

BIOMEDICAL

PHOTONICS

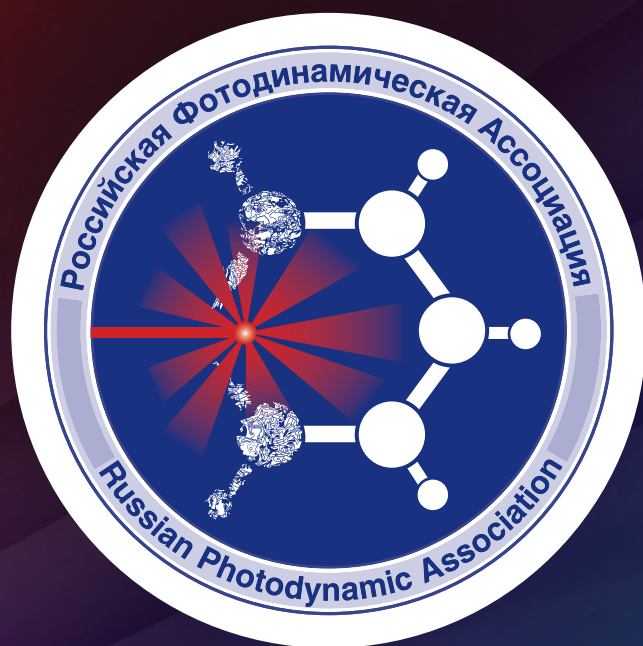
Том 9, № 4, 2020

В НОМЕРЕ:

- Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode
- A study of therapeutic effects of 670 nm irradiation in different types of diabetic macular edema
- Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса
- Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища
- Применение инновационной методики математического моделирования при разработке нормативов обеспечения врачами амбулаторного звена в России

BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-дисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЕ».

Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Выпускающий редактор	Мачинская Е.А.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Меркулова О.Е.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945–86–60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ

№ ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Российская Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией Государственного научного центра «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей», (Москва, Россия)

Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН (Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

Bolotina L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Chem.), professor, principal researcher in the V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) of RAS (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Stranadko E.Ph., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K. Skobelcin of FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotina L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation
The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

The publisher «Agentstvo MORE».
Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff Ivanova-Radkevich V.I.

Science editor professor Mamontov A.S.

Literary editor Moiseeva R.N.

Managing editor Machinskaya E.A.

Translators Urlova A.N.

Romanishkin I.D.

Computer design Krenova E.I.

Desktop publishing Merkulova O.E.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945–86–60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77–51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode

Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D.

4

A study of therapeutic effects of 670 nm irradiation in different types of diabetic macular edema

Ramin S., Ahadi M., Ebrahimi A.

15

Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса

Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.А. Троицкий, Р.И. Мошуров, С.А. Быкасов, А.Н. Урлова, Е.В. Филоненко

23

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища

Е.В. Филоненко, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова, Н.В. Зароченцева, О.В. Ровинская, В.И. Иванова-Радкевич, А.Д. Каприн

31

ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**Применение инновационной методики математического моделирования при разработке нормативов обеспечения врачами амбулаторного звена в России**

Н.Е. Гурьянова, М.А. Иванова, Л.А. Сопрун

40

ORIGINAL ARTICLES

Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode

Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D.

4

A study of therapeutic effects of 670 nm irradiation in different types of diabetic macular edema

Ramin S., Ahadi M., Ebrahimi A.

15

Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix

Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V.

23

REVIEWS OF LITERATURE

Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina

Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D.

31

HEALTHCARE
MANAGEMENT**Application of the innovative methods of mathematical modeling in the development of standards for providing the ambulatory link by doctors in Russia**

Guryanova N.E., Ivanova M.A., Soprun L.A.

40

EFFECTIVENESS OF BACTERIAL BIOFILMS PHOTODYNAMIC INACTIVATION MEDIATED BY CURCUMIN EXTRACT, NANODOXYCYCLINE AND LASER DIODE

Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D.

Universitas Airlangga, Surabaya, East Java, Indonesia

Abstract

Biofilms have higher levels of antibiotic resistance compared to bacteria, so the alternatives are needed as therapy for diseases caused by biofilm infections. Photodynamic Therapy (PDT) has the advantage of being a safe alternative that involves molecular-level photochemical reactions. The use of different types of exogenous photosensitizers (PS) was done to compare their effectiveness. Turmeric extract containing curcumin has good effectiveness in PDT, whereas nanodoxycycline as an antibiotic has a fairly broad absorption spectrum and is effective as PS. The purpose of this study is to compare the effectiveness of photodynamic therapy on infections by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* causing periodontitis using exogenous organic and non-organic photosensitisers (PS). The *A. actinomycetemcomitans* biofilm had been grown on 96-well microplate for 72 hours incubation time. The samples were divided into three groups, treated with Laser diode, Laser + Turmeric Extract 0.5%, and Laser + Nanodoxycycline 0.1%. Treatment was done with a variety of exposure times: 30, 60, 90, 120, and 150 seconds. The data were analyzed using ANOVA test. The results of data analysis showed that diode laser irradiation treatment with endogenous porphyrin, diode laser with Curcumin and diode laser with nanodoxycycline produced significantly different biofilm reductions. Treatment with diode laser irradiation at various energy densities (4.15, 8.28, 12.44, 16.59, and 20.73 J/cm²) showed no significant difference in reducing bacterial biofilm. The treatment with diode and curcumin, and the treatment with diode laser irradiation and nanodoxycycline showed a significant difference. Diode laser irradiation of 20.73 J/cm² with irradiation time of 150 seconds resulted in the greatest reduction of biofilm 14.94%, diode laser irradiation + Curcumin 47.82%, and diode laser irradiation + nanodoxycycline 53.76%. Therefore, PDT using a diode laser combined with exogenous PS extract of curcumin and nanodoxycycline is more effective to reduce bacterial biofilms.

Keywords: photodynamic inactivation, *a. actinomycetemcomitans*, biofilm, curcumin, extract, nanodoxycycline, laser diode.

For citations: Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no 4, pp. 4–14. doi: 10.24931/2413–9432–2020-9-4-4–14.

Contacts: Astuti S.D., e-mail: suryanidyah@fst.unair.ac.id

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКТА КУРКУМИНА, НАНОДОКСИЦИКЛИНА И ЛАЗЕРНОГО ДИОДА

Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D.

Университет Аирланга, Сурабая, Восточная Ява, Индонезия

Резюме

Биопленки обладают более высоким уровнем устойчивости к антибиотикам по сравнению с бактериями, поэтому необходима разработка новых подходов к лечению инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными биопленками. Одним из возможных методов лечения таких заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ). В качестве фотосенсибилизаторов применяли куркумин и антибиотик нанодоксициклин. Провели сравнительное изучение эффективности фотодинамической терапии инфекций, в патогенезе которых участвовали *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, вызывающие пародонтит, с использованием двух указанных фотосенсибилизаторов. Биопленку *A. actinomycetemcomitans* выращивали на 96-луночном микропланшете в течение 72 ч инкубации. Образцы были разделены на три группы. В первой группе проводили обработку биопленок диодным лазером, во второй – 0,5%-ым экстрактом куркумы и диодным лазером, в третьей – 0,01%-ым раствором нанодоксициклина и диодным лазером. Время воздействия составляло 30, 60, 90, 120 и 150 сек. Полученные данные были проанализированы с использованием теста ANOVA. Результаты анализа данных показали, что эффективность воздействия на биопленки значительно отличалась в группах с облучением диодным лазером, облучением диодным лазером с куркумином и облучением диодным лазером с нанодоксициклином. Режимы облучения диодным лазером при различных плотностях энергии 4,15; 8,28; 12,44; 16,59; и 20,73 Дж/см² не показали существенного воздействия на бактериальную

био пленку. Облучение диодным лазером (20,73 Дж/см², время облучения 150 сек) привело к наибольшему уменьшению био пленки на 14,94%, облучение диодным лазером с куркумином – на 47,82%, облучение диодным лазером с нанодоксициклином – на 53,76%. Таким образом, ФДТ с использованием диодного лазера в сочетании с экзогенными фотосенсибилизаторами куркумином и нанодоксициклином показали свою эффективность в отношении бактериальных био пленок.

Ключевые слова: фотодинамическая инактивация, *A. Actinomycetemcomitans*, био пленка, куркумин, экстракт, нанодоксициклин, лазерный диод.

Для цитирования: Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P., Setiawatie E.M., Arifianto D. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode // Biomedical Photonics. – 2020 – Т.9, № 4. – С. 4–14 doi: 10.24931/2413–9432–2020-9–4–4–14.

Контакты: Suryani Dyah Astuti, e-mail: suryanidyah@fst.unair.ac.id

Introduction

Indonesia has oral and dental health problems at 25.9% of its national population [1]. One of the common oral diseases that can infect almost 50% of the world's population is periodontitis [2, 3]. The number of sufferers of this disease has reportedly increased consistently over the last decade [2]. Periodontitis can be caused by bacterial activity as a parasite that exceeds the average amount in the mouth. One of them is *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) [4, 5]. These bacteria include gram-negative bacteria that can form biofilms [6, 7, 8]. Biofilms from *A. actinomycetemcomitans* can stick to the tooth surface and form an extracellular matrix, so the level of resistance to antibiotics is high [8, 9, 10]. Therefore, effective and safe alternative treatments for periodontitis are needed, especially the disease caused by *A. actinomycetemcomitans*.

One alternative treatment for infection by bacteria developed in health is Photodynamic Therapy (PDT). This therapy utilizes Reactive Oxygen Species (ROS), which are produced through photochemical processes between light sources and chemical molecules called photosensitisers (PS) [5, 11]. The photochemical process will occur if the wavelength of the absorption of PS is matched with the light source used in PDT. PDT is claimed to be a safe therapy because it only damages the parasitic part of the target object. Therefore, as one of the main components in PDT, PS should not be toxic to healthy cells [11].

There are two types of PS used in PDT, namely endogenous PS and exogenous PS. Endogenous PS is usually an enzyme produced naturally by bacteria, such as the porphyrin in the *A. actinomycetemcomitans* [12]. Porphyrins have a maximum absorption at wavelengths of 400–450 nm [13]. Several studies suggest adding exogenous PS to maximize the effect of PDT [8, 14]. Various kinds of exogenous PS are developed for PDT, both from an organic and non-organic materials. PS from organic matter is usually obtained through extraction or isolation of a particular substance, for example, chlorophyll and curcumin [14, 15, 16]. On the other hand, the use of non-organic materials, such as antibiotics, catalysts, or dyes, was also developed as PS [17, 18, 19].

This study aims to compare the effects of PDT that occur when two types of exogenous PS are used in organic and non-organic compound. *Curcuma longa* or turmeric extracts contains curcumin. The use of curcumin as PS in PDT has a significant effect on decreasing the number of bacterial colonies [20, 21]. Several studies report the benefits of using curcumin as antimicrobial, anticarcinogenic, and anticancer agent [22]. As an ideal PS, the amount of curcumin used must be minimal but effective so that the effects arising are only due to the photodynamic process [23].

Several studies showed that it is common for photodynamic processes to utilize antibiotics as PS even though some bacteria have high resistance, such as *A. actinomycetemcomitans* [2]. Increased antibiotics resistance in bacteria can be caused by excessive use of antibiotics, thus stimulating bacteria to produce a protective form of extracellular matrix called biofilm [2], [17]. The advantage of using antibiotics as PS in PDT due to bacterial infection is an alternative function when the use of antibiotics alone is not effective enough in dealing with bacterial infections. One antibiotic with a tetracycline group that has a broad absorption spectrum is doxycycline [17]. In low doses, the doxycycline use as PS can minimize its effects as an antibiotic without causing resistance [24]. So that doxycycline can be absorbed more optimally by biofilms, doxycycline particle size is converted to nano or nanodoxycycline.

With an effective wavelength absorption range of curcumin extract at 300–500 nm and nanodoxycycline at 200–425 nm, the laser diode is appropriate for this study [17, 25]. The match between the wavelength of light and the wavelength spectrum of PS are the keys to the success of PDT [23]. When the energy received by PS is excessive, the molecule will experience excitation, and ROS is created when the excited molecule reacts with oxygen [11]. In addition, the advantage of a laser diode as a light source is that the output beam is coherent and monochromatic so that the beam diameter is smaller and more focused compared to other conventional light sources [26, 27].

Materials and Methods

Bacterial Biofilm

This study used pure isolates of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 43718 obtained from the Faculty of Dentistry, Universitas Airlangga. *A. actinomycetemcomitans* biofilms were cultured on a 96-well microplate using Tryptone Soy Broth (TSB) media. Previously, bacteria were grown in a Tryptone Soy Agar (TSA) medium suspended for 6 grams/liter of yeast extract and 8 grams/liter of glucose [28]. Biofilm cultures were incubated for 72 hours at 37°C anaerobically using a candle jar [8], [28]. Optical Density (OD) of the growing biofilm was calculated using Elisa Reader.

Curcuma longa Extractions

The extraction used the maceration method. The dried turmeric rhizome has been finely immersed in 96% ethanol (C_2H_6O) solvent in a 1 gr: 10 ml [29]. Maltodextrin was added as much as 15% of the mass of the filtrate to increase the volume and final weight of the extract results and speed up the drying process [30]. Then, the ethanol in the filtrate was evaporated by using a rotary evaporator. The final filtrate, after evaporation, was then dried using an oven at 40°C. The extract powder was stored at room temperature in a dark cupboard. *Curcuma longa* as PS was a solution with sterile distilled water.

Nanodoxycycline

Doxycycline ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$) in the form of powder was crushed for 5 hours using a mortar. Then the sample was ground using 3D High Energy Milling (HEM) to obtain nano-sized doxycycline powder. The process lasts for 2 hours using milling balls (1:20). The grinding sample is filtered using a 7.5 μm mesh. Nanodoxycycline as PS was a solution with distilled water and filtered using PTFE 0.2 μm .

Light Source

Laser Diode characterization using Jasco CT-10 Monochromator and Thorlabs PM100D Power Meter to determine the peak wavelength and intensity of the beam output. The Laser Diode specification used has a peak wavelength (403.00 ± 0.24) nm and an output beam intensity of (138.25 ± 0.01) mW/cm² for the beam diameter (0.20 ± 0.01) cm². The value of energy density laser diode can be obtained using Equation 1.

$$\begin{aligned} \text{Energy Density (J cm}^{-2}\text{)} \\ = \text{Intensity (W cm}^{-2}\text{)} \times \text{Time exposure (s)} \end{aligned} \quad (1)$$

Sample Treatments

The *A. actinomycetemcomitans* bacteria sampled in this study were 100 μl biofilm culture grown on 96-well microplate for 72 hours incubation time. TSB medium in each well was removed through the rinsing process using PBS with a pH of 7.4. Then exogenous PS was added in the form of 0.5% Curcumin extract or 0.1% Nanodoxycycline. After the addition of exogenous PS, biofilm culture was incubated anaerobically using a candle jar for 30 min-

utes, and then the laser diode exposure was performed. The sample had been treated and incubated for 24 hours. The sample taken from incubator were washed with PBS three times. The staining/coloring process uses 200 μl of crystal violet in each well for 15 minutes. The sample was rewashed using distilled sterile water three times to remove crystal violet, and then was given 100 μl 33%/well glacial acetic acid (GAA) and measured using ELISA reader S/N 17539 (Bio-rad, US) on 595nm [8]. The results of the research data (OD) were converted to log CFU/ml.

The samples were divided into three treatments, Group X was treated with laser diode, Group Y was treated with laser diode+Curcumin Extract 0.5%, and Group Z was treated with laser diode+nanodoxycycline 0.1%. Treatment of laser diode with a variation of irradiation time, which were 30, 60, 90, 120, and 150 seconds with energy densities of 4.15, 8.28, 12.44, and 16.59 J/cm². The data were analyzed using the ANOVA test. Each treatment has a control group, namely a negative control group, a positive control group of nanodoxycycline, and a positive group of curcumin. The percentage reduction in the treated sample was compared with the control group for each treatment.

Statistical Analysis

The percentage of biofilm reduction was obtained by reducing the log CFU/ml value of the treated sample with the control group. The study results in the form of log CFU/ml were statistically analyzed by using the Statistical Package for Social Science (SPSS) version 21. The statistical test conducted was Two Way ANOVA and the Tukey test, with $p < 0.05$, so that a significant difference between the control and treatment group has a data confidence level of 95%.

Results and Discussion

Curcuma longa Extracts

Curcumin extract solution with a concentration of 0.5% is the organic exogenous PS in this study. One of the curcumin extract's contents that has the most advantage in PDT is curcumin. To know how effective curcumin extract as an exogenous PS, it is necessary to compare the absorbance between curcumin standard and curcumin extract. Fig. 1 showed a comparison of the standard absorbance of curcumin standard and curcumin extract by using the Genesys 30 Spectrophotometer.

Curcumin standard, the chemical formula $[HOC_6H_3(OCH_3)_2CH=CHCO]_2CH_2$, used in this study, was derived from *Curcuma longa* powder with EC number 207-280-5. Through Fig. 1, it is known that the peak absorbance of both solutions was at 423 nm. The standard absorbance value of curcumin was higher than turmeric extract. This result was caused by the curcumin content in curcumin standard was far more than the amount of curcumin in curcumin extract.

The peak wavelength of diode laser used in this study was 403 nm, then the absorbance value of curcumin extract was 0.475. The transmittance value of the curcumin

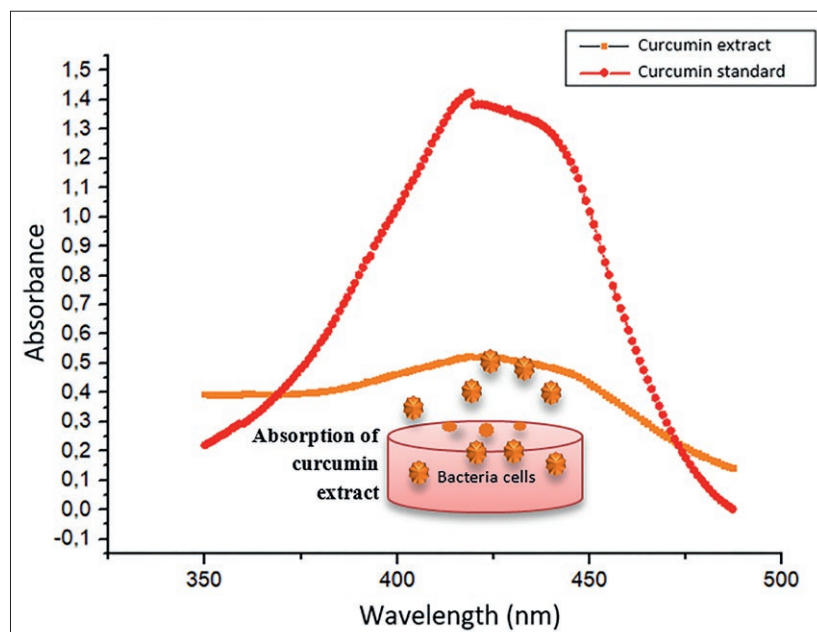


Fig. 1. The absorbance of curcumin extract and curcumin standard

Рис.1. Спектры поглощения экстракта куркумина и стандарта куркумина

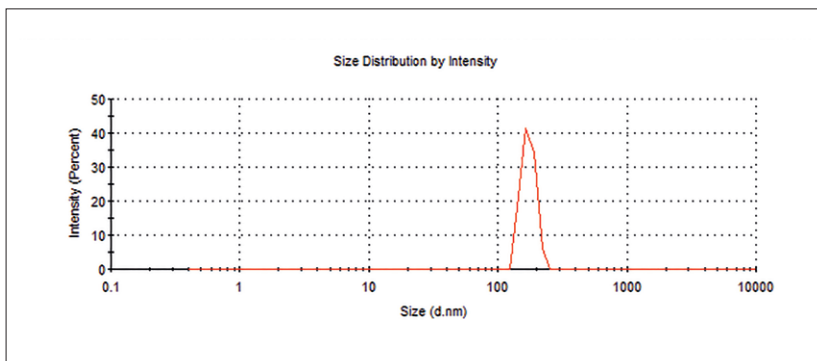


Fig. 2. Nanodoxycycline particle size distribution

Рис.2. Распределение частиц нанодооксициклина по размеру

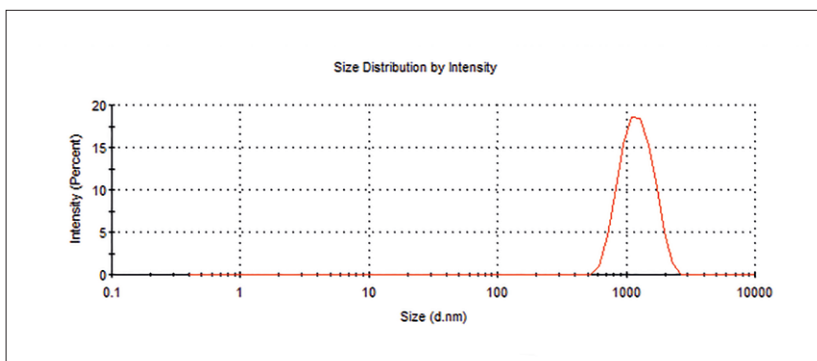


Fig. 3. Doxycycline particle size distribution

Рис.3. Распределение частиц доксициклина по размеру

extract molecule and its absorption percentage can be determined using Lambert-Beer law as follows.

$$A_1 = -\log T_1$$

$$0.475 = -\log T_1$$

$$T_1 = 0.3349$$

So, the absorption of curcumin extract is $(1 - 0.33349) \times 100\% = 66.51\%$.

