

УДК 618.19-006-085:[615.28+615.849.19:612.15]  
**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**А. О. Хоров, К. Н. Угляница, А. К. Гриб**

**Гродненский государственный медицинский университет**

*Цель.* Клинико-морфологическая оценка применения неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) при лечении местно-распространенного рака молочной железы (МРМЖ).

*Материал и методы.* В группе сравнения (52 человека) проводилась только НПХТ, в основной (53 человека) — НПХТ и ВЛОК.

*Результаты.* Объективный ответ на НПХТ — у 55,8 % пациенток, на НПХТ и ВЛОК — у 75,5 %. В основной группе посттерапевтический индекс III–IV в 65,3 % случаев, сравнения — 39,1 %. В основной группе наблюдалась выраженная лимфоидная инфильтрация и дистрофические изменения ядер клеток опухолей, в группе сравнения — выраженный отек стромы опухоли.

*Заключение.* метод эффективен для лечения МРМЖ.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак молочной железы, внутривенное лазерное облучение крови, неoadьювантная полихимиотерапия.

**CLINICAL MORPHOLOGICAL STUDY OF THE APPLICATION OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY AND INTRAVENOUS LASER IRRADIATION OF BLOOD IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER**

**A. O. Khorov, K. N. Uglyanitsa, A. K. Grib**

**Grodno State Medical University**

*Objective:* clinical and morphological evaluation of neoadjuvant polychemotherapy (NPC) and intravenous laser irradiation of blood (ILIB) in the treatment of locally advanced breast cancer (LABC).

*Material and methods:* NPC was carried out only in the comparison group (52), NC and ILIB only in the study group (53).

*Results:* 55,8 % and 75,5 % patients revealed objective response to NPC and NPC with ILIB correspondingly. In the study group posttherapeutic index III–IV was 65,3 %, comparison — 39,1 %. В основной группе посттерапевтический индекс III–IV в 65,3 % случаев, сравнения — 39,1 %. In the study group there was marked lymphoid infiltration and degenerative changes in the nuclei of tumor cells in the comparison group edema of the stroma of the tumor. Conclusion: The method is effective for the treatment of LABC.

**Key words:** locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, intravenous laser irradiation of blood.

**Введение**

Все еще сложной проблемой современной онкологии остается лечение рака молочной железы (РМЖ), который занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в странах Северной Америки, Европы, в том числе и в Республики Беларусь. Одновременно наблюдается стойкая тенденция увеличения числа вновь диагностируемых случаев РМЖ на 3–3,5 % ежегодно [1, 2].

Достижение науки и практики, применение современных методов специального лечения РМЖ не всегда дают возможность достичь конечного удовлетворительного результата (одногодичная летальность в экономически развитых странах достигает 6,8 %) [2, 3]. Особой проблемой является лечение пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (МРМЖ), относящимся к IIB–III (T2–4N0–3M0) стадии заболевания и с изначально сомнительным прогнозом. В силу распространенности

злокачественного процесса лечение данных пациенток в большинстве клинических ситуаций начинают с системного воздействия — неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) [4].

На сегодняшний день для НПХТ наиболее распространенными являются схемы, содержащие антрациклины. При этом их применение сопровождается развитием побочных эффектов и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Эффективность предоперационного лекарственного лечения оценивается по динамике уменьшения размеров опухоли [5]. Наиболее точным критерием оценки эффекта является морфологический. В 80-х годах прошлого столетия опубликована серия работ по выявлению показателей эффективности специального лечения, основанных на изучении морфометрических параметров, характеризующих лечебное действие химиопрепаратов [6], что позволяло оценивать эффективность новых методик и подходов к лечению злокачественных опухолей.

Установлено что после лечения в клетках опухоли наблюдаются самые разнообразные деструктивного характера изменения: повреждения паренхимы в виде дистрофии и некроза, уменьшение количества клеток и ядер в единице объема ткани, преобладание клеток с большими по величине ядрами. Результаты многих исследований показали, что образование в строме опухолей лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации представляют собой проявления иммунной реакции и характеризует позитивный эффект противоопухолевого воздействия.

