V., Mihailov I.P., Vinogradova J.A. *Klinicheskiy sluchay hirurgicheskogo lecheniya lognoy anevrizmi podmishichnoy arterii* [Clinical case of surgical treatment of a false axillary artery aneurysm]. *Annali hirurgii* [Annals of Surgery]. 2012; № 6: pp. 48-51.
2. Ryazanov A.N., Soroka V.V., Nohrin S.P. *Uspeshnoe lechenie lognoy anevrizmi podkluchichnoy arterii* [Successful treatment of a false subclavian artery aneurysm]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov]. 2019. № 178 (2). pp. 69-72.
3. Kemp K, Radwan R, Shingler G. Brachial artery pseudoaneurysm. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014203924. Published 2014 May 23. doi:10.1136/bcr-2014-203924
4. Raheerintantenainaa F., Rajaonahary T.M.A., Rakoto H.N. Ratsimba Management of traumatic arterial pseudoaneurysms as a result of limb trauma. *Formosan Journal of Surgery*. 2016; Volume 49: Issue 3: pp. 89-100.
5. Iakovlev M., Marchand J.B., Poirier P. Posttraumatic axillary false aneurysm after luxatio erecta of the shoulder: case report and literature review. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:5:1321.e13-8. doi: 10.1016/j.avsg.2014.01.006
6. Ekim H., Odabasi D., Basel H. Management of giant venous aneurysms secondary to arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Pak J Med Sci* 2011; 27: 1028-1032.
7. Okten C.C., Gunday M., Demirbas M. Surgical treatment of venous aneurysms developing in arteriovenous fistulae in hemodialysis patients. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 18: 196-199.
8. Bojakowski K., Gziut A., Góra R. To Close, Observe, or Reconstruct: The Third Way of Managing Dialysis Fistula Aneurysms in Kidney Transplant Recipients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(19):4567. <https://doi.org/10.3390/jcm10194567>

*Материал поступил в редакцию 23.10.21*

## POST-OPERATIVE NON-ANASTOMOTIC ARTERY ANEURYSM IS A RARE COMPLICATION OF HEMODIALYSIS

**I.A. Karasov**, Resident Doctor at the Department of Hospital Surgery  
with a course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology  
Perm State Medical University  
(614000, Russia, Perm, St. Petropavlovskaya, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**Yu.A. Kolesnikova**, Student  
Perm State Medical University  
(614000, Russia, Perm, St. Petropavlovskaya, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**A.A. Ayrapetyan**, Student  
Perm State Medical University  
(614000, Russia, Perm, St. Petropavlovskaya, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**A.Kh. Umarov**, Student  
Perm State Medical University  
(614000, Russia, Perm, St. Petropavlovskaya, 26)  
E-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

**Abstract.** *The article presents a clinical observation of a rare complication of programmed hemodialysis: the formation of a false post-operative aneurysm of the brachial artery outside the anastomosis of the arteriovenous fistula.*

**Keywords:** *false aneurysm, vascular access, hemodialysis, post-operative hematoma.*

*Для заметок*

*Для заметок*

*Для заметок*

# MEDICUS

**Международный медицинский научный журнал**

№ 6 (42), ноябрь / 2021

Адрес редакции:

Россия, 400081, г. Волгоград, ул. Ангарская, 17 «Г», оф. 312.

E-mail: [scimedicus@mail.ru](mailto:scimedicus@mail.ru)

<http://scimedicus.ru/>

Изготовлено в типографии ООО «Сфера»

Адрес типографии:

Россия, 400105, г. Волгоград, ул. Богунская, 8, оф. 528.

Учредитель (Издатель): ООО «Научное обозрение»

Адрес: Россия, 400094, г. Волгоград, ул. Перелазовская, 28.

E-mail: [scimedicus@mail.ru](mailto:scimedicus@mail.ru)

<http://scimedicus.ru/>

ISSN 2409-563X

Главный редактор: Теслина Ольга Владимировна

Ответственный редактор: Малышева Жанна Александровна

Редакционная коллегия:

Иванова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук  
Абдикаримов Сериккали Жолдасбаевич, кандидат медицинских наук  
Комаровских Елена Николаевна, доктор медицинских наук  
Лазарева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук  
Вишнева Елена Михайловна, доктор медицинских наук  
Бессонов Прокопий Прокопьевич, кандидат медицинских наук  
Масляков Владимир Владимирович, доктор медицинских наук  
Дороженкова Татьяна Евгеньевна, кандидат биологических наук  
Вечеркина Жанна Владимировна, кандидат медицинских наук  
Казущик Василий Леонович, кандидат медицинских наук  
Сергушев Сергей Геннадьевич, кандидат медицинских наук  
Жандарова Людмила Федоровна, кандидат медицинских наук  
Каратаева Лола Абдуллаевна, кандидат медицинских наук

Редакционный совет:

Егорова Алла Геннадьевна, кандидат медицинских наук  
Селихова Марина Сергеевна, доктор медицинских наук  
Иллек Ян Юрьевич, доктор медицинских наук  
Петрова Ольга Григорьевна, доктор ветеринарных наук  
Лебедев Юрий Иванович, кандидат медицинских наук  
Баяхметова Алия Алдашевна, доктор медицинских наук

Подписано в печать 18.11.2021 г. Дата выхода в свет: 10.12.2021 г.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Заказ № 70. Свободная цена. Тираж 100.