Nanodoxycycline

The 0.1% nanodoxycycline solution was the non-organic exogenous PS used in this study. The goal of reducing doxycycline particles to the nanoscale is that the molecules have a larger surface area to be more easily absorbed by the *A. actinomycetem-comitans*. The value of particle size distribution is at 141.80–220.20 nm, while the doxycycline particle distribution is at 1253.00 nm when tested using Particle Size Analyzer (PSA). The particle size distribu-

Table 1

Analysis of the Nanodoxycycline FTIR Test

Таблица 1

Результаты анализа нанодоксициклина FTIR-тестом

Peak Wavenumber (cm ⁻¹)		Functional Group wavenumber values (cm ⁻¹) Значения волновых чисел функциональной группы, см ⁻¹	Functional Group Функциональная группа
Nano doxycycline Нанодоксициклин	Doxycycline [20] Доксициклин		
3525.88	3454	3650-3400	Primary -OH group Основная -ОН группа
3336.85	3300	3500-3100	-NH group -NH группа
2931.80	2964	3000-2850	C-H stretching C-H растяжение
1658.78	1672	1680-1630	C=O group C=O группа
1610.56	1618	1680-1600	C-C stretches C-C растяжение
1544.98 and 1454.33	1600 and 1400	1600 and 1475	aromatic C=C bonds ароматические C=C связи
1244.09	1245	1300-1000	C-O bond C-O связь

tion chart of the particle size analyzer test results was shown in Fig. 2 and 3.

The Fourier Transform Infrared (FTIR) test was analyzed with the results shown in Table 1 to prove that the nanodoxycycline functional groups did not experience a significant change compared with the literature. There was a shift in wavenumber but still within the same range of functional groups.

Through PSA and FTIR tests, it was known that doxycycline and nanodoxycycline had differences in terms of functional group and particle size distribution. In the absorbance test using the Genesys 30 Spectrophotometer, the difference was shown by both the absorbance wavelength and the absorbance value. Doxycycline has the highest absorbance peak, which is 2.702, at 375 nm, while the absorbance peak of nanodoxycycline occurs at a wavelength of 377 nm, which is 3.000. The graph of the absorbance value test results is shown in Fig. 4.

When molecular doxycycline is exposed to laser diode with a peak wavelength of 403 nm, the absorbance value of doxycycline is 0.808. With Lambert-Beer law, we can calculate the transmittance value and the percentage of absorption of a molecular of doxycycline.

$$A_2 = -\log T_2$$

$$0,808 = -\log T_2$$

$$T_2 = 0,1556$$

So, the% absorption of nanodoxycycline is
 $(1 - 0,1556) \times 100\% = 84,44\%$

Laser Diode Characterization

The laser diode used in this study has a Gaussian output beam. The relatively small diameter of the laser beam, which was $(0.20 \pm 0.01) \text{ cm}^2$, allows for a high energy density with minimum exposure time. It is necessary to characterize the laser diode beam temperature using a Digital Constant Multimeter 89 to avoid excessive heating. The result data shows that the beam temperature of the laser output was $32.04 \pm 0.02 \text{ }^\circ\text{C}$, so it can be ascertained that a decrease in the level of biofilm OD is caused by PDT, not due to the thermal reactions. The characterization of the diode laser was shown in Table 2.

Fig. 5 showed the relationship between the wavelength of the Laser Diode and its output power with the Gaussian approach. It is known that the peak wavelength of the Laser Diode was $403.00 \pm 0.24 \text{ nm}$, with a power of $27.65 \pm 0.01 \text{ mW}$. The output beam intensity was $138.25 \pm 0.01 \text{ mW/cm}^2$ for diameter of the beam of $0.20 \pm 0.01 \text{ cm}^2$. Photochemical reactions in PDT occurred when exposure times $> 1 \text{ s}$ and power density were in the mW [31]. Therefore, five variations of the exposure time of biofilms were carried out, as summarized in Table 2.

The curcumin and doxycycline absorption spectrum were depicted at 380–780 nm based on the previous studies [11, 15, 17, 23]. When the doxycycline was in the nanoscale size, the absorption spectrum was

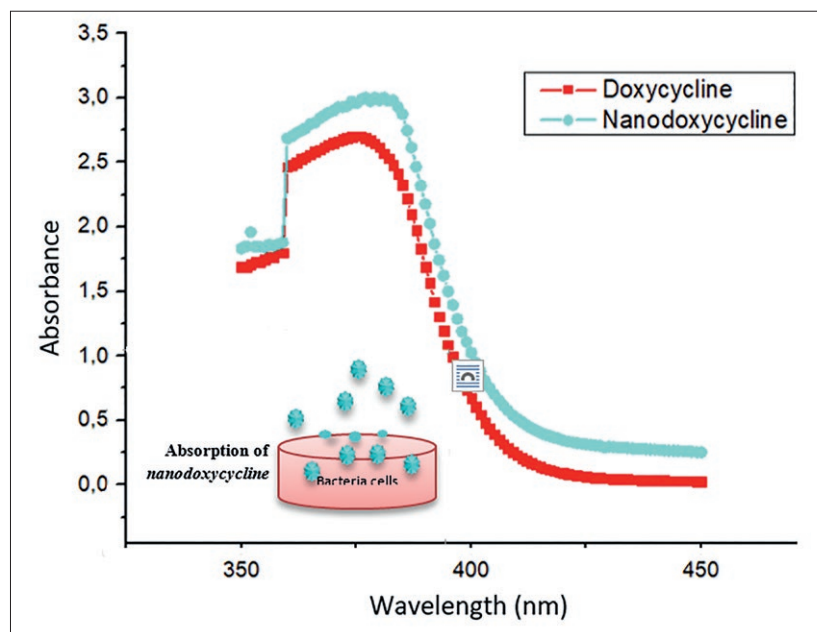


Fig. 4. Absorbance spectrum of doxycycline and nanodoxycycline

Рис.4. Спектры поглощения доксициклина и нанодоксициклина

Table 2

The characterization of laser

Таблица 2

Характеристика лазера

Wavelength (nm) Длина волны, нм	Beam Intensity (mW/cm ²) Интенсивность излучения, мВт/см ²	Spot Area (cm ²) Размер пятна, см ²	Time Exposure (s) Время экспозиции, с	Energy Density (J/cm ²) Плотность энергии, Дж/см ²
403,000 ± 0,007	138,25 ± 0,01	0,2±0,01	30.000 ± 0.005	4,15
			60.000 ± 0.005	8,29
			90.000 ± 0.005	12,44
			120.000 ± 0.005	16,59
			150.000 ± 0.005	20,73

shifted from 375.00 ± 0.05 nm to 377.00 ± 0.05 nm. The level of reactive oxygen formation was affected by this shifting; hence the biofilm reduction escalates too. The wavelength of the laser used in this study was 403.00 ± 0.05 nm. The percentage of photons absorbed by the curcumin and doxycycline was 67% and 84%, respectively.

The wavelength spectrum laser diode corresponds to the absorption spectrum of the exogenous PS used, namely curcumin and nanodoxycycline extracts.

Treatment Results

The results of data analysis showed that diode laser irradiation treatment with endogenous porphyrin, diode laser with curcumin, and diode laser with doxycyclin produced significantly different biofilm reductions ($p < 0.05$). Treatment with diode laser irradiation at various energy densities of 4.15, 8.28, 12.44, 16.59, and 20.73 J/cm² showed no significant difference ($p > 0.05$) in reducing

bacterial biofilm. The treatment with diode laser and curcumin, diode laser with nanodoxycyclin, showed a significant difference ($p < 0.05$). Diode laser irradiation of 20.73 J/cm² with an irradiation time of 150 seconds resulted in the greatest reduction of biofilm of 14.94%, diode laser irradiation+Curcumin – 47.82%, and diode laser irradiation+nanodoxycyclin – 53.76%. The results of *A. actinomycetemcomitans* biofilm reduction is shown in Fig. 6.

The photoinactivation mechanism occurs when a biological molecule is exposed to light. A process called photophysical reaction occurs when the energy of photons is absorbed by photosensitizer molecules. The match of the wavelength spectrum between the laser diode and the exogenous PS results in a photophysical process [32]. The diode laser produces energy absorbed by PS molecules so that PS molecules get additional energy to be excited

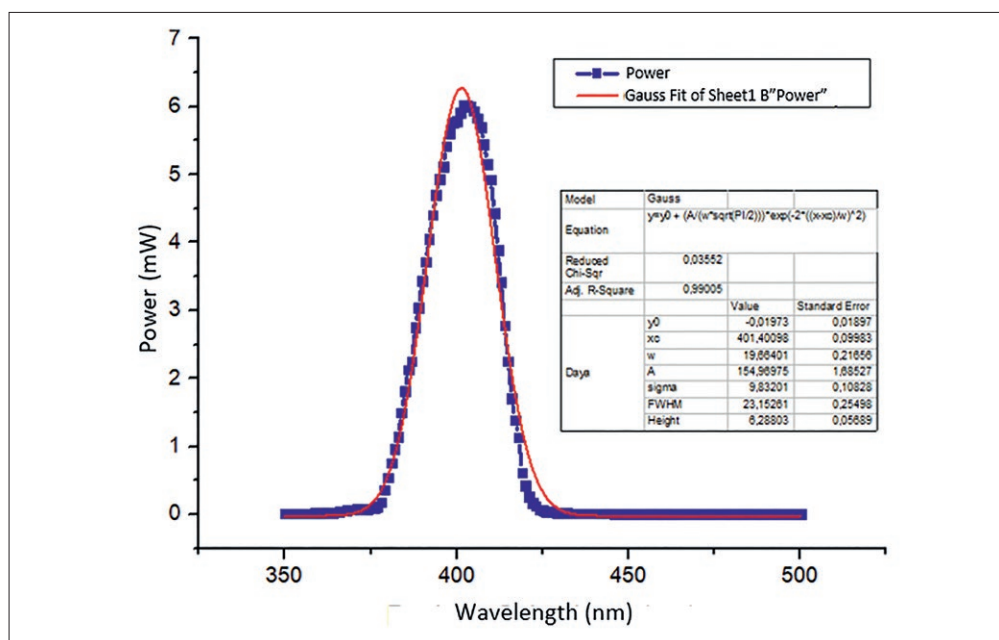


Fig. 5. Blue laser diode characterization
Рис.5. Характеристика диодного лазера

to a higher energy level. This excitation state is unstable so that the PS molecule will return to its ground state, one of which is through photochemical reactions with other molecules in the form of energy transfer or electron transfer [11]. The product of the photochemical reaction is the oxygen radicals (ROS). ROS is reactive and can damage the biofilm cell membrane, thereby disrupting the metabolic activity of cells [33].

In exogenous PS utilization, a type I photochemical reaction occurs when an excited PS molecule initiates a reaction with the substrate to induce photolytic deami-

nation in the exogenous PS fourth carbon ring system. The excited photosensitizer transfers electrons to oxygen to produce superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) and forms ROS, which consists of hydroxyl radicals ($\cdot OH$) and hydrogen peroxide (H_2O_2). Superoxide ionization ($O_2^{\cdot -}$) will produce hydrogen peroxide (H_2O_2) and cause a reaction through an oxidation reaction to produce free radicals, causing bio-molecular damage. In a type II reaction, when PS is in triplet state, energy is directly transferred to the oxygen molecule to produce singlet oxygen. Excited singlet oxygen can trigger oxidative peroxidation reactions that damage biological molecules. The last reaction is a photobiological reaction when superoxide is formed in the cell (intracellular) and the peripheral area (extracellular). Hydroxyl radical reactivity causes oxidative damage. Nano-sized doxycycline can diffuse through the pores where the nutrients are transported to all parts of the biofilm region, causing wider biological damage [11].

Oxidative damage can occur in three different locations based on the photosensitizer, namely the biofilm matrix, cell membrane, and intracellular parts. Biofilm matrix components such as lipids, proteins, and DNA are oxidized by ROS. ROS can interact with the biofilm matrix, which affects the cohesiveness and stability of EPS. It also reacts to lipids on the outside of the cell membrane and changes their morphological structure. It leads to increased photosensitizer intake and stimulation of leakage from cellular metabolites. Damage that occurs in the cell membrane causes inactivation of the membrane transport system. Damage can also occur to intracellular parts such as the nucleus and mitochondria. All of these defects change the phenotype and reduce the biofilm

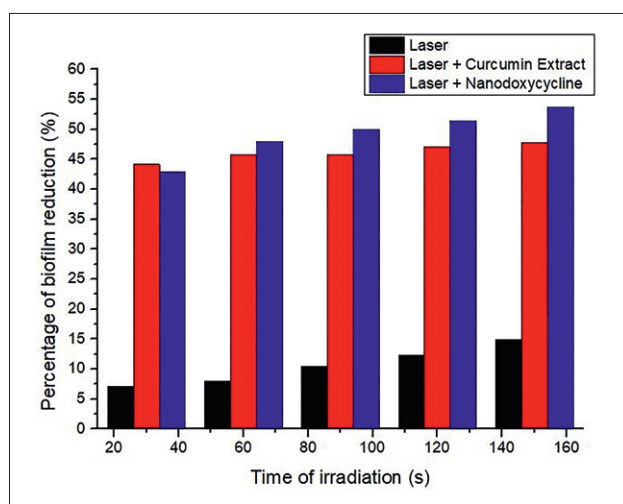


Fig. 6. Histogram Percentage of Biofilm Reduction of *A.actinomycetemcomitans*

Рис.6. Доля уменьшения биопленки *A.actinomycetemcomitans*

[11]. The results of the research data analysis showed that the higher the energy density used, the higher the biofilm reduction. The highest decrease occurred in the use of an energy density of 20.73 J/cm² for each treatment.

Porphyrins as endogenous PS can reduce biofilms when PDT is used using a diode laser. The highest reduction in biofilm occurred at an energy density of 20.73 J/cm² of 14.94%. Porphyrin has an absorption wavelength at 400–450 nm [13], so the diode laser wavelength used in this treatment is suitable. The relatively low biofilm reduction was due to the limited laser diode penetration of the *A. actinomycetemcomitans* biofilm layer [34]. Due to the limited light penetration, the biofilm layer at the bottom of the plate does not receive the laser diode energy. Therefore, the ROS only reduced *A. actinomycetemcomitans* biofilm by an average of 14.94%.

The addition of exogenous PS is more effective in reducing biofilms than using only endogenous PS. As an exogenous PS, curcumin extract is relatively sufficient to reduce biofilms. One of the active components of this photosensitizer is curcumin, capable of producing ROS when exposed to light with a wavelength of more than 400 nm [35]. The average reduction in biofilm due to PDT with PS curcumin extract was 46.12%. PDT using curcumin extract was shown to be able to reduce biofilms greater than endogenous PS. However, with a greater energy density, exogenous PS nanodoxycycline was better able to reduce biofilms higher than curcumin PS.

Tetracyclines are well-established antibiotics but exhibit phototoxicity as a side effect. Anti-microbial photodynamic inactivation uses tetracyclines combined with harmless light to destroy microbial cells by reactive oxygen species. Tetracyclines (demeclocycline and doxycycline) can act as light-activating antibiotics by binding to bacterial cells and killing them only after illumination. The remaining tetracyclines can prevent bacterial regrowth after illumination has stopped. Bacteria are killed by photoactivation of tetracyclines without oxygen. Because topical tetracyclines are already used clinically, activation of blue light can increase the bactericidal effect [36].

The ability of biofilms to form extracellular matrices makes the penetration of external particles more difficult

[37]. In this study, nano doxycycline particles had a wider surface area, allowing them to be more easily absorbed by *A. actinomycetemcomitans* biofilms. Although biofilms have high resistance to tetracycline antibiotics [38], through the PDT process, it has been shown that the use of antibiotics as PS increases biofilm reduction. The average reduction in biofilm *A. actinomycetemcomitans* with diode laser irradiation of 20.73 J/cm² and PS doxycycline was 53.76%.

In addition, the age of the biofilm affects the ability of PDT to reduce biofilms. Previous research has shown that the older the biofilm, the lower the bacterial and biofilm reduction is [39]. This behavior may be due to the limited light penetration of the biofilm. Thus, antibiotics as PS in PDT can be a therapeutic solution due to bacterial infection.

Conclusion

The results of data analysis showed that diode laser irradiation treatment with endogenous porphyrin, diode laser with Curcumin, and diode laser with nanodoxycyclin produced significantly different biofilm reductions. Treatment with diode laser irradiation at various energy densities of 4.15, 8.28, 12.44, 16.59, and 20.73 J/cm² showed no significant difference in reducing bacterial biofilm. The treatment with diode and curcumin, and diode laser irradiation with nanodoxycyclin showed a significant difference. Diode laser irradiation of 20.73 J/cm² with an irradiation time of 150 seconds resulted in the most significant reduction of biofilm of 14.94%, diode laser irradiation+Curcumin – 47.82%, and diode laser irradiation+nanodoxycyclin – 53.76%. Therefore, PDT using a blue diode laser combined with exogenous PS extract of curcumin and nanodoxycycline is more effective to reduce bacterial biofilms *A. actinomycetemcomitans*.

Acknowledgement

We would like to express our gratitude to Directorate General Higher Education (DGHE) of Indonesia for financial support in this research with number 43/E/KPT/2017.

REFERENCES

1. Badan Penelitian and Pengembangan, "RISET KESEHATAN DASAR", 2013.
2. Cionca N., Use and Misuse of Systemic Antibiotics in Periodontitis Treatment, *Oral Health Prev. Dent.*, 2017, vol. 15 (4), pp. 305–306.
3. Petersen P.E. and Ogawa H., The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control, 2012, vol. 60, pp. 15–39.
4. Akram Z. et al., Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy against Periodontal Pathogens in Periodontal Disease: A Systematic Review, *Photomed. Laser Surg.*, 2016, vol. 34 (4), pp. 137–149.