Варианты ответа опухоли на лекарственное лечение изложены в работах Г. А. Лавниковой, Е. Ф. Лушниковой, Н. А. Краевского, I. D. Miller, S. Payne, E. R. Fisher, R. M. Warren, V. Chevallier и др. [7], которые индуцированные изменения в опухоли называют лечебным (лекарственным) патоморфозом или посттерапевтическим индексом (ПТИ). Отечественными исследователями в основном используется термин ПТИ и классификация Г. А. Лавниковой [8] (таблица 1). При этом проводится количественный анализ показателей патоморфоза с определением счетных (количество клеток в состоянии дистрофии или некроза), мерных (размер опухоли до и после лечения), порядковых (степень выраженности патоморфоза) и альтернативных (присутствует или нет патоморфоз) признаков.

Современная онкология располагает широким арсеналом хирургических, лучевых, лекарственных, гормональных и других методов лечения опухолей, используемых независимо друг от друга или в комплексе. Вместе с тем поиск новых подходов к комплексным воздействиям на опухолевый процесс, всех возможных лечебных вариантов продолжается.

В литературных источниках описаны варианты включения различных физических методов и, прежде всего, лазерных технологий в существующие классические схемы специального лечения для улучшения результатов противоопухолевой терапии [9, 10, 11]. В этом плане нами у пациенток с МРМЖ предложено сочетанное использование НПХТ и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), что, по нашему мнению, вероятно, будет способствовать улучшению результатов лечения.

#### **Цель работы**

Клиническая и морфологическая оценка результатов сочетанного применения НПХТ и ВЛОК у пациенток с МРМЖ.

#### **Материалы и методы**

В период 2009–2012 гг. проведены проспективные рандомизированные исследования по лечению 105 первичных пациенток с МРМЖ, которым в силу распространенности опухолевого процесса (T2-4N0-3M0) на первом этапе была показана НПХТ.

В зависимости от варианта лечения все пациентки были разделены на две группы. Пациенткам обеих групп проводились курсы однотипной НПХТ с интервалом 3–4 недели. В группе сравнения (52 пациентки) проводилась только НПХТ. В основной группе (53 пациентки) при каждом курсе НПХТ применялось ВЛОК на аппарате для лазеротерапии «Люзар-МП» (красная область спектра, мощность на выходе 2 мВт, длина волны 0,67 мкм) ежедневно одноразовым световодом (экспозиция 30 мин, всего 5 процедур).

В качестве базовой НПХТ использовалась схема САФ: циклофосамид 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день; фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й день.

Обследование проводилось согласно протоколам обследования и лечения онкобольных. У всех пациенток диагноз МРМЖ был подтвержден до начала лечения цитологически и гистологически. В трепанобиоптатах также определяли уровень рецепторов эстрогена, прогестерона и Her-2/neu.

Клинические результаты лечения оценивали после двух курсов НПХТ по объективному эффекту, который определяли по динамике линейных размеров опухоли и метастатических лимфоузлов, полученных при пальпации, УЗИ и (или) маммографии. При отсутствии эффекта дальнейшее проведение НПХТ в данном режиме считали нецелесообразным и пациентки переводились на другие, индивидуальные схемы лечения. При положительном лечебном эффекте (уменьшение размеров опухоли на 50 % и более) проводили еще 1–2 курса НПХТ. После окончания курсов пациенткам выполняли радикальную операцию на молочной железе. Конечные результаты неoadьювантного лечения оценивали суммарно по объективному эффекту по критериям ВОЗ.

Морфологические исследования удаленной опухоли выполнены в 49 случаях в основной группе и в 46 — в группе сравнения. Прежде всего, проводилось определение степени посттерапевтических изменений (ПТИ) в опухолевой ткани согласно методике Г. А. Лавниковой [12]. Для этого проводился сравнительный анализ гистологических препаратов опухоли из трепанобиоптатов и непосредственно из опухоли после операции. Также регистрировалась степень выраженности лимфоидной инфильтрации и наличие отека стромы опухоли, что является объективным показателем эффективности противоопухолевого лечения [13].

Для морфологических исследований из парафиновых блоков опухоли получали срезы толщиной 5 мкм, которые после депарафини-

зации в ксилоле и спиртах окрашивались гематоксилином и эозином. Оценка морфологических параметров проводилась световым оптическим микроскопом «Carl Zeiss» Axiostar Plus при увеличении 100, 200 и 400.