ЛИТЕРАТУРА

1. Badan Penelitian and Pengembangan/"RISET KESEHATAN DASAR. – 2013.
2. Cionca N., Use and Misuse of Systemic Antibiotics in Periodontitis Treatment//Oral Health Prev. Dent. – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 305–306.
3. Petersen P.E. and Ogawa H., The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. – 2012. – Vol. 60. – P. 15–39.
4. Akram Z. et al., Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy against Periodontal Pathogens in Periodontal Disease: A Sys-

5. Akram Z., Hyder T., Al-Hamoudi N. et al., Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2017, vol. 19, pp. 86–92.
6. Moslemi N. et al., Inactivation of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by two different modalities of photodynamic therapy using Toluidine blue O or Radachlorin as photosensitizers: an in vitro study, *Lasers Med. Sci.*, 2014, vol. 30 (1), pp. 89–94.
7. Periasamy S. and Kolenbrander P.E., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* builds mutualistic biofilm communities with *Fusobacterium nucleatum* and *Veillonella species* in saliva, *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77 (9), pp. 3542–3551.
8. de C. Goulart R. et al., Photodynamic Therapy in Planktonic and Biofilm Cultures of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Photomed. Laser Surg.*, 2010, vol. 28 (S1), pp. 53–60.
9. de C. Goulart R., Thedei G., Souza S. L. S. et al., Comparative Study of Methylene Blue and Erythrosine Dyes Employed in Photodynamic Therapy for Inactivation of Planktonic and Biofilm-Cultivated *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Photomed. Laser Surg.*, 2010, vol. 28 (S1), pp. 85–90.
10. Alvarenga L. H. et al., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm can be inactivated by methylene blue-mediated photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2015, vol. 12 (1), pp. 131–135.
11. Astuti S.D., Ma'rifah Z.A., Fitriyah N. et al., The effectiveness of nano-doxycycline Activated by Diode Laser Exposure to Reduce *S. aureus* Biofilms: an in vitro Study, *Proc. SPIE 10863, Photonic Diagnosis and Treatment of Infections and Inflammatory Disease II*, 2019, 1086311.
12. Fyrestam J., Bjurshammar N., Paulsson E. et al., Influence of culture conditions on porphyrin production in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2017, vol. 17, pp. 115–123.
13. Kempa M. et al., Physicochemical properties of potential porphyrin photosensitizers for photodynamic therapy, *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2015, vol. 146, pp. 249–254.
14. Setiawatie E.M., Astuti S.D., and Zaidan A.H., An in vitro Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) with Blue LEDs to Activate Chlorophylls of Alfalfa *Medicago sativa* L on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *J. Int. Dent. Med. Res.*, 2016, vol. 9 (2), pp. 118–125.
15. Astuti, S.D., Mahmud A.F. et al., Antimicrobial photodynamic of blue LED for activation of curcumin extract (*curcuma longa*) on *staphylococcus aureus* bacteria, an in vitro study, *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series*, 2018, vol. 1120, 012073.
16. Cellamare B.M., Fini P., Agostiano A. et al., Identification of ROS produced by photodynamic activity of chlorophyll/cyclodextrin inclusion complexes, *Photochem. Photobiol.*, 2013, vol. 89 (2), pp. 432–441.
17. Setiawatie E.M., Lestari V.P., and Astuti S.D., Comparison of Antibacterial Efficacy of Photodynamic Therapy and Doxycycline on *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Afr J Infect Dis*, 2018, vol. 12, pp. 95–103.
18. Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P. et al., Suharningsih, Photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm with exogenous chlorophyll of *Dracaena angustifolia* leaves, *Biomedical Photonic*, 2019, vol.8 (2), pp. 4–13.
19. Chang G., Zhang H., Li S. et al., Effective photodynamic therapy of polymer hydrogel on tumor cells prepared using methylene blue sensitized mesoporous titania nanocrystal, *Mater. Sci. Eng. C*, 2019, vol. 99, pp. 1392–1398.
20. Sahne F., Mohammadi M., Najafpour G.D. et al., Extraction of Bioactive Compound Curcumin from Turmeric (*Curcuma Longa* L.) Via Different Routes: a Comparative Study, *J. Biotechnol*, 2016, vol.13 (3), pp. 173–180.
- tematic Review//*Photomed. Laser Surg.* – 2016. – Vol. 34 (4). – P. 137–149.
5. Akram Z., Hyder T. et al., Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 19. – P. 86–92.
6. Moslemi N. et al., Inactivation of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by two different modalities of photodynamic therapy using Toluidine blue O or Radachlorin as photosensitizers: an in vitro study//*Lasers Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30 (1). – P. 89–94.
7. Periasamy S. and Kolenbrander P.E., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* builds mutualistic biofilm communities with *Fusobacterium nucleatum* and *Veillonella species* in saliva//*Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77 (9). – P. 3542–3551.
8. de C. Goulart R. et al., Photodynamic Therapy in Planktonic and Biofilm Cultures of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*//*Photomed. Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28 (S1). – P. 53–60.
9. de C. Goulart R., Thedei G. et al., Comparative Study of Methylene Blue and Erythrosine Dyes Employed in Photodynamic Therapy for Inactivation of Planktonic and Biofilm-Cultivated *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*//*Photomed. Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28 (S1). – P. 85–90.
10. Alvarenga L. H. et al., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm can be inactivated by methylene blue-mediated photodynamic therapy//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2015. – Vol. 12 (1). – P. 131–135.
11. Astuti S.D., Ma'rifah Z.A., Fitriyah N. et al., The effectiveness of nano-doxycycline Activated by Diode Laser Exposure to Reduce *S. aureus* Biofilms: an in vitro Study, *Proc. SPIE 10863, Photonic Diagnosis and Treatment of Infections and Inflammatory Disease II*, 2019, 1086311.
12. Fyrestam J., Bjurshammar N., Paulsson E. et al., Influence of culture conditions on porphyrin production in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 17. – P. 115–123.
13. Kempa M. et al., Physicochemical properties of potential porphyrin photosensitizers for photodynamic therapy, *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2015. – Vol. 146. – P. 249–254.
14. Setiawatie E.M., Astuti S.D., and Zaidan A.H., An in vitro Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) with Blue LEDs to Activate Chlorophylls of Alfalfa *Medicago sativa* L on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*//*J. Int. Dent. Med. Res.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 118–125.
15. Astuti, S.D., Mahmud A.F., Pudjiyanto et al., Antimicrobial photodynamic of blue LED for activation of curcumin extract (*curcuma longa*) on *staphylococcus aureus* bacteria, an in vitro study, *IOP Conf//Series: Journal of Physics: Conf. Series.* – 2018. – Vol. 1120. – 012073.
16. Cellamare B.M., Fini P., Agostiano A., Sortino S., and Cosma P., Identification of ROS produced by photodynamic activity of chlorophyll/cyclodextrin inclusion complexes//*Photochem. Photobiol.* – 2013. – Vol. 89 (2). – P. 432–441.
17. Setiawatie E.M., Lestari V.P., and Astuti S.D., Comparison of Antibacterial Efficacy of Photodynamic Therapy and Doxycycline on *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*//*Afr J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 12. – P. 95–103.
18. Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P. et al., Suharningsih, Photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm with exogenous chlorophyll of *Dracaena angustifolia* leaves//*Biomedical Photonics.* – 2019. – Vol. 8 (2). – P. 4–13.
19. Chang G., Zhang H., Li S. et al., Effective photodynamic therapy of polymer hydrogel on tumor cells prepared using methylene blue sensitized mesoporous titania nanocrystal//*Mater. Sci. Eng. C.* – 2019. – Vol. 99. – P. 1392–1398.

21. Saitawee D., Teerakapong A., Morales N.P., Jitprasertwong P., and Hormdee D., Photodynamic therapy of Curcuma longa extract stimulated with blue light against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2018, vol. 22, pp. 101–105.
22. Martinez-Correa H.A. et al., Composition and antimalarial activity of extracts of *Curcuma longa* L. obtained by a combination of extraction processes using supercritical CO₂, ethanol and water as solvents, *J. Supercrit. Fluids*, 2017, vol. 119, pp. 122–129.
23. Astuti S.D., Mawaddah A., Nasution A.M. et al., Abdurachman, Puspita P.S. and Suharningsih. Effectiveness of Photodynamic Inactivation with Exogenous Photosensitizer Curcuma longa Extract Activated by Laser Diode 403 nm on *Staphylococcus aureus*, *J. Int. Dent. Med. Res*, 2020, vol. 13 (1), pp. 155–161.
24. Skidmore R., Kovach R., Walker C. et al., Effects of Subantimicrobial-Dose Doxycycline in the Treatment of Moderate Acne, *Arch Dermatol*, 2003, vol. 139, pp. 459–464.
25. Paschoal M.A., Tonon C.C., Spolidório D.M.P. et al., Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2013, vol. 10 (3), pp. 313–319.
26. Caccianiga G., Baldoni M., Ghisalbetti C.A. et al., Preliminary In Vitro Study on the Efficacy of High-Power Photodynamic Therapy (HLLT): Comparison between Pulsed Diode Lasers and Superpulsed Diode Lasers and Impact of Hydrogen Peroxide with Controlled Stabilization, *Biomed Res. Int.*, 2016.
27. Asnaashari M., Mojahedi S.M., Asadi Z., et al., A comparison of the antibacterial activity of the two methods of photodynamic therapy (using diode laser 810 nm and LED lamp 630 nm) against *Enterococcus faecalis* in extracted human anterior teeth, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2016, vol. 13, pp. 233–237.
28. Kaplan J.B., Meyenhofer M.F., and Fine D.H., Biofilm Growth and Detachment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, 2003, vol. 185 (4), pp. 1399–1404.
29. Paulucci V.P., Couto R.O., Teixeira C.C. et al., Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes, *Brazilian J. Pharmacogn.*, 2013, vol. 23 (1), pp. 94–100.
30. Carolina M., Gregorio J., Iturriaga L. et al., Microencapsulation of betalains obtained from cactus fruit (*Opuntia ficus-indica*) by spray drying using cactus cladode mucilage and maltodextrin as encapsulating agents, 2015, vol. 187, pp. 174–181.
31. Niemz M.H., Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications, *Third Enlarged Edition, 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag*, 2007.
32. Grossweiner L.I., Grossweiner J.B., Gerald Rogers B.H. et al., The science of phototherapy: An introduction, 2005.
33. Awad M.M., Tovmasyan A., Craik J.D. et al., Important cellular targets for antimicrobial photodynamic therapy, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, vol. 100 (17), pp. 7679–7688.
34. Astuti S.D., Widya I.W., Arifianto D. et al., Effectiveness Photodynamic Inactivation with Wide Spectrum Range of Diode Laser to *Staphylococcus aureus* Bacteria with Endogenous Photosensitizer: An in vitro Study, *J. Int. Dent. Med. Res*, 2019, vol. 12 (2), pp. 481–486.
35. Sunarko S.A., Ekasari W., Astuti S.D., Antimicrobial effect of *Pleomele angustifolia* pheophytin A activation with diode laser to *Streptococcus mutans*, *Journal of Physics: Conference Series*, 2017, vol. 85 (12038).
36. Hamblin M.R. and Abrahamse H, Tetracyclines: Light-Activated Antibiotic, *Future Medisinal Chemistry*, 2019, vol. 11 (18), pp. 2427–2444.
37. Stewart P.S., Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms, 2002, vol. 113, pp. 107–113.
38. Rodrigues R.M., Gonçalves C., Souto R. et al., Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy, 2004, pp. 420–427.
20. Sahne F., Mohammadi M., Najafpour G.D., and Moghadamnia A.A., Extraction of Bioactive Compound Curcumin from Turmeric (*Curcuma Longa* L.) Via Different Routes: a Comparative Study//*J. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 13 (3). – P. 173–180.
21. Saitawee D., Teerakapong A., Morales N.P. et al., Photodynamic therapy of *Curcuma longa* extract stimulated with blue light against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2018. – Vol. 22. – P.101–105.
22. Martinez-Correa H.A. et al., Composition and antimalarial activity of extracts of *Curcuma longa* L. obtained by a combination of extraction processes using supercritical CO₂, ethanol and water as solvents//*J. Supercrit. Fluids.* – 2017. – Vol. 119. – P. 122–129.
23. Astuti S.D., Mawaddah A., Nasution A.M. et al., Effectiveness of Photodynamic Inactivation with Exogenous Photosensitizer Curcuma longa Extract Activated by Laser Diode 403 nm on *Staphylococcus aureus*//*J. Int. Dent. Med. Res.* – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 155–161.
24. Skidmore R., Kovach R., Walker C. et al., Effects of Subantimicrobial-Dose Doxycycline in the Treatment of Moderate Acne//*Arch Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 459–464.
25. Paschoal M.A., Tonon C.C., Spolidório D.M.P. et al., Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 313–319.
26. Caccianiga G., Baldoni M., Ghisalbetti C.A., and Paiusco A., A Preliminary In Vitro Study on the Efficacy of High-Power Photodynamic Therapy (HLLT): Comparison between Pulsed Diode Lasers and Superpulsed Diode Lasers and Impact of Hydrogen Peroxide with Controlled Stabilization//*Biomed Res. Int.* – 2016.
27. Asnaashari M., Mojahedi S.M., Asadi Z., Azari-Marhaba S., and Maleki A., A comparison of the antibacterial activity of the two methods of photodynamic therapy (using diode laser 810 nm and LED lamp 630 nm) against *Enterococcus faecalis* in extracted human anterior teeth//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2016. – Vol. 13. – P. 233–237.
28. Kaplan J.B., Meyenhofer M.F., and Fine D.H., Biofilm Growth and Detachment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. – 2003. – Vol. 185 (4). – P. 1399–1404.
29. Paulucci V.P., Couto R.O., Teixeira C.C.C., and Freitas L.A.P., Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes//*Brazilian J. Pharmacogn.* – 2013. – Vol. 23 (1). – P. 94–100.
30. Carolina M., Gregorio J., Iturriaga L. et al., Microencapsulation of betalains obtained from cactus fruit (*Opuntia ficus-indica*) by spray drying using cactus cladode mucilage and maltodextrin as encapsulating agents. – 2015. – Vol. 187. – P. 174–181.
31. Niemz M.H., Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications//*Third Enlarged Edition, 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag.* – 2007.
32. Grossweiner L.I., Grossweiner J.B., Gerald Rogers B.H., and Jones L.R., The science of phototherapy: An introduction. – 2005.
33. Awad M.M., Tovmasyan A., Craik J.D. et al., Important cellular targets for antimicrobial photodynamic therapy//*Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 100 (17). – P. 7679–7688.
34. Astuti S.D., Widya I.W., Arifianto D., and Apsari R. Effectiveness Photodynamic Inactivation with Wide Spectrum Range of Diode Laser to *Staphylococcus aureus* Bacteria with Endogenous Photosensitizer: An in vitro Study//*J. Int. Dent. Med. Res.* – 2019. – Vol. 12 (2). – P. 481–486.
35. Sunarko S.A., Ekasari W., Astuti S.D., Antimicrobial effect of *Pleomele angustifolia* pheophytin A activation with diode laser to *Streptococcus mutans*//*Journal of Physics: Conference Series.* – 2017. – Vol. 85 (12038).
36. Hamblin M.R. and Abrahamse H, Tetracyclines: Light-Activated Antibiotic//*Future Medisinal Chemistry.* – 2019. – Vol. 11 (18). – P. 2427–2444.
37. Stewart P.S., Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. – 2002. – Vol. 113. – Vol. 107–113.

39. Astuti SD, Rulaningtyas R., Putra A. P. et al., The efficacy of photodynamic inactivation with laser diode on *Staphylococcus aureus* biofilm with various ages of biofilm, *Infectious Disease Reports*, 2020, vol. 12 (s1), 8736, pp. 68–74.
38. Rodrigues R.M., Gonçalves C., Souto R. et al., Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. – 2004. – P. 420–427.
39. Astuti S.D., Rulaningtyas R., Putra A.P. et al., The efficacy of photodynamic inactivation with laser diode on *Staphylococcus aureus* biofilm with various ages of biofilm//*Infectious Disease Reports*. – 2020. – Vol. 12 (s1):8736. – P. 68–74

A STUDY OF THERAPEUTIC EFFECTS OF 670 NM IRRADIATION IN DIFFERENT TYPES OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Ramin S.¹, Ahadi M.¹, Ebrahimi A.²

¹Student Research Committee of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Basir Eye clinic, Tehran, Iran

Abstract

The purpose of this study was to investigate the therapeutic effects of 670 nm irradiation in patients with diabetic macular edema. In several studies, positive effects of red/near-infrared irradiation showed in a range of ocular diseases such as macular degeneration, macular edema, and retinitis pigmentosa. This study was conducted on forty five eyes of 26 diabetic patients with macular edema between the ages of 51 and 80. Measurement of visual acuity and slit lamp examination, funduscopy, and optical coherence tomography were performed in all subjects. None of the patients had proliferative retinopathy. We used a portable LED device (Warp 10, Quantum Devices) for treatment. Patients held this device at a distance of 3 cm from their eyes for 240 seconds for three months. Full ophthalmic examinations were repeated 1, 2, and 3 months after treatment. After 3 months, the mean visual acuity improved from 0.44 ± 0.38 log MAR to 0.27 ± 0.24 log MAR and vision increased by 1.52 ± 1.16 lines post treatment ($p < 0.001$). The mean central macula thickness decreased from 381.49 ± 144.40 μ m to 359.72 ± 128.84 μ m ($p = 0.050$). In patients with mild and moderate nonproliferative diabetic retinopathy, the mean central retinal thickness decreased 52.06 ± 67.78 μ m and 39.27 ± 44.69 μ m, respectively, but patients with severe type showed an increase of 34.93 ± 65.65 μ m in the mean central retinal thickness ($p < 0.001$). Also, the severity of macular edema had no effect on final outcomes ($p > 0.05$). Photobiomodulation can positively affect diabetic macular edema, especially in patients with mild to moderate diabetic retinopathy.

Keywords: diabetic macular edema, photobiomodulation, diabetic retinopathy.

For citations: Ramin S., Ahadi M., Ebrahimi A. A study of therapeutic effects of 670 nm irradiation in different types of diabetic macular edema, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 15–22. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-15-22.

Contacts: Ramin S., dr.shahrokhramin46@gmail.com, Ahadi M., sepid01@yahoo.com

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 670 НМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Ramin S.¹, Ahadi M.¹, Ebrahimi A.²

¹Университет медицинских наук Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

²Офтальмологический центр Басир, Тегеран, Иран

Резюме

Целью данной исследовательской работы являлось изучение терапевтических эффектов излучения с длиной волны 670 нм у пациентов с диабетическим макулярным отеком. Ряд предыдущих исследований свидетельствует о положительном эффекте красного / инфракрасного излучения при некоторых заболеваниях глаз, таких как макулодистрофия (дегенерация желтого пятна), макулярный отек и пигментный ретинит. Наше исследование было проведено на 45 глазах у 26 больных сахарным диабетом в возрасте от 51 до 80 лет с макулярным отеком. Всем пациентам были проведены определение остроты зрения, осмотр глаз щелевой лампой, фундоскопия и оптическая когерентная томография. Ни у одного из пациентов не было пролиферативной ретинопатии. Для лечения нами был применен портативный светодиодный прибор (Warp 10, Quantum devices). Пациенты держали светодиод на расстоянии 3 см от глаза в течение 240 сек в течение 3 мес. Все офтальмологические исследования были повторены через 1, 2 и 3 мес после проведения лечебной процедуры. Через 3 мес средняя острота зрения улучшилась с показателем логарифма минимального угла разрешения $0,44 \pm 0,38$ до $0,27 \pm 0,24$, что показало увеличение показателя остроты зрения на $1,52 \pm 1,16$ после лечения ($p < 0,001$). Средняя центральная толщина сетчатки в области макулы уменьшилась с $381,49 \pm 144,40$ мкм до $359,72 \pm 128,84$ мкм ($p = 0,050$). У пациентов с легкой и умеренной непролиферативной диабетической ретинопатией средняя толщина сетчатки уменьшилась до $52,06 \pm 67,78$ и $39,27 \pm 44,69$ мкм, соответственно, а у пациентов с тяжелой ретинопатией наблюдалось увеличение на $34,93 \pm 65,65$ мкм ($p < 0,001$). Помимо

того, степень макулярного отека не повлияла на окончательный результат лечения ($p > 0,05$). Фотобиомодуляция была эффективной при диабетическом макулярном отеке, в частности, у пациентов с легкой и умеренной диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, фотобиомодуляция, диабетическая ретинопатия.

Для цитирования: Ramin S., Ahadi M., Ebrahimi A. A study of therapeutic effects of 670 nm irradiation in different types of diabetic macular edema // Biomedical Photonics. – 2020 – Т.9, № 4. – С. 15–22. pp. 15–22. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–4–15–22.

Контакты: Ramin S., dr.shahrokhramin46@gmail.com, Ahadi M., sepid01@yahoo.com

Introduction

According to International Diabetes Federation (IDF) reports, the global prevalence of diabetes among adults over 18 was 8.4% in 2017. The number of patients is expected to increase to 693 million by 2045 [1]. Visual impairment due to diabetes is a major global health problem in the world. Diabetic macular edema (DME) and diabetic retinopathy are the main causes of visual impairment in these patients affecting their activities and lives [2–3]. Chronic hyperglycemia causes the generation of advanced glycation endproducts (AGEs), activation of protein kinase C, upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial dysfunction, and increased vascular permeability and chronic inflammation [4–5]. Treatment modalities include laser photocoagulation and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs with aggressive control of glycemia. Although these methods have been effective against macular edema, they have disadvantages such as decreased vision in some patients, a need for repeated injections, and high costs [6–8].

Several studies demonstrated the therapeutic effects of red to near-infrared light (NIR) (630–1000 nm) by using low-level lasers or light-emitting diode (LED) arrays. Light photons can penetrate into living tissues, and the absorbed energy creates photochemical changes within cellular structures that define photobiomodulation (PBM) therapy. Photobiomodulation therapy affects endogenous chromophores in the body and improves the biological functions of cells without heating or damage [9–12]. In the injured optic nerve, this approach has shown the potential to reduce inflammation and alleviate degeneration. Following photo-irradiation of nervous cells, cytochrome oxidase production is increased, and the activity of the cytochrome oxidase inhibitors is reduced [13]. In another study, NIR irradiation of the optic nerve following an injury in a transcranial manner reduced oxidative stress. Reduced oxidative stress by NIR light improved function in the CNS post traumatic injury in vivo [14]. Photobiomodulation has shown positive effects in the treatment of strokes and myocardial infarction, and stem cell proliferation [15]. The first study of photobiomodulation efficacy in the treatment of dry age-related macular degeneration (AMD) was conduct-

ed by Merry et al. They demonstrated improvements of functional and anatomical outcomes in their subjects with PBM therapy [16]. PBM effects on diabetic macular edema was studied by Tang in a pilot study. Daily photobiomodulation caused a significant reduction in focal retinal thickening and improved vision in treated eyes. He reported PBM as an effective and non-invasive method to treat diabetic macular edema lesions. [17]. In previous studies, PBM was reported as a safe method without side effects [9–10, 17].

According to this evidence, photobiomodulation might have positive effects in diabetic macular edema. Therefore, the present study is designed to evaluate whether 670 nm irradiation has therapeutic effect in diabetic macular edema, focusing on different types of edema and several stages of nonproliferative diabetic retinopathy.