Для морфометрического анализа использовалась программа «ImageJ». Для изучения микропрепараты фотографировались на увеличении 400. Программа калибровалась при помощи микрометрической шкалы с ценой деления 10 микрон. Поля зрения выбирались случайным образом, их количество варьировало от 2 до 6. Для измерений выбирались клетки, в которых четко визуализируется ядро. Оценивались морфометрические параметры клеток опухоли с явными визуальными признаками дистрофических и некротических изменений после проведенного лечения, наличие лимфоидной инфильтрации, площадь ядра и фактор формы (S-factor). Фактор формы отражал, насколько форма ядра отличается от идеальной окружности, и варьирует от 0 до 1, чем ближе к 1, тем более правильная форма ядра, а чем меньше значение, тем, соответственно, более выражены дистрофические изменения [14].

Степень выраженности лимфоидной инфильтрации оценивалась полуколичественно (в баллах): 0 — отсутствие инфильтрации, 1 балл — слабо выраженная, 2 балла — умеренно и 3 балла — сильно выраженная. Известно, что выраженный отек стромы опухоли косвенно свидетельствует об экспрессии ангиогенеза и высоком метастатическом потенциале в ней. Нами оценивалось наличие отека стромы опухоли в баллах (от 1 до 3) [15].

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения «Statistica» for Windows, версия 7,0 (StatSoft, Inc.), достоверность показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты

При сопоставлении исследуемых групп по возрасту пациенток (основная группа —  $53,9 \pm 9,9$  года, группа сравнения —  $53,2 \pm 8,9$  года), степени дифференцировки опухолей, гистологической структуре, стадии заболевания пациентки обеих групп были вполне сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика групп пациенток по основным параметрам

Показатель		НПХТ		НПХТ + ВЛОК	
		абс.	%	абс.	%
Клиническая стадия до начала лечения	IIb	20	38,5	16	30,2
	IIIa	18	34,6	19	35,8
	IIIb	13	25,0	17	32,1
	IIIc	1	1,9	1	1,9
Степень дифференцировки опухоли	G2	30	57,7	27	50,9
	G3	19	36,5	24	45,3
	G4	3	5,8	2	3,8
Гистологический тип	Протоковый	29	55,8	33	62,3
	Дольковый	18	34,6	14	26,4
	Редкие формы	5	9,6	6	11,3

После НПХТ клиническая оценка результатов лечения показала, что полный регресс опухоли в группе сравнения выявлен у 7 пациенток (13,5 %), а в основной — у 13 (24,5 %) (таблица 2). Частичная регрессия опухоли в группе сравнения зарегистрирована у 22 пациенток (42,3 %) и в основной — у 27 (50,9 %), стабилизация процесса у 17 (32,7 %) и 9 пациенток (17 %) соответственно. Прогрессирование опухолевого роста во время лечения наблюдалось у 6 (11,5 %) пациенток группы сравнения и у 4 (7,5 %) — в основной. В целом

объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии) только на НПХТ составил 55,8 %, а на НПХТ совместно с ВЛОК — 75,5 %. Проведено также определение вероятности наступления объективного эффекта в группах с использованием коэффициента согласия — отношения шансов (odds Ratio) и 95 % доверительный интервал для его оценки: ОШ = 2,4, 95 % ДИ (1,06; 5,6). Таким образом, частичная и полная регрессия опухоли в группе НПХТ совместно с ВЛОК достигается в 2,4 раза чаще, чем в группе с применением только НПХТ.

Таблица 2 — Эффективность применения схем предоперационного лечения пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, абсолютное число/процент

Критерии эффективности	Группа сравнения: НПХТ САФ (n=52)	Основная группа: НПХТ САФ + ВЛОК (n = 53)		P уровень
		абс.	%	
Полная регрессия	7/13,5	13	24,5	0,15
Частичная регрессия	22/42,3	27	50,9	0,43

Окончание таблицы 2

Критерии эффективности	Группа сравнения: НПХТ САФ (n=52)	Основная группа: НПХТ САФ + ВЛОК (n = 53)	P уровень
Объективный эффект (полная регрессия + частичная регрессия)	29/55,8	40/75,5	0,03
Стабилизация	17/32,7	9/17	0,06
Прогрессирование	6/11,5	4/7,5	0,48
Отношение шансов	2,4 (2,4, 95% ДИ (1,06; 5,6))		

Степень выраженности ПТИ изучена в 46 послеоперационных препаратах группы сравнения и в 49 — основной группы. В группе сравнения у 2 (4,3 %) пациенток морфологических проявлений ПТИ не отмечено (0 степень), изменения I степени наблюдались у 10 (21,8 %), II степени —