Materials and Methods

This study was conducted on 26 diabetic patients in Abhar, Iran, in 2019. Our study followed the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Human Ethics Committee of Shahid Beheshti University of Medical Sciences (IR. SBMU. RETECH. REC. 1398.558). After approval by the human ethics committee of the University, diabetic patients were recruited from an eye clinic. All patients had diabetic macular edema and associated decreased visual acuity. Only patients who did not wish to receive the standard treatment or had not responded to current modalities participated in this study. In our patients, visual acuity measurement with ETDRS chart, slit lamp examination, funduscopy, and optical coherence tomography were performed. According to the International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale [18], diagnosis of diabetic macular edema was approved on the basis of clinical findings and optical coherence tomography (OCT SD) data. Exclusion criteria were a history of systemic or topical anti-inflammatory drugs usage, intravitreal injections of steroids and anti-VEGF, focal laser therapy within 1 year, and evidence of proliferative diabetic retinopathy. The treatment method was described to all patients, and the consent form was received from them. Photobiomodulation therapy was applied using a portable LED device Warp 10 (Quantum Devices).

This device emits red light at a wavelength of 670 nm with 25 J/cm² energy in 3 cm distance to an eye. The duration of treatment was three months, and it was carried out at home. Our patients would keep this device at a distance of 3 cm from their eyes for 240s three times a week in the first month. In the following month, they performed photobiomodulation two times a week, and in the last month, they continued it weekly. After three months, all examinations were repeated, and changes in ocular findings were considered as the final outcomes.

Statistical analysis of results was performed by SPSS software version 18. After the assessment of normality of data distribution with the Shapiro-Wilk test, we used Student's, Wilcoxon, and Kruskal-Wallis tests for statistical analysis of results.

Results

Twenty six patients (11 male and 15 female) with a mean age of 63.44 ± 7.51 (range 51–80) years participated in this study. During this study, routine treatment of diabetes, including drugs and diet, were not changed in all patients. Mean FBS in the first and final examinations were 200.11 ± 54.68 and 193.35 ± 61.25 , respectively. The mean spherical equivalent was 0.68 ± 0.89 diopter (D) with range -2.0 to $+3.25$ D. Photobiomodulation was performed in both eyes of 19 subjects and did in one eye of 7 patients. Eighteen eyes had mild nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), 13 eyes had moderate nonproliferative diabetic retinopathy, and 14 eyes were in a stage of severe NPDR. In terms of severity of disease, DME in 8 eyes was mild, in 15 eyes was moderate, and in 22 eyes was severe. According to morphology of edema, 8 patients had simple edema, and 26 patients had cystoid type, and 11 of them had neuroretinal detachment.

Initially, the mean visual acuity of patients was 0.44 ± 0.38 log MAR that improved to 0.29 ± 0.25 log MAR, 0.26 ± 0.28 log MAR, and 0.27 ± 0.24 log MAR after one, two, and three months, respectively ($p < 0.001$). The mean visual acuity in patients increased 1.52 ± 1.16 lines after 3 months. While visual acuity improved in 67% of subjects (between 1–2 lines in 19 eyes (42%) and more than 2 lines in 11 eyes (25%)), no positive effects were observed in 33% of eyes (no change in visual acuity in 9 eyes (20%), and decreased visual acuity in 6 eyes (13%)). The mean central retinal thickness was 381.49 ± 144.40 μ m primarily and decreased to 359.72 ± 128.84 μ m after 3 months ($p=0.050$) (figures 1–3). At baseline, the mean retinal thickness in 3 mm central circle was 404.16 ± 91.15 μ m that decreased to 390.24 ± 97.87 μ m after treatment ($p=0.004$) and the mean retinal thickness in 6 mm central circle was 367.54 ± 76.37 μ m primarily that decreased to 356.31 ± 83.03 μ m finally ($p=0.002$). The mean retinal thickness decreased 20.47 ± 72.20 μ m (range: from 275 μ m decrease to 121 μ m increase in thickness), 14.01 ± 40.13 μ m (range: from 130 μ m decrease to 118 μ m in-

crease in thickness), and 11.21 ± 39.22 μ m (range: from 155 μ m decrease to 136 μ m increase in thickness) in the central, 3 mm circle, and 6 mm circle respectively (Table 1).

According to changes of the retinal thickness, patients were divided in three groups: stable, decrease, and increase. Nine eyes (20%) had no change in the central retinal thickness (± 10.00 μ m changes in the retinal thickness). Twenty five eyes (56%) showed reduction of the central retinal thickness (from 10 to 50 μ m decrease of the mean retinal thickness in 14 eyes (31%) and from 50 to 275 μ m decrease of the mean retinal thickness in 11 eyes (25%)). Also, the central retinal thickness increased in 11 eyes (24%) (from 10 to 50 μ m increase of mean retinal thickness in 6 eyes (13%) and from 50 to 121 μ m increase of mean retinal thickness in 5 eyes (11%)).

The severity of macular edema had no effect on final outcomes ($p>0.05$). Central retinal thickness decreased 12.25 ± 45.01 μ m, 17.15 ± 33.30 μ m, and 25.41 ± 95.17 μ m in mild, moderate, and severe macular edema respectively (Table 2). The morphology of macular edema had significant effect on central retinal thickness ($p=0.01$). The mean central retinal thickness decreased 19.50 ± 26.36 μ m and 41.23 ± 70.84 μ m in simple and cystoid macular edema, respectively, but it increased 28.09 ± 72.71 μ m in neuroretinal detachment macular edema (Table 3).

Furthermore, the rate of central retinal thickness changes depended on the severity of diabetic retinopathy. In patients with mild and moderate NPDR, the mean central retinal thickness decreased 52.06 ± 67.78 μ m and 39.27 ± 44.69 μ m, respectively, but patients with severe NPDR showed the rate of 34.93 ± 65.65 μ m increase in the mean central retinal thickness ($p<0.001$). Fourteen eyes (78%) with mild NPDR and 8 eyes (61%) with moderate NPDR showed a reduction of macular thickness between 10 to 273 μ m. Of the total 14 eyes with severe NPDR, 3 eyes (21%) had 10 to 135 μ m decrease of central retinal thickness, and 10 eyes (70%) had 10 to 121 μ m increase of central retinal thickness. Eight patients (15 eyes) had a history of previous anti-VEGF injection, and their results showed no difference from other patients ($p>0.05$). Finally, our subjects showed no adverse events such as blurred vision, inflammation, or increased intraocular pressure after photobiomodulation.

Discussion

Evidence is growing that photobiomodulation has beneficial effects in a variety of diseases, including wound healing, rheumatoid arthritis, cerebral degeneration, Alzheimer's disease, and retinal degeneration [19,20]. In several studies, therapeutic effects of PBM were investigated in the field of ocular diseases such as age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, and retinitis pigmentosa [17, 21–23]. Albarracin et al. showed protective effect of NIR light in

Table 1

Results of photobiomodulation at baseline and during the study

Таблица 1

Результаты фотобиомодуляции до и во время исследования

Results Результаты	Baseline Исходный уровень	3th month 3-й месяц	p
Best Corrected Visual Acuity Наилучшая скорректированная острота зрения	0.44 ± 0.38 Log MAR	0.27 ± 0.24 Log MAR	<0.001
Mean central macular thickness Толщина макулы в центре	381.49 ± 144.40 μm	359.72 ± 128.84 μm	0.050
Mean minimum central macular thickness Минимальная толщина макулы в центре	332.60 ± 117.37 μm	309.17 ± 113.09 μm	0.005
Mean maximum central macular thickness Максимальная толщина макулы в центре	461.51 ± 130.01 μm	438.26 ± 125.92 μm	0.087
Mean 3 mm central macular thickness Толщина макулы в 3 мм от центра	404.16 ± 91.15 μm	390.24 ± 97.87 μm	0.004
Mean 6 mm central macular thickness Толщина макулы в 6 мм от центра	367.54 ± 76.37 μm	356.32 ± 83.04 μm	0.002

Table 2

Results of photobiomodulation according to Macular Edema Severity

Таблица 2

Результаты фотобиомодуляции в соответствии со степенью тяжести отека желтого пятна

Macular Edema Макулярный отек	Visual acuity improvement (line) Улучшение остроты зрения	Retinal thickness changes in the center (μm) Изменения толщины сетчатки в центре (мкм)	Retinal thickness changes 3 mm from the center (μm) Изменения толщины сетчатки в 3 мм от центра (мкм)	Retinal thickness changes 3 mm from the center (μm) Изменения толщины сетчатки в 6 мм от центра (мкм)
Mild Edema Слабый отек n=8 eyes	2.07 ± 0.98	-12.25 ± 45.01	-5.38 ± 5.71	-12.25 ± 10.21
Moderate Edema Умеренный отек n=15 eyes	1.50 ± 1.04	-17.15 ± 33.30	-12.77 ± 29.44	-15.54 ± 22.80
Severe Edema Сильный отек n=22 eyes	1.32 ± 1.27	-25.41 ± 95.17	-18.15 ± 52.73	-8.00 ± 53.36
p	0.339	0.952	0.616	0.503

Table 3

Results of photobiomodulation according to macular edema morphology

Таблица 3

Результаты фотобиомодуляции в соответствии с морфологией отека желтого пятна

Macular Edema Макулярный отек	Visual acuity improvement (line) Улучшение остроты зрения	Retinal thickness changes in the center (μm) Изменения толщины сетчатки в центре (мкм)	Retinal thickness changes 3 mm from the center (μm) Изменения толщины сетчатки в 3 мм от центра (мкм)	Retinal thickness changes 3 mm from the center (μm) Изменения толщины сетчатки в 6 мм от центра (мкм)
Simple Edema Простой отек n=8 eyes	1.75 ± 1.10	-19.50 ± 26.36	-7.50 ± 4.81	-12.17 ± 7.63
Cystoid Edema Цистовидный отек n=26 eyes	1.88 ± 0.89	-41.23 ± 70.84	-24.86 ± 37.41	-24.71 ± 35.88
Neuroretinal detachment Нейроретинальная отслойка n=11 eyes	0.49 ± 1.24	+28.09 ± 72.71	+6.36 ± 49.46	18.73 ± 41.69
p	0.010	0.014	0.028	0.001

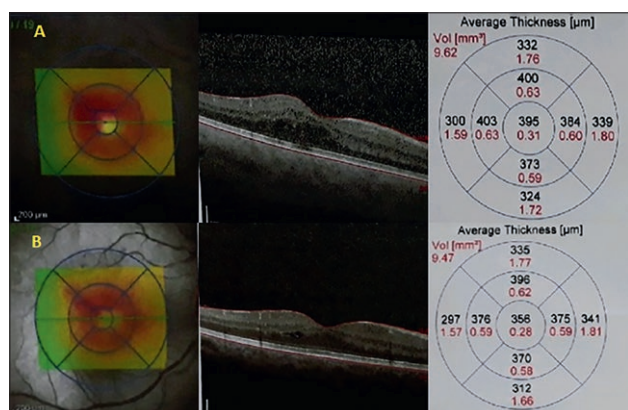


Fig. 1. A: Pre Photobiomodulation OCT of a patient with BCVA: 0.22 Log MAR. B: Post photobiomodulation OCT of same patient with BCVA: 0.05 Log MAR after three months.

Рис. 1. А: Оптическая когерентная томография перед фотобиомодуляцией пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: логарифм минимального угла разрешения 0,22; В: Оптическая когерентная томография после фотобиомодуляции пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: через 3 мес логарифм минимального угла разрешения 0,05

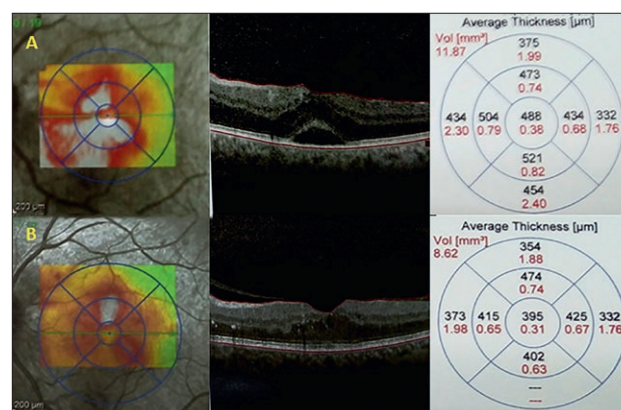


Fig. 2. A: Pre photobiomodulation OCT of another patient with BCVA: 0.80 Log MAR. B: Post photobiomodulation OCT of same patient with BCVA: 0.30 Log MAR after 3 months.

Рис. 2. А: Оптическая когерентная томография перед фотобиомодуляцией другого пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: логарифм минимального угла разрешения 0,80; В: Оптическая когерентная томография после фотобиомодуляции пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: через 3 мес логарифм минимального угла разрешения 0,30

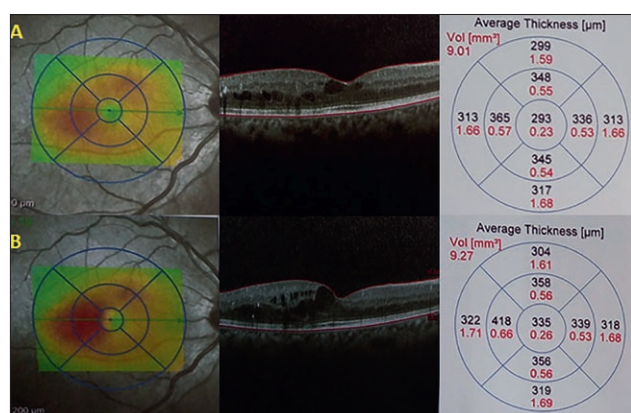


Fig. 3. A: Pre photobiomodulation OCT of another patient with BCVA: 0.20 Log MAR. B: Post photobiomodulation OCT of same patient with BCVA: 0.25 Log MAR after 3 months.

Рис. 3. А: Оптическая когерентная томография перед фотобиомодуляцией пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: логарифм минимального угла разрешения 0,20; В: Оптическая когерентная томография после фотобиомодуляции пациента с наилучшей коррегируемой острой зрения: через 3 мес логарифм минимального угла разрешения 0,25

the albino rat retina from light-induced photoreceptor degeneration. This protective effect appears to involve a reduction of cell death and inflammation [21]. Ivandic and Ivandic evaluated therapeutic effects of photobiomodulation in 203 patients with AMD. Visual acuity improved in 97% of the subjects [22]. Merry et al. studied the efficacy of PBM in 42 eyes with dry AMD. PBM resulted in a significant improvement in mean BCVA and contrast sensitivity. Although drusen volume decreased, overall central retinal thickness and retinal volume remained stable. They reported these results were related

to anti-inflammatory, anti-oxidative, neuroprotective, and anti-apoptotic properties of PBM [23]. Tang et al., in another study, demonstrated the efficacy of PBM in four eyes of 4 diabetic patients as increased visual acuity and 20% reduction in macular thickness in all treated eyes [17]. In agreement with previous works, our results showed the beneficial effects of photobiomodulation. In 67% of subjects, vision improved, and visual acuity increased more than 1.50 lines after treatment. Improvement of vision occurred for two months and then remained stable for the third month. Positive effects of PBM were observed in all three types of mild, moderate, and severe types of macular edema. In our study, the rate of improvement was related to the morphology of edema. Cystoid form of edema showed a better response to PBM associated with decreased honeycomb spaces. Macular thickening after PBM decreased to approach near normal architecture, and retinal layers were more regularly arranged. Interestingly, the amount of therapeutic effects of PBM on macular edema was dependent on diabetic retinopathy severity. In patients with mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy, macular edema decreased after photobiomodulation. However, in the majority of patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy (70%), photobiomodulation could not arrest or regress macular thickening.

Direct and indirect mechanisms of biological effects by PBM are still under investigation. Previous studies demonstrated beneficial effects of PBM on the activity of cytochrome oxidase, activation of light-gated ion channels, stem cell proliferation, and anti-inflammatory actions [24]. Activity and expression of cytochrome oxidase in retinas of diabetic rats was not affected by

PBM. Although, some studies showed increased cytochrome oxidase activity in retinal pigment epithelium [19, 25]. The beneficial effects of PBM on stem cells have been investigated in several studies [19, 24, 26]. Proliferation of mesenchymal stem cells and cellular viability was enhanced by multiple exposures to 630-nm LEDs [26]. In diabetic mice treated with PBM, the number of c-Kit⁺ cells in the circulation increased, which was related to a significant effect of photobiomodulation on stem cells [19]. However, the lack of accumulation of c-Kit⁺ cells within the neural retina or retinal vasculature demonstrated no positive effect of PBM on stem cells in the retina in diabetes [19, 24, 27]. Several studies showed that photobiomodulation inhibited the oxidative stress and inflammation development in the diabetic retina, as well as upregulating survival pathways [25, 28]. The pathogenesis of diabetic retinopathy is related to oxidative stress (upregulation of reactive oxygen species (ROS)) and inflammatory changes (increased pro-inflammatory cytokines and nitric oxide) in the retina [29]. Oxidative stress-induced damage of mitochondrial DNA leads to impaired transcription of electron transport chain proteins, which compromises electron transport chain function and further intensifies ROS production [30]. Also, leukocyte adhesion and endothelial cell death cause the structural and functional abnormalities related to diabetic retinopathy [24, 31]. Heo et al. assessed the anti-oxidative effect LED of 660 nm in hippocampal cell line and the activation of cAMP response element. Photobiomodulation therapy inhibited apoptosis of hippocampal cells induced by oxidative stress and increased neurotrophic factor expression [32]. de Oliveira et al. studied oxidative stress markers following low-intensity laser therapy on rats subjected to a high-intensity resistive exercise session. They stated that LLLT prior to resistive exercise reduced the oxidative stress markers and increased the antioxidant capacity [33]. In another study, Saliba et al. assessed the protective effects of far-red light exposure against retinal oxidative stress and inflammation in diabetic mice. PBM improved diabetes-induced changes in superoxide generation, leukostasis, expression of ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Also, in assessments, PBM enhanced both inner and outer retinal uptake of

manganese, and ion channel function secondary to inhibition of the oxidative stress [34]. Finally, some studies showed an indirect effect of photobiomodulation. Because of the deep penetration of far-red light into tissues, beneficial effects of PBM via systemic mediators in kidney and heart of diabetic animals and skin wounds have been seen [34–36]. This effect of PBM in diabetic macular edema has not yet been investigated, but due to the close proximity of the eyes, there may be an indirect effect of photobiomodulation that needs further evaluation. In addition, our findings indicated that the severity of diabetic retinopathy influenced on therapeutic effects of PBM. In the severe stage of diabetic retinopathy, vascular abnormalities result in retinal ischemia, with a release of proangiogenic factors and enhanced expression of VEGF [37]. It has been recently revealed that half of the patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy have small preretinal neovascularization not seen on clinical examination or OCT [38]. It seems to be essential to use anti-VEGF drugs in severe cases.

The limitation of this study is that we had no control group. Moreover, we could not assess vascular changes after PBM using OCTA. We suggest further studies with more patients and long-term follow-up and combined other therapies.

Conclusion

According to our results, PBM can positively affect diabetic macular edema, especially in patients with mild to moderate diabetic retinopathy. Three months of PBM improves the visual function of diabetic patients and reduces macular edema by anti-oxidative stress and anti-inflammatory actions. Also, this method is a non-invasive and inexpensive method administered at home.

Acknowledgment

This study is related to the project with number IR. SBMU. RETECH. REC.1398.558 from Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. We also appreciate the "Student Research Committee" and "Research & Technology Chancellor" in Shahid Beheshti University of Medical Sciences for their financial support of this study.

REFERENCES

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, Vol. 138, pp. 271–281.
2. Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*, 2014, Vol.132 (11), pp. 1334–1340.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*, 2012, Vol. 12 (4), pp. 346–354.
4. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2015, Vol. 6 (1), pp. 92–108.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y. et al. Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045//*Diabetes Res Clin Pract*. – 2018. – Vol. 138. – P. 271–281.
2. Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States//*JAMA Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 132 (11). – P. 1334–1340.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema//*Curr Diab Rep*. – 2012. – Vol.12 (4). – P.346–354.
4. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus//*World J Diabetes*. – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 92–108.

5. Pedro Romero-Aroca. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*, 2011, Vol. 2 (6), pp. 98–104.
6. Wenick AS, Bressler MN. Diabetic Macular Edema: Current and emerging therapies. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2012, Vol. 19, pp. 4–12.
7. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol*, 2013, pp. 343560.
8. Chan WC, Tsai SH, Wu AC, et al. Current Treatments of Diabetic Macular Edema. *International Journal of Gerontology*, 2011, Vol. 5 (4), pp. 183–188.
9. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain*, 2011, Vol. 3, pp. 49–67.
10. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy. *Scientific World Journal*, 2014, pp. 398412.
11. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy. *Photomed Laser Surg*, 2015, Vol. 33 (4), pp. 183–184.
12. Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2016, Vol. 22 (3), pp. 7000417.
13. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*, 2004, Vol. 4 (5–6), pp. 559–567.
14. Fitzgerald M1, Bartlett CA, Payne SC, et al. Near Infrared Light Reduces Oxidative Stress and Preserves function in CNS Tissue Vulnerable to Secondary Degeneration following Partial Transection of the Optic Nerve. *J Neurotrauma*, 2010, Vol. 27 (11), pp. 2107–2119.
15. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*, 2010, Vol. 28 (2), pp. 159–160.
16. Merry GF, Munk MR, Dotson RS, et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*, 2017, Vol. 95, pp. 270–277.
17. Tang J, Herda AA, Kern TS. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 2014, Vol. 98, pp. 1013–1015.
18. Panozzo G1, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*, 2004, Vol. 19 (1–2), pp. 13–20.
19. Cheng Y, Du Y, Liu H, et al. Photobiomodulation Inhibits Long-term Structural and Functional Lesions of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 2018, Vol. 67 (2), pp. 291–298.
20. Zomorodi R, Loheswaran G, Pushparaj A, et al. Pulsed Near Infrared Transcranial and Intranasal Photobiomodulation Significantly Modulates Neural Oscillations: a pilot exploratory study. *Sci Rep* 9, 2019, 6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42693-x>.
21. Albarracin R, Eells J, Valter K. Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, Vol. 52, pp. 3582–3592.
22. Ivandic BT, Ivandic T. Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration. *Photomed Laser Surg*, 2008, Vol. 26 (3), pp. 241–245.
23. Merry GF, Munk MR, Dotson RS, et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 2017, Vol. 95 (4), pp. 270–277.
24. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol*, 2018, Vol. 94 (2), pp. 199–212.
25. Tang J, Du Y, Lee CA, et al. Low-intensity far-red light inhibits early lesions that contribute to diabetic retinopathy: in vivo
5. Pedro Romero-Aroca. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness//World J Diabetes 2011. – Vol. 2 (6). – P. 98–104.
6. Wenick AS, Bressler MN. Diabetic Macular Edema: Current and emerging therapies//Middle East Afr J Ophthalmol. – 2012. – Vol. 19. – P. 4–12.
7. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy//ISRN Ophthalmol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 343560.
8. Chan WC, Tsai SH, Wu AC, et al. Current Treatments of Diabetic Macular Edema//International Journal of Gerontology. – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 183–188.
9. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain//Eye Brain. – 2011. – Vol. 3. – P. 49–67.
10. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy//Scientific World Journal. – 2014. – P. 398412.
11. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy//Photomed Laser Surg. – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 183–184.
12. Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy//IEEE J Sel Top Quantum Electron. – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 7000417.
13. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, et al. Whelan HT. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy//Mitochondrion. – 2004. – Vol. 4 (5–6). – P. 559–567.
14. Fitzgerald M1, Bartlett CA, Payne SC, et al. Near Infrared Light Reduces Oxidative Stress and Preserves function in CNS Tissue Vulnerable to Secondary Degeneration following Partial Transection of the Optic Nerve//J Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27 (11). – P. 2107–2119.
15. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP//Photomed Laser Surg. – 2010. – Vol. 28 (2). – P. 159–160.
16. Merry GF, Munk MR, Dotson RS, et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration//Acta Ophthalmologica. – 2017. – Vol. 95. – P. 270–277.
17. Tang J, Herda AA, Kern TS. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema//Br J Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98. – P. 1013–1015.
18. Panozzo G1, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification//Semin Ophthalmol. – 2004. – Vol. 19 (1–2). – P. 13–20.
19. Cheng Y, Du Y, Liu H, et al. Photobiomodulation Inhibits Long-term Structural and Functional Lesions of Diabetic Retinopathy//Diabetes. – 2018. – Vol. 67 (2). – P. 291–298.
20. Zomorodi R, Loheswaran G, Pushparaj A, et al. Pulsed Near Infrared Transcranial and Intranasal Photobiomodulation Significantly Modulates Neural Oscillations: a pilot exploratory study//Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – P. 6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42693-x>.
21. Albarracin R, Eells J, Valter K. Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration//Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2011. – Vol. 52. – P. 3582–3592.
22. Ivandic BT, Ivandic T. Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration//Photomed Laser Surg. – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 241–245.
23. Merry GF, Munk MR, Dotson RS, et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration//Acta Ophthalmol. – 2017. – Vol. 95 (4). – P. 270–277.
24. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation//Photochem Photobiol. – 2018. – Vol. 94 (2). – P. 199–212.
25. Tang J, Du Y, Lee CA, et al. Low-intensity far-red light inhibits early lesions that contribute to diabetic retinopathy: in vivo

- and in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, Vol. 54, pp. 3681–3690.
26. Li WT, Leu YC, Wu JL. Red-light light-emitting diode irradiation increases the proliferation and osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Photomed Laser Surg*, 2010, Vol. 28 (1), pp.157–165.
 27. Li G, Veenstra AA, Talahalli RR, et al. Marrow-derived cells regulate the development of early diabetic retinopathy and tactile allodynia in mice. *Diabetes*, 2012, Vol. 61, pp. 3294–3303.
 28. de Oliveira HA, Antonio EL, Arsa G, Santana ET, et al. Photobiomodulation Leads to Reduced Oxidative Stress in Rats Submitted to High-Intensity Resistive Exercise. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, pp. 5763256.
 29. Roy S, Kern TS, Song B, Stuebe C. Mechanistic Insights into Pathological Changes in the Diabetic Retina: Implications for Targeting Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol*, 2017, Vol. 187 (1), pp. 9–19.
 30. Madsen-Bouterse S. A., Zhong Q., Mohammad G., et al. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase. *Free Radic Res*, 2010, Vol. 44, pp.313–321.
 31. Jousseaume A. M., Murata T., Tsujikawa A., et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*, 2001, Vol. 158, pp. 147–152.
 32. Heo JC, Park JA, Kim DK, Lee JH. Photobiomodulation (660 nm) therapy reduces oxidative stress and induces BDNF expression in the hippocampus. *Sci Rep*, 2019, Vol. 9 (1), pp. 10114.
 33. de Oliveira HA, Antonio EL, Arsa G, et al. Photobiomodulation Leads to Reduced Oxidative Stress in Rats Submitted to High-Intensity Resistive Exercise. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, pp. 5763256.
 34. Saliba A, Du Y, Liu H, et al. Photobiomodulation Mitigates Diabetes-Induced Retinopathy by Direct and Indirect Mechanisms: Evidence from Intervention Studies in Pigmented Mice. *PLOS One*, 2015, Vol. 10 (10), pp. 0139003.
 35. Schindl A, Heinze G, Schindl M, et al. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc Res*, 2002, Vol. 64 (2), pp. 240–246.
 36. Lim J, Ali ZM, Sanders RA, et al. Effects of low-level light therapy on hepatic antioxidant defense in acute and chronic diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 2009, Vol. 23 (1), pp. 1–8.
 37. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, et al. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res*, 2015, Vol. 7, pp. 582060. doi: 10.1155/2015/582060
 38. You QS, Guo Y, Wang J, et al. Detection of clinically unsuspected retinal neovascularization with wide-field OCT angiography. *Retina*, 2019.
 - and in vitro//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54. – P. 3681–3690.
 26. Li WT, Leu YC, Wu JL. Red-light light-emitting diode irradiation increases the proliferation and osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells//*Photomed Laser Surg*. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 157–165.
 27. Li G, Veenstra AA, Talahalli RR, et al. Marrow-derived cells regulate the development of early diabetic retinopathy and tactile allodynia in mice//*Diabetes*. – 2012. – Vol. 61. – P. 3294–3303.
 28. de Oliveira HA, Antonio EL, Arsa G, Santana ET, et al. Photobiomodulation Leads to Reduced Oxidative Stress in Rats Submitted to High-Intensity Resistive Exercise//*Oxid Med Cell Longev*. – 2018. – P. 5763256.
 29. Roy S, Kern TS, Song B, Stuebe C. Mechanistic Insights into Pathological Changes in the Diabetic Retina: Implications for Targeting Diabetic Retinopathy//*Am J Pathol*. – 2017. – Vol.187 (1). – P. 9–19.
 30. Madsen-Bouterse S. A., Zhong Q., Mohammad G., et al. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase//*Free Radic Res*. – 2010. – Vol. 44. – P. 313–321.
 31. Jousseaume A. M., Murata T., Tsujikawa A., et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina//*Am J Pathol*. – 2001. – Vol. 158. – P.147–152.
 32. Heo JC, Park JA, Kim DK, Lee JH. Photobiomodulation (660 nm) therapy reduces oxidative stress and induces BDNF expression in the hippocampus//*Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 10114.
 33. de Oliveira HA, Antonio EL, Arsa G, et al. Photobiomodulation Leads to Reduced Oxidative Stress in Rats Submitted to High-Intensity Resistive Exercise//*Oxid Med Cell Longev*. – 2018. – P. 5763256.
 34. Saliba A, Du Y, Liu H, et al. Photobiomodulation Mitigates Diabetes-Induced Retinopathy by Direct and Indirect Mechanisms: Evidence from Intervention Studies in Pigmented Mice//*PLOS One*. – 2015. – Vol. 10 (10). – P. 0139003.
 35. Schindl A, Heinze G, Schindl M, et al. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy//*Microvasc Res*. – 2002. – Vol. 64 (2). – P. 240–246.
 36. Lim J, Ali ZM, Sanders RA, et al. Effects of low-level light therapy on hepatic antioxidant defense in acute and chronic diabetic rats//*J Biochem Mol Toxicol*. – 2009. – Vol. 23 (1). – P.1–8.
 37. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, et al. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease//*J Diabetes Res*. – 2015. – vol. 7. – P. 582060. doi: 10.1155/2015/582060
 38. You QS, Guo Y, Wang J, Wei X, et al. Detection of clinically unsuspected retinal neovascularization with wide-field OCT angiography//*Retina*. – 2019.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЦИТОРЕДУКТИВНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МУЦИНОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ АППЕНДИКСА

Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.А. Троицкий, Р.И. Мошуров, С.А. Быкасов, А.Н. Урлова, Е.В. Филоненко

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлен опыт хирургического лечения 57 больных псевдомиксомой брюшины аппендикулярного генеза. У 32 (56,1%) пациентов операция дополнена интраоперационной фотодинамической терапией (ИОФДТ), у других 25 (43,9%) больных проведена гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ). Представлен анализ по величине индекса перитонеального канцероматоза, полноте циторедукции, объему выполненных операций, послеоперационным осложнениям и госпитальной летальности, отдаленным результатам лечения в двух группах. Показано, что при достоверно худших результатах по показателям полноты циторедукции, полученных в группе ИОФДТ по сравнению с группой ГИВХ, 5-летняя выживаемость в группе с ГИВХ составила 86,6%, с ИОФДТ – 65,2%. При этом в группе ИОФДТ был достоверно ниже показатель послеоперационных осложнений (11,1%) и отсутствовала летальность, в группе ГИВХ эти показатели составили 23,8% и 12,0%, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод ИОФДТ является эффективным и перспективным для использования при хирургическом лечении псевдомиксомы брюшины.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, фотодинамическая терапия, гипертермическая химиотерапия, индекс перитонеального канцероматоза, циторедуктивная операция.

Для цитирования: Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Троицкий А.А., Мошуров Р.И., Быкасов С.А., Урлова А.Н., Филоненко Е.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 23–30. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-4-23–30.

Контакты: Гришин Н.А., grishinlap@mail.ru

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY AND HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN CYTOREDUCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED MUCINOUS CARCINOMA OF APPENDIX

Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the experience of surgical treatment of 57 patients with peritoneal pseudomyxoma of appendicular genesis. In 32 (56.1%) patients, the operation was supplemented with intraoperative photodynamic therapy (IOPDT). In the other 25 (43.9%) patients, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was performed. The analysis according to the value of the peritoneal carcinomatosis index, completeness of cytoreduction, the volume of operations performed, postoperative complications and hospital mortality, as well as long-term treat-

ment results in two groups is presented. It was shown that with significantly worse results in terms of cytoreduction completeness obtained in the IOPDT group compared to the HIPEC group, the 5-year survival rate in the HIPEC group was 86.6%, with IOPDT - 65.2%. At the same time, in the IOPDT group, the rate of postoperative complications was significantly lower (11.1%), and there was no mortality; in the HIPEC group, these indicators were 23.8% and 12.0%, respectively. The results obtained indicate that the IOPDT method is an effective and promising direction in the surgical treatment of peritoneal pseudomyxoma.

Keywords: peritoneal pseudomyxoma, photodynamic therapy, hyperthermic chemotherapy, peritoneal carcinomatosis index, cytoreductive surgery.

For citations: Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V. Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 23–30 (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-4-23-30.

Contacts: Grishin N.A., grishinlap@mail.ru

Введение

Опухоли червеобразного отростка составляют менее 1% от всех злокачественных новообразований. Наиболее частыми морфологическими формами опухолей данной локализации являются муцинозные карциномы (около 50%), аденокарциномы кишечного типа (10%), перстневидно-клеточный рак и нейроэндокринные опухоли [1]. Прогрессирование муцинозных неоплазий низкой степени злокачественности приводит к развитию псевдомиксомы брюшины, которая в настоящее время рассматривается как клинический синдром, а не патоморфологическое определение. При псевдомиксеме в брюшной полости происходит накопление муцинозных масс различной плотности (soft, semi-hard, hard) с различным соотношением опухолевых клеток и степенью инвазии в париетальный и висцеральный листки брюшины [2]. Согласно 8-й редакции международной классификации по системе TNM при стадировании муцинозных опухолей аппендикса оценивается первичная опухоль: T4a-T4b; отдаленное метастазирование: M1a – по брюшине только муцин без опухолевых клеток и M1b – перитонеальный муцинозный карциноматоз [3]. Поражение региональных лимфоузлов при этом заболевании практически не встречается. Выполнение циторедуктивных операций у больных с муцинозными опухолями низкой степени злокачественности позволяет добиться в зависимости от распространенности процесса показателей 5-летней выживаемости на уровне 50–85%. Тот же показатель при немучинозных аденокарциномах червеобразного отростка не превышает 10% [4]. В последние годы для повышения эффективности циторедуктивных операций ряд авторов предлагают применять фотодинамическую терапию, которая характеризуется многовариантностью противоопухолевого ответа [5–8].

Приводим наш опыт хирургического лечения больных псевдомиксомой брюшины с использованием интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ).

Материалы и методы

Хирургическое лечение произведено 57 больным псевдомиксомой брюшины аппендикулярного генеза. Критериями включения в исследование были: верифицированная муцинозная неоплазия аппендикса после аппендэктомии или морфологическая картина псевдомиксомы, полученная при биопсии, а также отсутствие другой опухолевой патологии брюшной полости и малого таза. В гендерном отношении преобладали женщины – 40 человек. Возраст пациентов находится в пределах от 25 до 79 лет, средний возраст составил $52,5 \pm 11,7$ лет, большинство пациентов являлись представителями трудоспособной и социально активной группы населения. У 32 (56,1%) пациентов циторедуктивная операция дополнена проведением ИОФДТ, у 25 (43,9%) – ГИВХ. Достоверных различий по полу и возрасту в исследуемых группах не получено. Почти треть (29,2%) пациентов ранее перенесли абдоминальные операции, в том числе по поводу псевдомиксомы. Распространенность процесса оценивали по величине индекса перитонеального карциноматоза (PCI). Использовали разработанные в МНИОИ им. П.А. Герцена методики определения КТ-PCI и УЗИ-PCI, на основе которых оценивали не только поражение каждого из 13 секторов брюшной полости, но и балльное значение PCI, максимально равное 39. При низких показателях $PCI \leq 5$ выполняли диагностическую флуоресцентную лапароскопию. Диагностической задачей являлось не только определение величины PCI, но и планирование операции с учетом степени поражения висцерального листка брюшины, вовлечения в процесс элементов гепатодуоденальной связки и сальниковой сумки, а также предполагаемую полноту циторедукции.

Особенности хирургического этапа

Оперативное вмешательство начинали с рассежения кожи, подкожной клетчатки и апоневроза по белой линии, по возможности без вскрытия брюшной полости. Острым путем, с использованием электроножа, брюшину отделяли от поперечной фасции и заднего листка апоневроза прямых мышц максималь-

но латерально и дорсально, вплоть до поясничных мышц. Дефекты брюшинного листка ушивали во избежание истечения жидкости или муцинозных масс. Если изменения париетальной брюшины были не выражены, то ее мобилизацию производили вместе с соединительнотканными структурами передней брюшной стенки, оставляя по краям разреза апоневротическую ленту шириной около 1 см для последующего ушивания. Верхней границей мобилизации париетальной брюшины являлась диафрагма, нижней – мочевого пузыря и Дугласово пространство. Затем выполняли лапаротомию. После удаления муцина различных фракций и аспирации асцитической жидкости производили субтотальную резекцию или экстирпацию измененного большого сальника. Затем мобилизовали ободочную кишку и ректосигмоидный отдел толстой кишки также, как при субтотальной колэктомии. При псевдомиксоне в зависимости от степени изменений червеобразного отростка и купола слепой кишки, а также распространенности процесса выполняли или правостороннюю гемиколэктомию, или аппендэктомию. Париетальную брюшину удаляли острым путем тремя блоками: брюшина правого латерального канала и правой половины диафрагмы, левого латерального канала с оставшейся частью брюшины диафрагмы и тазовую с висцеральным листком, начиная с корня брыжейки. Удаляли все опухолевые импланты из сальниковой сумки, Дугласова пространства, с капсулы печени, при необходимости резецировали или удаляли органы брюшной полости и малого таза.

Основой циторедуктивной операции при канцероматозе является максимально возможное удаление париетального листка брюшины – субтотальная париетальная перитонэктомия, поражение висцерального листка является главным препятствием к выполнению оптимальной циторедукции. Наиболее часто удаляемыми органами являются матка с придатками, селезенка, правая половина ободочной кишки и аппендикс. Учитывая характер распространения опухолевых клеток, более чем в половине случаев приходится резецировать правый купол диафрагмы и мочевого пузыря. Основным принципиальным моментом при сохраненном аппендиксе является выбор объема вмешательства по поводу его опухоли: правосторонняя гемиколэктомию или аппендэктомию. Учитывать нужно величину PCI и распространенность опухоли на слепую кишку.

Методика интраоперационной фотодинамической терапии

ИОФДТ выполняли по методике, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена. В качестве фотосенсибилизаторов использовали два препарата: фотогем и фотосенс. Первый вводили внутривенно за 48 ч до операции в дозе 2,5 мг/кг массы тела, второй – за 2–8

ч до начала сеанса облучения в дозе 0,2 мг/кг массы тела. Больные соблюдали строгий световой режим в течение 4 или 8 нед при использовании фотогема или фотосенса соответственно. Во время сеанса ИОФДТ облучению подвергались стенки брюшной полости, не удаленные участки париетальной брюшины, пораженные, но не подвергшиеся резекции органы: желудок, мочевого пузыря, селезенка, а также края лапаротомной раны. Для выполнения манипуляции использовали лазерную установку ЛФТ-630/675-01-Биоспек (ООО «Биоспек», Россия) с длиной волны 630 нм (для фотогема) и 672 нм (для фотосенса), специальный трансдьюсер с наружным диаметром 10 мм, через который проводили цилиндрический диффузор диаметром 1,5 мм. На расстоянии 2,5 см от дистального конца трансдьюсера на $1/2$ окружности вырезано специальное «окно». Использование данной конструкции позволяло обеспечивать нужное направление светового потока. Ободочную кишку и петли тонкой кишки защищали специальной светонепроницаемой пленкой. Последовательно, с перекрытием световых полей проводили обработку всех свободных участков брюшной полости, в среднем около 20 позиций по 2,5 мин на каждую. Плотность мощности световой энергии составляла от 6 до 10 Дж/см². «Слепая» часть трансдьюсера была постоянно обращена к петлям тонкой кишки во избежание их специфического поражения. Однако с учетом времени резекционного этапа висцеральная брюшина также получала терапевтическую дозу лазерного облучения.

Методика гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии

ГИБХ проводили после завершения хирургического этапа по методике Coliseum (открытый контур). Крайя раны вывешивали лигатурами на кольцевом ранорасширителе, а в последнее время на многофункциональном ранорасширителе TOMPSON. Использовали аппарат SunCHIP (GamidaTech, Франция). В качестве цитостатика применяли цисплатин в дозе 100 мг/м² на 400 мл физиологического раствора. Рабочая температура на входе составляла 43–44°C, на выходе – 42–43°C. Процедура с использованием непосредственно химиопрепарата длилась 60 мин. Во время процедуры тщательно контролировали температурный режим в различных отделах брюшной полости и проходимость дренажных трубок. Учитывая циторедуктивный характер операции, в брюшной полости, несмотря на ее предварительную санацию, остается большое количество мелких фрагментов жировой клетчатки, которая нарушает дренажную функцию системы и тем самым вызывает локальную гипертермию в отдельных участках брюшной полости. Температуру тела контролировали используя пищеводный и кожный датчики, не допуская ее подъема выше 39,5°C.