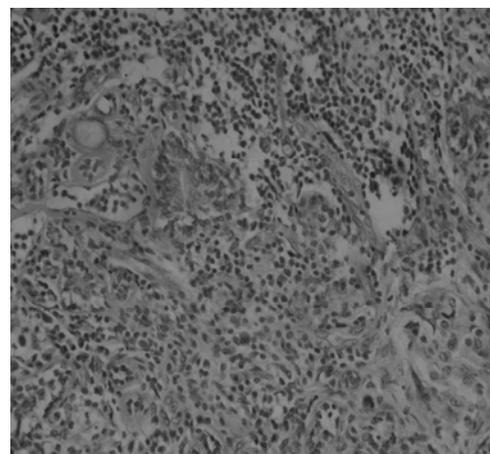
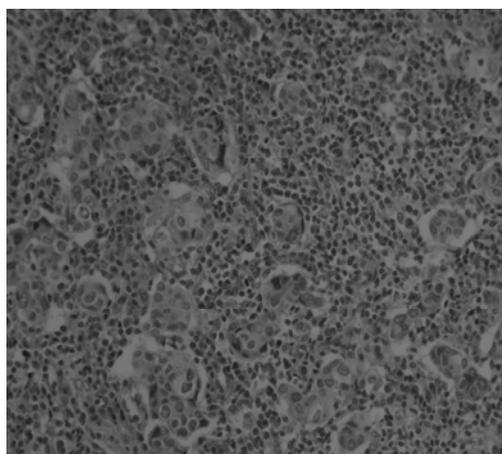
у 16 (34,8 %), III — у 16 (34,8 %) и IV — у 2 (4,3 %) пациенток. В основной группе установлено, что у 1 пациентки (2 %) проявлений ПТИ не было (0 степень), ПТИ I степени наблюдался у 7 (14,3 %), II — у 9 (18,4 %), III — у 22 (44,9 %) и IV — у 10 (20,4 %) пациенток (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели ПТИ в исследуемых группах пациенток

Группа пациенток	ПТИ 0 степени	ПТИ I степени	ПТИ II степени	ПТИ III степени	ПТИ IV степени
Сравнения	2 (4,3 %)	10 (21,8 %)	16 (34,8 %)	16 (34,8 %)	2 (4,3 %)
Основная	1 (2%)	7 (14,3 %)	9 (18,4 %)	22 (44,9 %)	10 (20,4 %)
P уровень	0,52	0,34	0,07	0,31	0,018

Таким образом, нами установлено, что у пациенток, получавших полихимиотерапию с гемолазеротерапией ПТИ III–IV степени выявлен у 32 (65,3 %) пациенток, а в группе сравнения только у 18 (39,1 %) ( $p < 0,05$ ).

Надо также отметить, что характерным после воздействия НПХТ совместно с ВЛОК в отличие от группы сравнения было наличие отчетливой лимфоидной инфильтрации в строме опухоли (рисунок 1 и 2).



Рисунки 1 и 2 — Лимфоидная инфильтрация в строме опухоли x200

Так, в основной группе выраженная (3 балла) лимфоидная инфильтрация наблюдалась бо-

лее чем в 2 раза чаще: в 51 % случаев, тогда как в группе сравнения лишь в 21,7 % (таблица 4).

Таблица 4 — Выраженность лимфоидной инфильтрации в группах пациенток

Группа пациенток (кол-во случаев)	Выраженность лимфоидной инфильтрации в баллах, процент случаев (число случаев)			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Основная (49)	4,1 % (2)	14,3 (7)	30,6 % (15)	51 % (25)
Сравнения (46)	6,5 % (3)	41,3 % (19)	30,4 % (14)	21,7 % (10)
P уровень	0,6	0,003	0,983	0,003

Оценено также наличие отека стромы опухоли (таблица 5). Более выраженный отек стромы опухоли наблюдался в группе сравнения. Так случаев отека в 3 балла было у 41,3 % пациенток в группе сравнения, а в основной группе 16,3 %. Снижение более чем 2 раза частоты выраженного отека стромы у пациенток, получавших ВЛОК, свидетельствует, вероятно, о возможно-