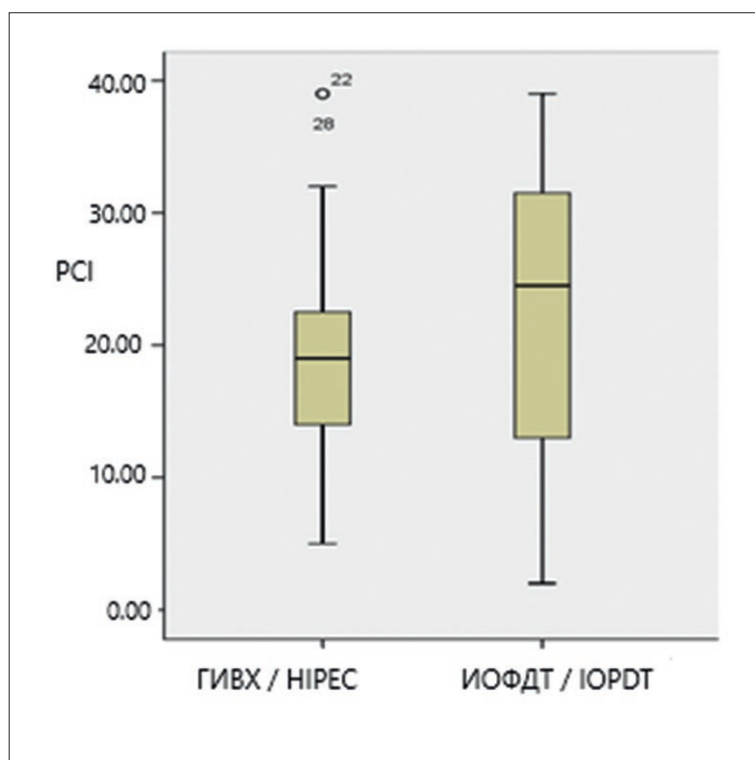


Рис. 1. Распределение больных по PCI

Fig. 1. Distribution of patients by peritoneal carcinomatosis index

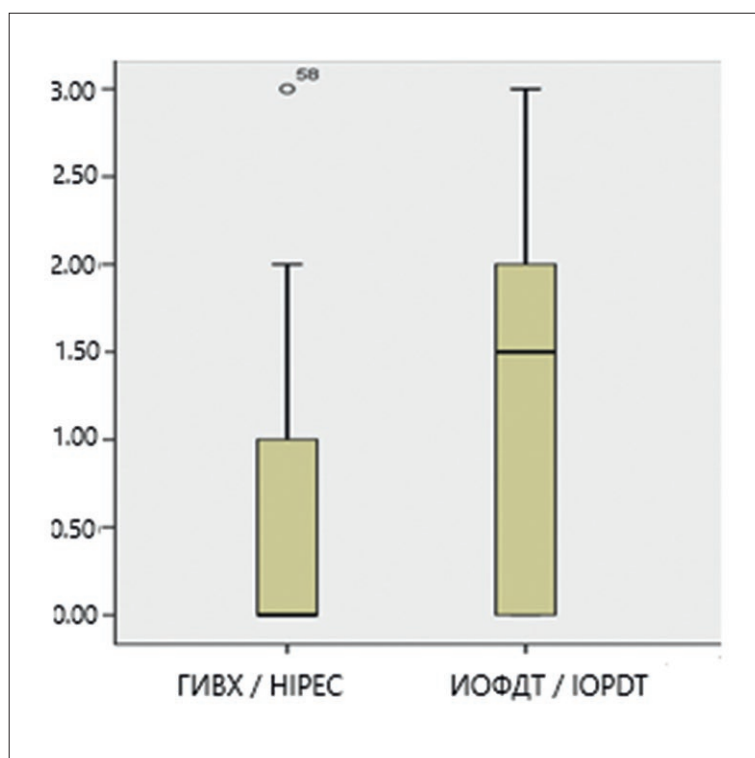


Рис. 2. Распределение больных по полноте выполненных циторедуктивных операций

Fig. 2. Distribution of patients according to the completeness of performed cytoreductive operations

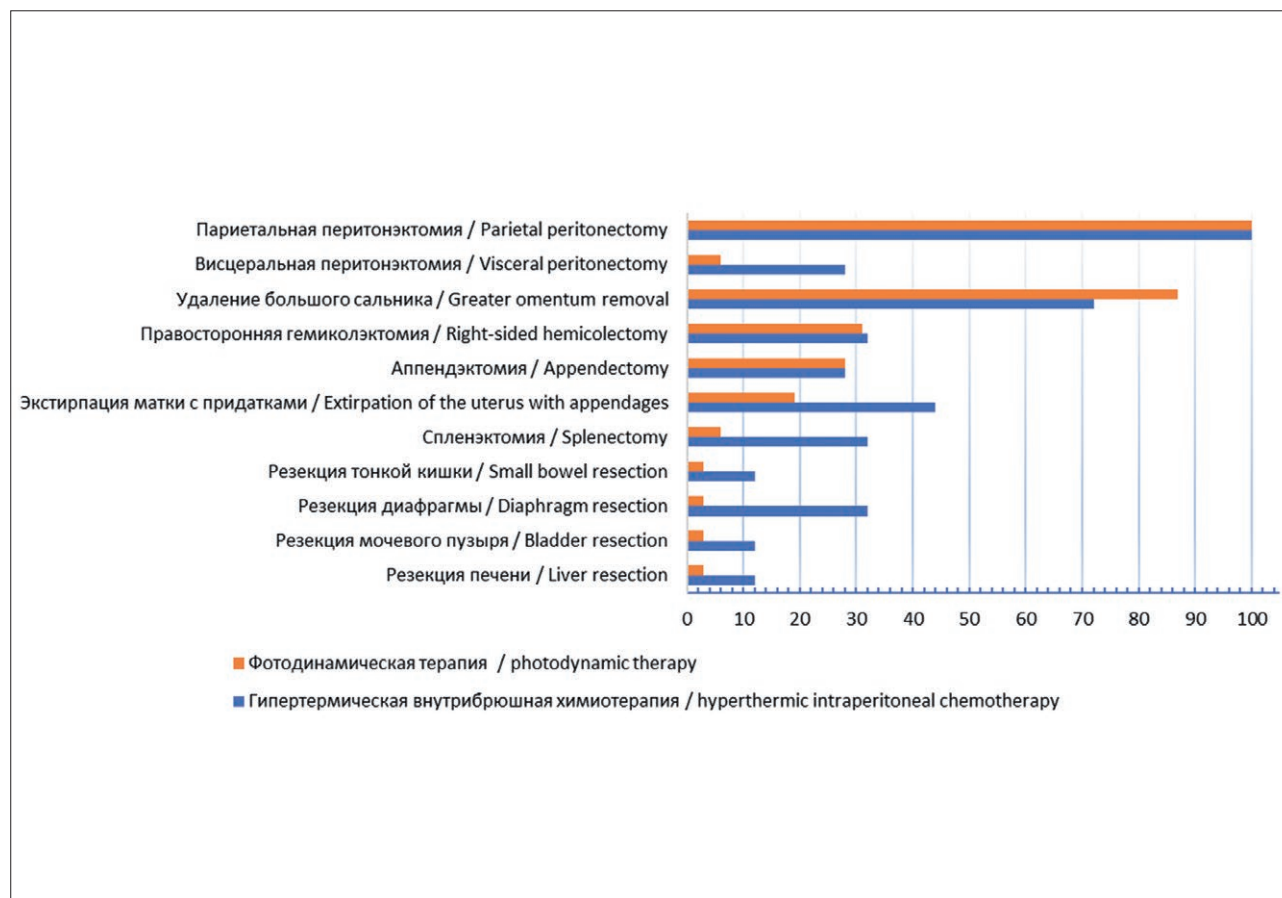


Рис. 3. Распределение больных по объему операции
Fig. 3. Distribution of patients by volume of surgery

Результаты

Непосредственные результаты

Среднее значение PCI в общей группе пациентов составило $20,75 \pm 10,6$ балла. В группе с проведенной ИОФДТ оно было выше и составило $22 \pm 10,5$ балла, с ГИВХ – $19,0 \pm 8,9$ балла. При сравнительной оценке методом Манна-Уитни достоверной разницы в распространенности процесса не выявлено ($p=0,171$) (рис. 1).

Качество операции оценивали по индексу полноты циторедукции CC (Complete Cytoreduction Score). Оптимальная циторедукция (CC0-1) достигнута у 40 пациентов (70,2%), у оставшихся 17 больных (29,8%) остаточная опухоль составила от 2,5 мм до 2,5 см и более. При анализе качества операции у пациентов с ИОФДТ установлено, что число больных с оптимальной и с неоптимальной (CC2-3) циторедукцией примерно равно: 18 (51,4%) и 17 (48,6%), соответственно. Совершенно другое соотношение получено в группе с ГИВХ. Оптимальной циторедукции удалось добиться у 21 (91,3%) больного, из них у 18 (85,7%) остаточная опухоль не визуализировалась (CC0), у остальных ее размеры не превышали 2,5 мм (CC1). Неоптимальная циторедукция (CC2) была отмечена

лишь у 4 пациентов (8,7%). При сравнительной оценке достоверно большее число оптимальной циторедукции ($p=0,002$) получено в группе с интраоперационной ГИВХ (рис. 2).

Проведен сравнительный анализ выполненных объемов операции в исследуемых группах. Всем больным была выполнена субтотальная парietальная перитонэктомия. Парциальное удаление висцерального листка почти в 5 раз чаще произведено у больных с ГИВХ: 28% против 6,3% в группе с ИОФДТ. Если количество резекций или экстирпаций большого и малого сальника (72% и 87,5%), гемиколэктомий (32% и 31,2%), аппендэктомий (28% и 28,1%) в сравниваемых группах сопоставимо, то налицо явная тенденция к расширению объема хирургического вмешательства в группе ГИВХ за счет экстирпации матки с придатками (44% против 18,7%), спленэктомии (32% против 6,3%), резекции диафрагмы (32% против 3,1%), резекции мочевого пузыря, печени, тонкой кишки (12% против 3,1%) (рис. 3).

Осложнения в процессе лечения выявлены у 9 (15,7%) пациентов, из них у 3 в группе ИОФДТ и у 6 в группе ГИВХ. Госпитальная летальность составила 5,2%, все умершие были из группы ГИВХ. Характе-

ристика послеоперационных осложнений отражает оправданность выбора циторедуктивной операции, как метода лечения, ее объема и комбинации интраоперационного противоопухолевого метода. В общей группе с оптимальной циторедукцией осложнения наблюдались у 14,6%, а с циторедукцией полнотой CC2–3 – у 20,8%. Вместе с тем, у больных, которым выполняли ИОФДТ и достигли оптимальной циторедукции, частота осложнений составила 11,1%, в группе с ГИВХ осложнения наблюдались чаще более чем в 2 раза (23,8%).

Анализ тяжести осложнений в общей группе пациентов показал, что 2 степень по Clavien-Dindo наблюдалась в 4 случаях (ИОФДТ=2, ГИВХ=2), 3а – в 2 (ИОФДТ=1, ГИВХ=1), 4а – в 4 (все ГИВХ), 4в – в 4 (все ГИВХ) и летальный исход (5 степень) имел место у 3 больных (все ГИВХ). Данные приведены с учетом сочетания этих осложнений у 9 пациентов. Наиболее частым осложнением был гастростаз, который зарегистрирован у 6 больных и, очевидно, связанный с удалением полностью замещенного опухолью сальника. В 2 наблюдениях выявлены нагноение послеоперационной раны и перфорация тонкой кишки. При сравнительном анализе частота осложнений в группе ГИВХ составила 24%, ИОФДТ – 9,4%. Все 3 летальных случая произошли в группе ГИВХ, летальность в ней составила 12%. Основной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность, при этом пусковые механизмы были разными: несостоятельность илеотрансверзоанастомоза, панкреонекроз и множественные пролонгированные перфорации тонкой кишки. Больным были выполнены неоднократные релапаротомии, однако спасти их не удалось. Обращает на себя внимание, что PCI у них находился в пределах 20–24 баллов, но пришлось добиваться оптимальной циторедукции (CC1 – 2 случая, CC0 – 1 случай) для выполнения ГИВХ. В группе с ИОФДТ летальных исходов не было.

Отдаленные результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных в группе ГИВХ составила 86,6%. В группе пациентов, у которых в качестве дополнительного интраоперационного метода использовали фотодинамическую терапию, медиана выживаемости составила 66 мес, 5-летняя выживаемость – 65,2%.

Обсуждение

Золотым стандартом лечения больных псевдомиксомой брюшины считается циторедуктивная операция с ГИВХ. Показатели 5-летней выживаемости укладываются в интервал от 62 до 92,5%, при частоте осложнений 25–54,8% и летальности 2–9% [9–11]. Однако это результаты тщательно отобранной группы пациентов. В нашей реальности, когда центров, занимающихся хирургическим лечением канцеро-

матоза в России единицы, а больных, несмотря на крайне низкую заболеваемость, все же достаточное количество, нельзя ограничиться рассмотрением тактики лечения такой малочисленной группы. Другим важным моментом являются противопоказания к применению гипертермической химиотерапии. К общим ограничениям относится возраст старше 70 лет, скомпрометированная функция мочевыделительной системы, дыхательная недостаточность; к местным – необходимость выполнения оптимальной циторедукции. Глубина пенетрации цитостатика даже при 42–43°C ограничена 3 мм. Оставление остаточной опухоли большего размера, особенно в случае CC3, делает эту процедуру при всей ее агрессивности бессмысленной. Утвержденных стандартов лечения больных псевдомиксомой брюшины нет, поэтому для каждого больного выбирается персонализированный план лечения. Операция должна быть тщательно спланирована. По данным КТ-PCI и УЗИ-PCI оценивается распространенность процесса, вовлечение серозы тонкой и толстой кишки и их брыжеек, гепатодуоденальной связки, сальниковой сумки. На основании накопленного опыта считаем, что при PCI выше 20 баллов планирование циторедукции с ГИВХ нецелесообразно, так как попытка добиться оптимальной полноты циторедукции не только сомнительна, но и чревата развитием фатальных осложнений. Использование в качестве противоопухолевого агента ИОФДТ ограничивается необходимостью экспозиции фотосенсибилизатора в течение от 4 до 48 ч и сложностью воздействия на висцеральную брюшину. Однако появились работы, в которых доказано, что во время хирургического этапа лечения, то есть не менее 4 ч, поглощенная доза от операционных ламп соответствует таковой при лазерном облучении, и при этом происходит обработка обоих листков брюшины [12]. К тому же анализ послеоперационных осложнений подтвердил безопасность этой методики и практически отсутствие к ней противопоказаний. А полученные отдаленные результаты, с учетом исходных значений PCI и достоверно худших показателей циторедукции в группе ИОФДТ, делает метод ИОФДТ в данной клинической ситуации более предпочтительным к применению благодаря достоверно более низкой частоте развития послеоперационных осложнений и отсутствию летальности.

Заключение

В основе идеологии лечения больных псевдомиксомой брюшины лежит максимально возможное удаление опухолевой ткани из брюшной полости. Учитывая отсутствие при этом заболевании гематогенного и лимфогенного метастазирования, именно местный контроль определяет прогноз и качество жизни пациента. Ограниченные возможности системной химио-

терапии при муцинозной неоплазии подталкивают к хирургической агрессии и радикализму, однако эффективность лечения зависит от тщательной селек-

ции, «золотой серединой» которой является разумное соотношение между возможной полнотой циторедукции и качеством жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lord A.C., Shihab O., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours//*Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 396–9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
2. Sparks D.S., Morris B., Xu W., Fulton J., Atkinson V., Meade B., Lutton N. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix//*Int Surg.* – 2015. – Vol. 100 (1). – P. 21–8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00089.1
3. Arnason T., Kamionek M., Yang M., Yantiss R.K., Misdradi J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms//*Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – Vol. 139 (4). – P. 518–521.
4. Overman M.J., Fournier K., Hu C.Y., Eng C., Taggart M., Royal R., Mansfield P., Chang G.J. Improving the AJCC/TNM staging for adenocarcinomas the appendix: the prognostic impact of histological grade//*Annals of surgery.* – 2013. – Vol. 257 (6). – P. 1072–1078.
5. Grishin N.A., Suleimanov E.A., Lozhkin M.N., Chissov V.I., Urlova A.N., Shul'gin M.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V. Cytoreductive surgical treatment with intraoperative photodynamic therapy in patients with mucinous peritoneal carcinomatosis//*Biomedical Photonics.* – 2017. – Vol. 6 (3). – P. 49–52.
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Zharkova, N.N., Kozlov, D.N., Smirnov V.V., Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 375–380.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//*Russian Journal of General Chemistry.* – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216.
8. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulina A.V., Zhitkova, M.B., Zharkova, N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PD//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366.
9. Robella M., Vaira M., Cinquegrana A., Borsano A., De Simone M. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: risk factors for morbidity and postoperative outcome//*Minerva Chir.* – 2019. – Vol. 74 (3). – P. 195–202. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07649-6
10. Oemrawsingh A., de Boer N.L., Brandt-Kerkhof A.R.M., Verhoef C., Burger J.W.A., Madsen E.V.E. Short-term complications in elderly patients undergoing CRS and HIPEC: A single center's initial experience//*Eur J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 45 (3). – P. 383–388. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.545
11. Rizvi S.A., Syed W., Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei//*World J Gastrointest Surg.* – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 49–56. doi: 10.4240/wjgs.v10.i5.49
12. Сулейманов Э.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия больных с первичными и метастатическими опухолями брюшины. Авто-

REFERENCES

1. Lord A.C., Shihab O., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2015, vol. 41 (3), pp. 396–9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
2. Sparks D.S., Morris B., Xu W., Fulton J., Atkinson V., Meade B., Lutton N. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix. *Int Surg*, 2015, vol. 100 (1), pp. 21–8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00089.1
3. Arnason T., Kamionek M., Yang M., Yantiss R.K., Misdradi J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, vol. 139 (4), pp. 518–521.
4. Overman M.J., Fournier K., Hu C.Y., Eng C., Taggart M., Royal R., Mansfield P., Chang G.J. Improving the AJCC/TNM staging for adenocarcinomas the appendix: the prognostic impact of histological grade. *Annals of surgery*, 2013, vol. 257 (6), pp. 1072–1078.
5. Grishin N.A., Suleimanov E.A., Lozhkin M.N., Chissov V.I., Urlova A.N., Shul'gin M.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V. Cytoreductive surgical treatment with intraoperative photodynamic therapy in patients with mucinous peritoneal carcinomatosis. *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6 (3), pp. 49–52.
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Zharkova, N.N., Kozlov, D.N., Smirnov V.V., Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 375–380.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85 (1), pp. 211–216.
8. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulina A.V., Zhitkova, M.B., Zharkova, N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PD. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366.
9. Robella M., Vaira M., Cinquegrana A., Borsano A., De Simone M. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: risk factors for morbidity and postoperative outcome. *Minerva Chir*, 2019, vol. 74 (3), pp. 195–202. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07649-6
10. Oemrawsingh A., de Boer N.L., Brandt-Kerkhof A.R.M., Verhoef C., Burger J.W.A., Madsen E.V.E. Short-term complications in elderly patients undergoing CRS and HIPEC: A single center's initial experience. *Eur J Surg Oncol*, 2019, vol. 45 (3), pp. 383–388. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.545
11. Rizvi S.A., Syed W., Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Surg*, 2018, vol. 10 (5), pp. 49–56. doi: 10.4240/wjgs.v10.i5.49
12. Suleimanov E.A. *Intraoperatsionnaya fluorestsennaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya bol'nykh s pervichnymi i metastaticheskimi opukholyami bryushiny*. Avtoreferat dissertatsii na

реферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед.наук. – Москва, 2017. – 48 с.

soiskanie uchenoj stepeni doktora med.nauk. [Intraoperative fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of patients with primary and metastatic tumors of the peritoneum. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2017. 48 p.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Е.В. Филоненко¹, О.И. Трушина¹, Е.Г. Новикова¹, Н.В. Зароченцева², О.В. Ровинская², В.И. Иванова-Радкевич³, А.Д. Каприн^{1,3}

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Россия

³Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В обзоре литературы представлен анализ эффективности лечения интраэпителиальной неоплазии I-II-III степени шейки матки (CIN), вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) с использованием фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ – метод, основанный на воздействии светом после предварительного введения в организм фотосенсибилизатора с образованием синглетного кислорода, оказывающего цитотоксический эффект. Представлены результаты исследований по использованию ФДТ с различными фотосенсибилизаторами в комплексе лечебных мероприятий у больных с CIN, VIN, VaIN. Приведенные данные об эффективности и безопасности ФДТ, простота применения позволяют данную медицинскую технологию отнести к числу наиболее перспективных направлений в лечении различной степени выраженности интраэпителиальных изменений шейки матки, вульвы и влагалища. Представленная информация позволит акцентировать внимание на ФДТ и информировать врачей и научных сотрудников о широких перспективах применения данного метода в клинической практике.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, влагалищная интраэпителиальная неоплазия, вульварная интраэпителиальная неоплазия.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 31–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-4–31–39.