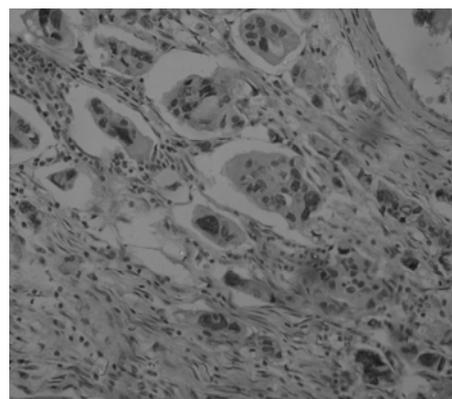
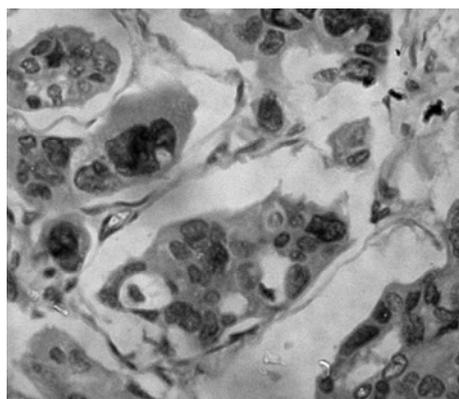
сти последнего оказывать позитивный эффект на уровень метастатического потенциала опухоли, что соответствует данным литературных источников [15]. Однако оценить метастатический потенциал в группах исследуемых пациенток по непосредственным результатам лечения невозможно, так как требуется последующее длительное наблюдение за пациентками.

Таблица 5 — Выраженность отека стромы опухоли в группах пациенток

Группа пациенток (кол-во случаев)	Выраженность отека стромы, процент случаев (число случаев)		
	1 балл	2 балла	3 балла
Основная (49)	59,2 % (29)	24,5 % (12)	16,3 % (8)
Сравнения (46)	32,6 % (15)	26,1 % (12)	41,3 % (19)
P уровень	0,009	0,858	0,007

Нами изучены морфологические параметры площади ядер и фактора формы в сравниваемых группах (таблица 6). Прежде всего, нами выявлены более выраженные дистрофические изменения ядер клеток опухолей в основ-

ной группе. Кроме того, при сравнительном анализе параметров площади и фактора формы согласно критерию Манна-Уитни в группах выявлены статистически значимые различия между ними ( $p < 0,001$ ).



Рисунки 3 и 4 — Выраженный полиморфизм и дистрофические изменения ядер (стрелки)  $\times 400$

Таблица 6 — Характеристика площади ядер и фактора формы в группах пациенток

Морфологический критерий		Группа сравнения	Группа основная
Фактор формы	Медиана	0,132	0,085
	Квартили	0,104-0,153	0,077-0,111
Площадь ядра	Медиана	3,868	4,685
	Квартили	3,703-3,913	4,074-5,053

### Обсуждение результатов

Нами установлено, что применение НПХТ совместно с ВЛОК по клиническим параметрам является более эффективным, чем одна НПХТ. Более того, это проявлялось большей вероятностью наступления объективного эффекта (ОШ = 2,4) и регистрацией большего количества в основной группе случаев объективного эффекта на 17,8 % ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении с группой сравнения в опытной группе регистрировалось большее чис-

ло полных морфологических регрессий опухолей (в 2 случаях и в 10 соответственно). Это может быть расценено как более эффективное действие на опухоль НПХТ совместно с ВЛОК.

В опытной группе регистрация выраженной лимфоидной инфильтрации (3 балла) происходила значительно чаще (на 29,3 %) ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, свидетельствует об индукции ВЛОК цитотоксического эффекта химиопрепаратов. В то же время, выраженный отек стромы опухоли у пациенток опытной

группы наблюдался значительно реже (на 25 %) ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. Вследствие этого можно предположить, что лечение по предложенной нами схеме будет способствовать снижению вероятности реализации метастатического потенциала опухоли.

Также на основании исследования площади ядер и фактора формы в группах выявлены более выраженные дистрофические изменения ядер клеток опухолей в основной группе. На основании вышеизложенного можно предположить, что ВЛОК потенцирует цитотоксическое действие химиопрепаратов.

#### **Заключение**

Сочетанное использование гемолазеротерапии и НПХТ достоверно увеличивает объективный эффект лечения, ведет к повышению числа полных морфологических регрессий опухоли, проявляется выраженными дистрофическими изменениями ядер клеток опухоли в сравнении с применением только НПХТ. Применение предложенной комбинации неoadьювантного лечения, судя по выраженной лимфоидной инфильтрации и снижению отека стромы, вероятно, может способствовать снижению метастатического и инвазивного потенциала опухоли.

Непосредственные результаты клинического и морфологического исследования лечения пациенток с МРМЖ указывают на преимущества совместного применения НПХТ и ВЛОК и обосновывают применение данной методики в клинической онкологии. Существует необходимость в дальнейшем провести оценку результатов лечения с использованием данной методики в отдаленные сроки согласно

стандартным критериям наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Трапезников, Н. Н. Статистика рака молочной железы / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель; под общ. ред. проф. Н. И. Переводчиковой. — В кн.: Новое в терапии рака молочной железы — М., 1998. — С. 6–10.
2. Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 23, № 7. — P. 74–108.
3. Кушлинский, Н. Е. Рак молочной железы / Н. Е. Кушлинский, С. М. Портной, К. П. Лактионова. — М.: Издательство РАМН, 2005. — 479 с.
4. Современные возможности и проблемы неoadьювантной лекарственной терапии при местно-распространенном раке молочной железы / М. Р. Личиницер [и др.] // *Российский онкологический журнал.* — 2001. — № 5. — С. 31–34.
5. Шаповал, Е. В. Роль химиотерапии в лечении раннего рака молочной железы // *Медицинские новости.* — 2009. — № 9. — С. 3–5.
6. Лекарственный патоморфоз как критерий оценки эффективности лечения и прогноза поверхностного рака мочевого пузыря / Е. А. Усьнин [и др.] // *Сибирский онкол. журн.* — 2002. — № 2. — С. 27–30.
7. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы / Е. М. Рошин [и др.] // *Медицинский альманах.* — 2010. — № 3 (12). — С. 48–53.
8. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли / Г. А. Лавникова [и др.] // *Мед. радиология.* — 1978. — № 3. — С. 6–9.
9. Литвинова, Т. М. Квантовая гемотерапия как компонент лечения рака тела матки / Т. М. Литвинова // *Охрана материнства и детства.* — 2006. — № 1. — С. 10–15.
10. Применение лазерной терапии в предоперационном периоде у больных раком молочной железы / В. И. Тарутинов [и др.] // *Клін. хірургія.* — 1996. — № 1. — С. 31–34.
11. Зырянов, Б. Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии / Б. Н. Зырянов, В. А. Евтушенко, З. Д. Кицманюк; под ред. Б. Н. Зырянова. — Томск: STT, 1998. — 336 с.
12. Лавникова, Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г. А. Лавникова // *Вестн. АМН СССР.* — 1976. — № 6. — С. 13–19.
13. Jass, J. R. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer / J. R. Jass // *J. Clin. Pathol.* — 1986. — Vol. 39. — P. 585–589.
14. Significance of nuclear morphometry in cytological aspirates of breast masses / S. Kalhan [et al.] // *J. Cytol.* — 2010. — Vol. 27 (1). — P. 16–21.
15. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H. F. Dvorak // *J. of Clin. Oncol.* — 2002 — Vol. 20, № 21. — P. 4368–4380.

Поступила 22.06.2012

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

УДК 534.23:547.963.4

### **ПРЕВРАЩЕНИЯ ФЕРРИПРОТОПОРФИРИНА IX ГЕМОГЛОБИНА В УЛЬТРАЗВУКОВОМ ПОЛЕ**

**В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Действие ультразвука на гемоглобин (Hb) приводит к образованию мет-гемоглобина (метHb), который при дальнейшем воздействии доходит до глобина и билирубина. На наличие возможности образования билирубина указывает превращение феррипротопорфирина IX с разрывом  $\alpha$ -метеновой связи и последующим образованием CO и гидратированного электрона. С гемоглобином CO образует карбоксигемоглобин (карбоксиHb). Одновременно спирты в УЗ-поле способствуют образованию карбоксиHb и восстановлению метHb до дезоксигемоглобина (дезоксигемоглобин), а также при наличии гидратированного электрона — к увеличению концентрации супероксида, что приводит к увеличению количества радикалов кислорода и дальнейшему превращению гемоглобина.

**Ключевые слова:** феррипротопорфирин IX, протопорфирин IX, гемм, гемоглобин, Hb, УЗ поле, карбоксигемоглобин, метHb, спирты, радикалы кислорода, билирубин, супероксид, оксид углерода (II), водорода пероксид.