Контакты: Ровинская О.В, osya_92@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE CERVIX, VULVA AND VAGINA

Filonenko E.V.¹, Trushina O.I.¹, Novikova E.G.¹, Zarochentseva N.V.², Rovinskaya O.V.²,
Ivanova-Radkevich V.I.³, Kaprin A.D.^{1,3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

In the present review the authors analyzed the effectiveness of treatment of intraepithelial neoplasia I-II-III of the cervix (CIN), vulva (VIN) and vagina (VaIN) using photodynamic therapy (PDT). PDT is a method based on exposure to light after preliminary introduction of a photosensitizer into the body with the formation of singlet oxygen, which has a cytotoxic effect. The results of research on the use of PDT with various photosensitizers in the complex of therapeutic measures in patients with CIN, VIN, VaIN are presented. These data on the effectiveness and safety of PDT, ease of use allow this medical technology to be attributed to one of the most promising areas in the treatment of pathological intraepithelial changes of the cervix, vulva and vagina. The presented information allows focusing the attention on the PDT method and informing doctors and researchers about the broad prospects for applying this treatment method in clinical practice.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia.

Для цитирования: Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 31–39. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–4–31–39.

Contacts: O.V. Rovinskaya, osya_92@mail.ru

В настоящее время при решении трудной, но реальной задачи по снижению заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, возрастают требования к выбору современных адекватных методов лечения пациентов. Успехи в этом направлении, связанные с разработкой альтернативных традиционным методов лечения, среди которых следует выделить фотодинамическую терапию (ФДТ), стали возможны на основании достижений фотохимии, фотобиологии и квантовой физики.

Механизм ФДТ основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС) накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотохимических процессов образование синглетного кислорода, что приводит к деструктивным эффектам, заключающимся в разрушении жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели. Повреждающий механизм фотодинамического воздействия на опухолевые ткани определяется главным образом средней внутриклеточной концентрацией ФС, его локализацией в клетке и фотохимической активностью: квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов [1, 2, 3, 4].

Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки важную роль в механизме деструкции играют нарушение кровообращения в опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов [5], гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками, а также цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли и активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [6, 7].

Повышенный интерес к ФДТ вызван широкими возможностями применения светового излучения в онкологии и преимуществами перед другими методами лечения: малая инвазивность; селективность деструкции злокачественных опухолей и патологических участков; минимальность повреждения здоровой ткани; возможность многократного применения за счет отсутствия резистентности к повторным циклам; отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций [8].

В онкогинекологии метод может использоваться как при радикальном, так и паллиативном лечении, что определяет его применение у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями гениталий [9].

Возрастающее внимание гинекологов и онкогинекологов к ФДТ связано с необходимостью расширения вариантов органосохранного лечения, что крайне актуально ввиду неуклонного роста на протяжении последних двух десятилетий заболеваемости раком шейки матки, вульвы и влагалища молодых женщин [10]. Этот метод отвечает основным характеристикам органосберегающего лечения: эффективность при данной патологии, частота рецидивов после лечения, переносимость (минимум побочных эффектов) и простота выполнения процедур [11]. Однако, с появлением вирусной концепции рака шейки матки (РШМ), установлением частоты выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN), прямо пропорциональной степени тяжести этих изменений (CIN I – 25%, CIN II – 80%, CIN III – 88–100%) [12], идентификацией вирусного генома в интраэпителиальных неоплазиях влагалища (VaIN) и вульвы (VIN), соответственно в 80 и 20% [13], на первое место выходит этиопатогенетическая терапия, направленная не только на сам патологический процесс, но и на ВПЧ.

В мире до настоящего времени нет четких рекомендаций в отношении терапии ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной патологии шейки матки, вульвы и влагалища различной степени выраженности. Пересмотр традиционных лечебных подходов с учетом необходимости воздействия на папилломавирусную инфекцию (ПВИ) стал возможен благодаря накопленным знаниям и современным разработкам в области медицинских технологий.

Особенности жизненного цикла ВПЧ являются одним из определяющих факторов эффективности противовирусного лечения. При эпизодической форме ВПЧ успешно применяют физические методы лечения, направленные на разрушение первичного поражения, или иммунотерапию при условии длительности ПВИ не более одного года, когда отсутствует персистенция вирусов [14]. При интеграции ВПЧ в геном клетки «хозяина» терапия интерферонами бессильна, так как в инфицированных клетках вируса как

такового в традиционном понимании этого слова нет, следовательно, необходимы методы лечения, направленные на разрушение вирусных гетеротопий [15].

ФДТ и CIN

Методы лечения CIN I–II–III и микроинвазивного РШМ (1 A1 ст.), основанные на абляции (диатермо- и радиокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация) и удалении (лазеро-, электро-, радио-, ножевая эксцизия/конизация) первичного поражения в виде монотерапии недостаточно эффективны для элиминации ВПЧ в силу направленного воздействия только на клинические поражения без затрагивания мультифокальных очагов со скрытой латентной или субклинической формой ПВИ, недостаточной глубины деструкции до базального слоя эпителиального пласта с резервуаром папилломавирусов, отсутствия «точечной» деструкции папилломавирусов и облучения переходной зоны и цервикального канала, что в совокупности ведет к персистенции вирусного генома [16, 17, 18, 19]. Экспрессия ДНК ВПЧ в местах цервикальных первичных поражений, зоне некроза, слизистых, прилежащих к краю деструкции или резекции, реактивация вирусного генома в совокупности провоцируют высокий риск развития за достаточно короткий срок (от 12 до 36 мес) рецидивов CIN, прогрессирование опухолевого процесса в преинвазивный или со временем в микроинвазивный рак (от 15 до 50%) и низкую эффективность лечения (45–97%) [19, 20].

Возможности ФДТ в лечении цервикальной онкологической патологии стали исследоваться с 90-х годов прошлого столетия. В онкогинекологии выбор шейки матки в качестве первой модели для клинических исследований объясняется актуальностью поиска, разработкой и внедрением новых подходов к профилактике и лечению РШМ, заболеваемость которым на протяжении последних двух десятилетий в ряде стран не имеет тенденции к снижению, а также доступностью визуальных и неинвазивных методов исследования. В ряде работ проводилось изучение вопросов, связанных с фармакинетикой экзогенных и эндогенных ФС, разработкой научно-обоснованных методологических подходов к ФДТ с отечественными препаратами различных фармгрупп в достижении противоопухолевого и противовирусного эффекта лечения в зависимости от степени выраженности интраэпителиальных цервикальных изменений: режимы лазерного облучения; выбор ФС и способы введения (местный, системный); расчет световой дозы и пути подведения излучения к патологическим тканям [21, 22].

Впервые результаты применения ФДТ в лечении опухолевой патологии шейки матки опубликованы в 1996 г. В исследовании проводились попытки оп-

тимизации режимов ФДТ в лечении неинвазивного РШМ при внутривенном введении фотофрина с целью достижения полной регрессии. Положительный эффект зарегистрирован в 62% клинических наблюдений при световой дозе облучения 100–140 Дж/см². ФДТ шейки матки с опухолевыми изменениями неинвазивного характера охарактеризована как органосберегающий метод лечения [23].

Обнадешивающие результаты ФДТ в лечении CIN I–II–III получены при местном нанесении гексилового эфира аминолевулиновой кислоты (HAL) с использованием световой дозы 100 Дж/см² и длине волны лазерного излучения 633 нм. При изучении вопросов, связанных с фармакинетикой и селективностью порфиринов, установлены оптимальная концентрация препарата (10 ммоль/л) и время экспозиции (5–9 ч). Такой методологический подход позволил достичь полной регрессии в 63%, при этом наилучшие результаты лечения получены при минимальных цервикальных изменениях: 100% при CIN I, 50% при CIN II и 43% при CIN III [24].

ФДТ с фотогемом в дозе 2 мг/кг массы тела при внутривенном введении, световой дозе 100–150 Дж/см², времени экспозиции 24 ч привела к полной регрессии CIN II–III в 93% наблюдений, что свидетельствует о высокой эффективности метода в противоопухолевом лечении. Фотооблучение с фотогемом предложено в качестве сохраняющего фертильность метода, альтернативного деструктивному лечению шейки матки [25].

Перспективность ФДТ в лечении CIN II–III в сравнении с традиционными методами продемонстрирована с фотолоном (0,5% водный раствор) на основании полной регрессии цервикальной патологии у 65% женщин при внутривенном введении препарата, времени экспозиции 2,5 ч, длине волны лазерного излучения 662 нм и плотности мощности излучения 100–300 Вт/см². Авторами установлено, что ошибки в расчете световой дозы, которая является особенно важной в достижении максимальной фотодинамической деструкции, могут привести к отсутствию реакции на лечение либо, напротив, выраженным деструктивным изменениям тканей в зоне проведения ФДТ, что в свою очередь влечет за собой длительное заживление ран, грубое рубцевание и продолжительную реабилитацию больных [26].

В другом исследовании, проведенном в рамках III фазы клинических испытаний отечественного фотосенсибилизатора радахлорина описаны результаты ФДТ больных с предраком и начальным РШМ. В исследование включено 30 пациенток, из них с эктопией шейки матки – 4, с CIN II – 5, с CIN III – 13, с *carcinoma in situ* – 4, с диагнозом РШМ Ia стадии – 4. Во время сеанса ФДТ проводили облучение цервикального канала на всем протяжении и влагалищной порции

шейки матки. В группах с диагнозом эктопия шейки матки, CIN II и carcinoma in situ полная регрессия зарегистрирована во всех наблюдениях. В группе с CIN III полная регрессия получена в 77% наблюдений, частичная – в 23%; в группе с диагнозом РШМ Ia стадии – в 75 и 25%, соответственно. Всем больным с частичной регрессией был проведен повторный курс ФДТ с полным эффектом [27].

Способности ФДТ оказывать наряду с выраженным противоопухолевым эффектом и противовирусное воздействие в качестве самостоятельного метода лечения в последние годы уделяется большое внимание. К одной из первых публикаций по этому вопросу относится исследование, выполненное на большом клиническом материале, у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми и начальными опухолевыми изменениями в шейке матки с использованием фотогема (в/в введение, доза 3,0 мг/кг массы тела, время экспозиции 48 ч, длина волны 630 нм, плотность энергии 150–200 Дж/см², мощность 150–250 мВт/см²) и фотосенса (в/в введение, доза 0,3 мг/кг массы тела, время экспозиции 24 ч, длина волны 675 нм, плотность энергии 100–150 Дж/см², мощность 150–250 мВт/см²) [28]. Отличием разработанной методики ФДТ от других вариантов фотодинамической деструкции шейки матки является применение полипозиционного облучения цервикального канала на всем протяжении и всей площади влагалищной порции шейки матки. Авторы считают, что именно такой подход позволяет селективно разрушить очаги предопухолевой и начальной опухолевой патологии в 90–92,5% и 77,7–80,7%, соответственно, а также достичь противовирусного эффекта, обусловленного деструкцией клинических, латентных и субклинических форм ПВИ, в 94,2% наблюдений. Полученные результаты исследования позволяют отнести ФДТ к «минимальному варианту» органосберегающего лечения и представляют большой интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ.

Возможность ФДТ оказывать противовирусный эффект дало новое направление в решении актуальной проблемы профилактики рецидивов CIN и РШМ, ассоциированных с ВПЧ. Методика лечения, заключающаяся в местном применении в виде аппликации отечественного препарата на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) – индуктора синтеза эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина IX (доза 0,1 мг/см², время экспозиции 6 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 150–250 мВт/см²) позволяет достичь полной эрадикации ПВИ после первичного лечения в органосохранном объеме в 96% случаев. Элиминация ВПЧ обусловлена облучением оставшейся после конизации части цервикального канала и влагалищной порции культи шейки матки с полипозиционным

воздействием световой энергии на зону резекции с захватом сводов влагалища. ФДТ рекомендована с противовирусной целью на втором этапе лечения после ножевой ампутации, лазерной, электро- и радиоволновой конусовидной эксцизии/конизации шейки матки, а также как альтернативный диатермо- и радиокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации метод лечения цервикальной ПВИ [29].

В ряде исследований в последующие годы оценена противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ в лечении CIN I–II–III с использованием фотосенсибилизаторов различных групп.

В работе М.С. Choi с соавт. (2013) при применении в качестве ФС фотогема у больных с ВПЧ⁺ CIN II–III (в/в введение, доза 3,0 мг/кг массы тела, время экспозиции 48 ч, длина волны 630 нм, плотность энергии 150 Дж/см²) полная регрессия установлена в 98,1%, эрадикация ВПЧ – в 89,8% наблюдений [30].

Р. Hillemanns с соавт. (2014) при ФДТ CIN II использовали гексиламинолевулинат в различных концентрациях (5%, 1% и 0,2%) в виде аппликации мази на эктоцервикс (время экспозиции 5 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см²). Для оценки противоопухолевой эффективности лечения выполняли биопсию шейки матки через 3 и 6 мес. Наилучшие результаты полной регрессии CIN II установлены в наблюдениях с 5% концентрацией препарата (95%), в остальных случаях этот показатель составил 79% и не зависел от концентрации. Наиболее высокие результаты полной эрадикации ВПЧ зарегистрированы в случаях применения 5% мази (83%), при использовании более низких концентраций препарата (1 и 0,1%) полная эрадикация ВПЧ отмечена лишь в 48 и 42% наблюдений, соответственно. Таким образом, противовирусная эффективность гексиламинолевулината находится в прямой зависимости от концентрации препарата. Показатель вирусной элиминации в сравнении с данными других исследователей менее высокий, что, по всей вероятности, связано с отсутствием фотооблучения цервикального канала [31].

Y.K. Park с соавт. (2016) также указывают на высокую противоопухолевую и противовирусную эффективность ФДТ с фотофрином (в/в введение, доза 2 мг/кг массы тела, время экспозиции 5 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см²) в лечении CIN II–III. Фотодеструкции был подвергнут как экзоцервикс, так и эндоцервикс. Полная регрессия интраэпителиальных патологических изменений и элиминация ВПЧ достигнуты в 95 и 90,9%, соответственно [32].

H. Cai с соавт. (2020) сообщают о полной регрессии CIN I–II–III в 100% наблюдений, эрадикации ВПЧ наблюдалась в 83,3% случаев при проведении 4–7 сеансов ФДТ с 5-АЛК в виде аппликации 20% мази на экзоцервикс (время экспозиции 3 ч, длина волны излуче-

ния 635 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 80 мВт/см²). Эффект лечения был оценен через 6–7 мес путем выполнения петлевой электрохирургической эксцизии. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости облучения эндометрия с целью достижения выраженного противовирусного эффекта [33].

ФДТ и VIN

Публикации в российской и зарубежной литературе, посвященные ФДТ при фоновых заболеваниях, предраке и начальном раке вульвы немногочисленны и ограничены небольшим количеством клинических наблюдений. Раннее выявление и лечение заболеваний этой локализации по-прежнему относится к одному из актуальных вопросов гинекологии и онкогинекологии. Возможность предотвратить развитие опухоли и попытаться излечить изменения в тканях ей предшествующих заставляет активно искать и разрабатывать новые эффективные методы лечения. Вульварную интраэпителиальную неоплазию (VIN) ранее считали патологией женщин старше 40 лет, однако все чаще в последние годы эту патологию диагностируют и у более молодого контингента женщин (25–40 лет). Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16 и 18 типов в тканях вульвы и VIN у молодых женщин [34, 35].

Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания. Различают консервативные и хирургические методы лечения. К первому варианту лечения относят гормональную терапию, однако следует отметить, что ее проведение не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы заболевания и добиться временной ремиссии. К хирургическим методам относят криодеструкцию, лазерную вапоризацию и хирургическую эксцизию очагов поражения. К сожалению, после такого лечения отмечается большой процент рецидивов, а также рубцовая деформация тканей, что заставляет врачей искать новые методы терапии, которые сочетают в себе оптимальный лечебный эффект при отсутствии нежелательных осложнений [36]. Одним из новейших подходов к лечению патологии вульвы является ФДТ. Потенциал метода в лечении VIN обусловлен его неинвазивностью и возможностью широкого применения [37, 38].

В одной из первых работ, в которой оценивалась эффективность ФДТ в лечении фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 5-АЛК в виде аппликации 20% мази, использовали следующие режимы: время экспозиции 6 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 100–200 мВт/см². У пациенток с дистрофиче-

скими изменениями вульвы (склеротический лишай, плоскоклеточная гиперплазия) проводили два курса ФДТ с интервалом в 30 дней, с VIN I–III – 2–3 курса лечения. В группе женщин со склеротическим лишаем положительный эффект лечения, установленный на основании прекращения зуда, сухости и достижения более эластичной и мягкой кожи на больших половых губах, отмечен у 85% пациенток. Полная регрессия гиперпластических процессов вульвы диагностирована в 100% наблюдений, результат лечения сохранялся через 1, 3 и 6 мес. Высокая эффективность ФДТ зарегистрирована при облучении вульвы с явлениями VIN I–II–III. Контрольное гистологическое исследование, выполненное через 1 мес, во всех случаях с VIN I–II не выявило атипии эпителия, тогда как у 60% женщин с VIN III установило VIN I–II, что явилось показанием к проведению еще одного курса ФДТ, эффективность которого была полной. Рецидивы заболевания в течение года не отмечены ни в одном случае, сохранялся хороший косметический эффект, что имеет огромное значение для пациенток молодого и среднего возраста [39].

В другом исследовании, в котором 50 пациенткам с лейкоплакией вульвы выполнили ФДТ с фотолоном (внутривенное введение, доза 1,8–2,5 мг/кг массы тела, время экспозиции 2,5–3 ч, длина волны излучения 661 нм, плотность энергии 30–100 Дж/см², плотность мощности излучения 100–170 мВт/см²), высокая частота излучения, соответствующая 92%, установлена через 3 мес. Результаты исследования позволяют судить о возможности применения данного методологического подхода в лечении фоновых заболеваний вульвы, позволяющих достичь удовлетворительных функциональных и косметических результатов [40].

Аналогичный удовлетворительный эффект лечения зарегистрирован при проведении 3-х курсов ФДТ с 5-АЛК (20% мазь, время экспозиции 3 ч, длина волны излучения 633 нм, плотность энергии 120 Дж/см², плотность мощности 100 мВт/см²) в лечении VIN III. Полная регрессия на протяжении 12 мес установлена в 94%, хороший косметический результат имел место в 71% наблюдений. У всех пациенток отмечено значительное улучшение качества жизни и психического здоровья [41].

Более низкая эффективность ФДТ с 5-АЛК в лечении VIN II–III указана в трех работах. В двух из них при местном применении в виде аппликации 10 г мази (время экспозиции 2,6 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 116 Дж/см² (+/- 16 Дж/см²), плотность мощности 100 мВт/см² (88 +/- 17 мВт/см²) и 10 мл 20% мази (время экспозиции 3 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 100 мВт/см²) полная регрессия за короткий период наблюдения, равный 8 нед и 12 нед, установлена, соответственно, в 57% [42],

и 52% случаев [43]. В третьей работе при использовании 5-АЛК в виде пластыря (38 мг/см^2 , время экспозиции 20–28 мин, длина волны излучения 630 нм, плотность энергии 100 Дж/см^2) положительный эффект ФДТ зарегистрирован в 38% наблюдений [44].

ФДТ и VaIN

Метод ФДТ в лечении VaIN находится в начальной стадии применения, в связи с чем четкие рекомендации для широкого внедрения в клиническую практику в настоящее время не разработаны. На данный момент существуют лишь единичные исследования с описанием данной методики, но выборка пациентов достаточна небольшая, чтобы результаты были убедительными [45].

В комбинированном исследовании, целью которого явилась оценка эффективности ФДТ в лечении VIN II–III и VaIN II–III с применением фотогема в дозе 2 мг/кг массы тела (время экспозиции 48 ч, длина волны излучения 630 нм, плотность энергии 150 Дж/см^2) полная регрессия через 3 мес установлена у 3 из 5 больных. У 2 пациенток имел место частичный эффект, в связи с чем одной больной выполнена вульвэктомия, другой проведен второй курс ФДТ с 5-АЛК в виде мазевой аппликации. В двух случаях с полной регрессией через 1 год имел место рецидив VIN III и VaIN II. Кожная фототоксичность и отек лица, расцениваемые как побочный эффект лечения, возникли у одной пациентки. Авторами сделан вывод об эффективности ФДТ в качестве альтернативного метода лечения предраковых поражений нижних отделов женских половых органов с сохранением нормальной анатомии и половой функции [46].

В другой работе, опубликованной в 2020 г., проводился сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения (CO₂-лазера + ФДТ) и монотерапии CO₂-лазером в лечении 40 пациенток с VAIN I, ассоциированной с ВПЧ. В первой группе (n=20) лечение проведено одним курсом CO₂-лазера и тремя курсами ФДТ с 5-АЛК (местно гель 20%, время экспозиции 3 ч, длина волны лазерного излучения 635 нм, плотность энергии $100\text{--}150 \text{ Дж/см}^2$, интервал 1 нед). Во второй группе (n=20) выполнено 3 процедуры CO₂-лазером. В группе больных, получивших комбинированное лечение, полная регрессия составила 85%, частота полной эрадикации ВПЧ – 95%, во второй группе – 65% и 25%, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение ФДТ

в лечение ВПЧ-ассоциированного VaIN I улучшает результаты полной регрессии и эрадикации вирусного генома. Метод безопасен и хорошо переносится [47].

Таким образом, анализ представленных результатов ФДТ показал их актуальность с точки зрения практической значимости. Важно подчеркнуть следующие аспекты.

ФДТ предрака и начального рака шейки матки, вульвы, влагалища – «минимальный вариант» органосохраняющего лечения, альтернативный методам хирургического воздействия с сохранением анатомической и функциональной целостности органов, что немало важно для реализации репродуктивной функции.

Результаты противовирусной эффективности ФДТ представляют огромный интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе и частоты встречаемости ПВИ в органах женской генитальной сферы. Очевидна взаимосвязь между полной регрессией опухолевого процесса и эрадикацией ПВИ, что свидетельствует о профилактической направленности фотодинамического облучения в развитии рецидивов заболевания. Более высокие показатели эрадикации онкогенных типов ВПЧ в сравнении с альтернативными методами лечения, отсутствие реинфекции на протяжении длительного периода наблюдения, по всей вероятности, можно объяснить селективным накоплением фотосенсибилизатора в инфицированных клетках, прямым фототоксическим их разрушением, а также «точечным» воздействием на клинические, латентные и субклинические очаги мультифокального вирусного поражения. Такой подход ведет к значительному снижению вероятности возникновения ВПЧ-ассоциированных рецидивов, сокращению продолжительности противовирусной терапии в сравнении со стандартными терапевтическими методами лечения.

Причинами неэффективности ФДТ являются несоблюдение разработанных и утвержденных методик ФДТ для каждой нозологической формы заболевания.

ФДТ обеспечивает полноценную медико-социальную реабилитацию пациенток, а отсутствие необходимости в трудовой реабилитации придает методу экономическую значимость.

ФДТ можно рассматривать в качестве вторичной профилактики ВПЧ⁺ РШМ, ВПЧ⁺ рака вульвы, ВПЧ⁺ рака влагалища и использовать как самостоятельный метод лечения, что открывает широкие перспективы его применения в гинекологии и онкогинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Москва. 2012. – С. 173.
2. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Pro-

REFERENCES

1. V.I. Chissova, E.V. Filonenko Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology. Moscow, 2012, pp. 173. (in Russian)
2. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V., et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM. *Proceed-*

- ceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
3. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. Vol. 85 (1). – P. 211–216.
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325, P. 364–366. doi.org/10.1117/12.199168
5. Fingar V.H. Vascular effects of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 323–328. doi: 10.1089/clm.1996.14.323.
6. Chen Q. Huang Z., Chen H., Hetzel FW. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor oxygenation during Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 197–203. doi: 10.1562/0031–8655 (2002)076<0197: iotrbm>2.0.co;2.
7. Berg K., Moan J. Lysosomes and microtubules as targets for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 403–9. doi: 10.1111/j.1751–1097.1997.tb08578.x.
8. Yakubovskaya R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A. et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development. *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 217–239.
9. Yamaguchi S. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*. – 2005. – Vol. 69 (2). – P. 110–116. doi: 10.1159/000087812.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2018. – С. 250.
11. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии – М.: ООО «Издательство Фолиант». – 2002.
12. Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Vinatier D., Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil.* – 2007. – Vol. 35 (11). – P. 55–65.
13. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2217–2225.
14. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Лопухов П.Д., Трушина О.И., Новикова Е.Г. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней в 2 т. М.: МИА. – 2019. – С. 728–741.
15. Русакевич П.С. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. Минск. – 2011.
16. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. // *Лечащий Врач*. – 2009.
17. Киселев В.И. Ашрафян Л.А., Бударшина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174–180.
18. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. // *Руководство для врачей*. – М.: Медпресс-информ. – 2012. – С. 112.
19. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. Эпителиальные дисплазии шейки матки. М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – С. 457–509.
20. Ostojic D., Vrdoljak-Mozetic D., Stemberger-Papic S., Finderle A., Eminovic S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol.* – 2010. – Vol. 34 (1). – P. 219–24.
21. Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 109–113.
- ings of SPIE – The International Society for Optical Engineering, 1995, vol. 2325, pp. 367–374.
3. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85 (1), pp. 211–216. (in Russian)
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi.org/10.1117/12.199168
5. Fingar V.H. Vascular effects of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 1996, vol. 14, № 5, pp. 323–328. doi: 10.1089/clm.1996.14.323.
6. Chen Q. Huang Z., Chen H., Hetzel FW. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor oxygenation during Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2002, vol. 76, pp. 197–203. doi: 10.1562/0031–8655 (2002)076<0197: iotrbm>2.0.co;2.
7. Berg K, Moan J. Lysosomes and microtubules as targets for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol.* 1997, vol. 65, pp. 403–409. doi: 10.1111/j.1751–1097.1997.tb08578.x.
8. Yakubovskaya, R.I., Morozova N.B., Pankratov A. A., et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85 (1), pp. 217–239. (in Russian)
9. Yamaguchi S. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*, 2005, vol. 69 (2), pp. 110–116. doi: 10.1159/000087812.
10. A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – М.: P.A. Herzen MNIIOI-branch of the Federal State Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2018, P. 250. (in Russian)
11. Bokhman Ya.V. Guide to oncogynecology. LLC “Foliant Publishing House”, 2002. (in Russian)
12. Ascencio M, Collinet P, Cosson M, Vinatier D, Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007, vol. 35 (11), pp. 55–65.
13. Waggoner S., Cervical cancer. *Lancet*, 2009, vol. 361, pp. 2217–2225.
14. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. et al. Guide to the epidemiology of infectious diseases in 2 volumes. М.: MIA, 2019, pp. 728–741.
15. Rusakevich P.S. Viral changes of the cervix associated with benign and precancerous lesions: new opportunities for treatment and prevention. Minsk, 2011.
16. Bogatyreva I.I. Modern approaches to the treatment of papillomavirus infection of the urogenital tract. *Attending Physician*, 2009. (in Russian)
17. Kiselev V.I. Ashrafyan L.A., Budarshina S.O. Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. *Gynecolog*, 2004, vol. 6 (4), pp. 174–180. (in Russian)
18. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer. *Manual for doctors. - M: Medpress-inform*, 2012, pp. 112. (in Russian)
19. Podestow Y.I., Laktionov K.P., P.N.N. Epithelial dysplasia of the cervix. М.: GEOTAR-Media, 2008, pp. 457–509. (in Russian)
20. Ostojic D., Vrdoljak-Mozetic D., Stemberger-Papic S., Finderle A., Eminovic S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol.* 2010, vol. 34 (1), pp. 219–24. (in Russian)
21. Minkina G.N., Kalinina V.S., Gavrikova M.V. Post-treatment monitoring of cervical intraepithelial neoplasms. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2011, vol. 9 (1), pp. 109–113. (in Russian)
22. Kiseleva V.I., Krikunova L.I., Lyubina L.V. Infection with human papillomavirus and prognosis of cervical cancer. *Questions of oncology*, 2010, vol. 2, pp. 185–190. (in Russian)

22. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ//Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 2. – С. 185–190.
23. Церковский Д.А., Дунаевская В.В. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии//Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39.
24. Larkin A.I., Trukhanov K.A. Operational analysis of complex medical states by photonics methods//Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2018–7–1–28–31>
25. Muroya T., Suehiro Y., Umayahara K., Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer//Gan To Kagaku Ryoho. – 1996. – Vol.23 (1). – P. 70–75.
26. Schmidt S., Spaniol S. Photodynamic therapy for cervical dysplasia//Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger. – 2000. – P. 265–269. doi: 10.1159/000062775
27. Jeong C.H. et al. 10th World Congress of the International Photodynamic Association//Munich, Germany. 2005. – Vol. 22–25. – P. 1405.
28. Хашукоева А.З., Отдельнова О.Б., Рехвиашвили С.А. Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний//Вестник РГМУ. – 2004. – № 4. – С. 107–111.
29. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки//Biomedical Photonics. – 2015. – 4 (3). – С. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–36–42>
30. Трушина О.И. Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки//Диссертация на соискание ученой степени доктора мед.наук. – 2012.
31. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов заболевания//Журнал «Онкогинекология». – 2015 – № 3. – С. 25–32.
32. Min Chul Choi MD, Sang Geun Jung MD et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes.//Lasers Surg Med. – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 564–72. doi: 10.1002/lsm.22187.
33. Hillemanns P, Garcia F, Petry KU et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia. – 2015. – Vol. 212 (4). – P. 465. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107
34. Ye-Kyu Park, Choong-Hak Park. Clinical efficacy of photodynamic therapy//Obstet Gynecol Sci. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
35. Huihui Cai, Tingting Ma, Yanci Che, Yankui Wang, Chunlian Wang, Guangjie Yin. Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases//Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – Vol. 29. – P. 101650. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101650.
36. Nowakowski Z, Stelmachów J, Spiewankiewicz B, Gerulewicz G. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesion//European Journal Gynecologic Oncology. – 2005. – Vol. 26. – P. 75–8.
37. Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT (3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial.//Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15 (12). – P. 1361–1368. doi: 10.1016/S1473–2045 (14)70456–5.
38. Philipp Soergel, Martin Löning, Ismini Staboulidou, Cordula Schippert, & Peter Hillemanns. Photodynamic Diagnosis and Therapy in Gynecology. Journal of Environmental Pathology. Toxicology, and Oncology. – 2008. – Vol. 27 (4). – P. 307–320. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v27.i4.80.
39. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva, 2006, vol. 7 (4). (in Russian)
40. Artemyeva T.P., Tserkovskiy D.A. Photodynamic therapy in vulvar leukoplakia. Biomedical Photonics, 2018, vol. 7 (4), pp. 4–10.
23. Tserkovskiy D.A., Dunaevskaya V.V. Laser technologies in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Biomedical Photonics, 2020, vol. 9 (3), pp. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39. (in Russian)
24. Larkin A.I., Trukhanov K.A. Operational analysis of complex medical states by photonics methods. Biomedical Photonics, 2018, vol. 7 (1), pp. 28–31. (in Russian) <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2018–7–1–28–31>
25. Muroya T., Suehiro Y., Umayahara K., Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer. Gan To Kagaku Ryoho, 1996, vol.23 (1), pp. 70–75.
26. Schmidt S., Spaniol S. Photodynamic therapy for cervical dysplasia. Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger, 2000, pp. 265–269. doi: 10.1159/000062775
27. Jeong C.H. et al. 10th World Congress of the International Photodynamic Association. Munich, Germany, 2005, vol. 22–25, pp. 1405.
28. Hasukawa Z.A., Otdelnov O.B., Rekhviashvili S.A. potential of photodynamic therapy in the treatment of gynecological diseases. Bulletin of RGMU, 2004. vol. 4, pp. 107–111. (in Russian)
29. Filonenko E.V., Serova L.G., Ivanova-Radkevich V.I. Results of phase III clinical trials of radachlorin for photodynamic therapy of precancerous and initial cervical cancer. Biomedical Photonics, 2015, vol. 4 (3), pp. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–36–42> (in Russian)
30. Trushina O.I. Photodynamic therapy of virus-associated precancerous and initial cervical cancer. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, 2012. (in Russian)
31. Trushina O.I., Novikova E.G., Filonenko E.V. Photodynamic therapy in the prevention of HPV-associated relapses of the disease. Journal "Oncogynecology", 2015, vol. 3, pp. 25–32. (in Russian)
32. Min Chul Choi MD, Sang Geun Jung MD et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. Lasers Surg Med, 2013, vol. 45 (9), pp. 564–72. doi: 10.1002/lsm.22187.
33. Hillemanns P, Garcia F, Petry K.U. et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia, 2015, vol. 212 (4), pp. 465. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107
34. Ye-Kyu Park, Choong-Hak Park. Clinical efficacy of photodynamic therapy. Obstet Gynecol Sci, 2016, vol. 59 (6), pp. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
35. Huihui Cai, Tingting Ma, Yanci Che, Yankui Wang, Chunlian Wang, Guangjie Yin. Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, vol. 29, pp. 101650. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101650.
36. Nowakowski Z, Stelmachów J, Spiewankiewicz B, Gerulewicz G. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesion. European Journal Gynecologic Oncology, 2005, vol. 26, pp. 75–80.
37. Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT (3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2014, vol. 15 (12), pp. 1361–1368. doi: 10.1016/S1473–2045 (14)70456–5.
38. Philipp Soergel, Martin Löning, Ismini Staboulidou, Cordula Schippert, & Peter Hillemanns. Photodynamic Diagnosis and Therapy in Gynecology. Journal of Environmental Pathology. Toxicology, and Oncology, 2008, vol. 27 (4), pp. 307–320. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v27.i4.80.
39. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva, 2006, vol. 7 (4). (in Russian)
40. Artemyeva T.P., Tserkovskiy D.A. Photodynamic therapy in vulvar leukoplakia. Biomedical Photonics, 2018, vol. 7 (4), pp. 4–10.

39. О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы//Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4.
40. Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы//Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7 (4). – P. 4–10. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10>
41. Shuang Zhao, Dihui Liu, Wei Shi, Yanan Kang, Qingling Li, Queping Liu, Mingliang Chen, Fangfang Li, Juan Su, Yu Zhang, Lisha Wu. Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined With Photodynamic Therapy//Lasers Surg Med. – 2019. – Vol. 10: doi: 10.1002/lsm.23185
42. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid//Lasers Surg Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 273–279. doi: 10.1002/lsm.10048.
43. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid.//Int J Cancer. – 2000. – Vol. 85. – P. 649–653. doi: 10.1002/(sici)1097-0215 (20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid//Photodiag Photodyn. – 2009. — Vol. 6. – P. 28–40. doi:10.1016/j.pdpdt.2009.03.004.
45. Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баранов И.И., Ровинская О.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика//«Доктор. Ру» Гинекология. – 2020. – 19 (1). – С. 44–50.
46. Min Chul Choi, Mi Sun Kim, Gee Hoon Lee et al. Photodynamic Therapy for Premalignant Lesions of the Vulva and Vagina: A Long-Term Follow-Up Study//Lasers in Surgery and Medicine. – 2015. – Vol. 47. – P. 566–570. <https://doi.org/10.1002/lsm.22384>.
47. Hongxia Y, Haiyan Z, Xiaowen P, Lei S, Yunfeng Z, Peiru W, Guolong Z, Zhongxia Z, Weiqiang Z, Xiuli W. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for low-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis//Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – Vol. 11. – P. 101731. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101731
- <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10> (in Russian)
41. Shuang Zhao, Dihui Liu, Wei Shi, Yanan Kang, Qingling Li, Queping Liu, Mingliang Chen, Fangfang Li, Juan Su, Yu Zhang, Lisha Wu. Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined With Photodynamic Therapy. *Lasers Surg Med*, 2019, vol. 10. doi: 10.1002/lsm.23185
42. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*, 2002, vol. 30, pp. 273–279. doi: 10.1002/lsm.10048.
43. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer*, 2000, vol. 85, pp. 649–653. doi: 10.1002/(sici)1097-0215 (20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiag Photodyn*, 2009, vol. 6, pp. 28–40. doi:10.1016/j.pdpdt.2009.03.004.
45. Zarochentseva N.V., Krasnopolsky V.I., Jijikhiya L.K., Mentshikova N.S., Baranov I.I., Rovinskaya O.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Vaginal intraepithelial neoplasia: diagnosis, treatment, prevention. *Gynecology*, 2020, vol. 19 (1), pp. 44–50. (in Russian)
46. Min Chul Choi, Mi Sun Kim, Gee Hoon Lee et al. Photodynamic Therapy for Premalignant Lesions of the Vulva and Vagina: A Long-Term Follow-Up Study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2015, vol. 47, pp. 566–570. <https://doi.org/10.1002/lsm.22384>.
47. Hongxia Y, Haiyan Z, Xiaowen P, Lei S, Yunfeng Z, Peiru W, Guolong Z, Zhongxia Z, Weiqiang Z, Xiuli W. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for low-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, vol. 11, pp. 101731. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101731.

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННОЙ МЕТОДИКИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОРМАТИВОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВРАЧАМИ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА В РОССИИ

Н.Е. Гурьянова¹, М.А. Иванова¹, Л.А. Сопрун²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В работе представлены данные о связи между региональной заболеваемостью населения болезнями ЖКТ и количеством медицинского персонала в субъектах Российской Федерации. Изучены показатели впервые выявленной заболеваемости по всем федеральным округам за 2013–2017 гг. Предложены математические модели, описывающие такую взаимосвязь. Показано, что региональная заболеваемость коррелирует с количеством медицинского персонала, а также с посещаемостью лечебно-профилактических учреждений. Для своевременно выявления заболеваний ЖКТ среднее число врачей-гастроэнтерологов от 1,3 до 1,5 на 100 тыс. жителей региона является оптимальным. Полученные данные можно использовать при принятии управленческих решений по оптимизации нагрузки на систему здравоохранения в каждом конкретном регионе. Внедрение разработанных штатных нормативов в клиническую практику в установленном порядке будет способствовать повышению качества оказания специализированной помощи пациентам гастроэнтерологического профиля.

Ключевые слова: врачи-гастроэнтерологи, заболевания желудочно-кишечного тракта, субъекты Российской Федерации, оценка плотности ядра.

Для цитирования: Гурьянова Н.Е., Иванова М.А., Сопрун Л.А. Применение инновационной методики математического моделирования при разработке нормативов обеспечения врачами амбулаторного звена в России // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 40–47. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-40-47.

Контакты: Гурьянова Н.Е., e-mail: guryan8@yandex.ru

APPLICATION OF THE INNOVATIVE METHODS OF MATHEMATICAL MODELING IN THE DEVELOPMENT OF STANDARDS FOR PROVIDING THE AMBULATORY LINK BY DOCTORS IN RUSSIA

Guryanova N.E.¹, Ivanova M.A.¹, Soprun L.A.²

¹Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

The work presents data on the relationship between the regional incidence of gastrointestinal tract diseases and the number of medical personnel in various regions of the Russian Federation. Indicators for all federal districts for 2013–2017 have been studied. Mathematical models describing this relationship have been proposed. It has been shown that regional morbidity correlates with the number of medical personnel, as well as with attendance at treatment and prevention institutions. The average number of gastroenterologists from 1.3 to 1.5 per 100,000 inhabitants of the region is optimal for the timely detection of gastroenterology diseases. The data obtained can be used in management decisions to optimize the burden on the healthcare system in each region. The introduction of the standards into clinical practice under the established procedure will help to improve the quality of specialized care for patients with gastroenterological problems.

Keywords: gastroenterologists, gastrointestinal diseases, regions of the Russian Federation, estimation of nuclear density.

For citations: Guryanova N.E., Ivanova M.A., Soprun L.A. Application of the innovative methods of mathematical modeling in the development of standards for providing the ambulatory link by doctors in Russia, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 40–47. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-40-47.

Contacts: Guryanova N.E., e-mail: guryan8@yandex.ru

Введение

Для формирования национальной системы здравоохранения необходимо создание единого медико-юридического поля правового регулирования, а также объединенного государственного, экспертного и общественного контроля, обеспечивающего основу развития отечественного здравоохранения. В свете исполнения Указа Президента России от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [1] разработаны и осуществляются мероприятия в рамках национального проекта «Здравоохранение» [2].

Задач для осуществления стратегии достаточно много, основными можно выделить следующие:

- качественное преобразование системы оказания первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи;
- выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях с помощью реорганизации медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях;
- повышение уровня профессионализма медицинских работников.

По данным официальной медицинской статистики [3] в России в 2018 г. впервые в жизни было диагностировано 624709 случаев злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе 285949 у мужчин и 338760 у женщин. Распределение впервые выявленных ЗНО по стадиях представлено следующим образом: I ст. – 30,6%, II ст. – 25,8%, III ст. – 18,2%, IV ст. – 20,3%.

В общей структуре онкологической заболеваемости удельный вес ЗНО органов пищеварения у женщин был равен 23,1%, что ниже аналогичного показателя у мужчин – 31,3%. При этом отмечается низкий удельный вес морфологической верификации диагноза при ЗНО, локализующихся в органах ЖКТ, особенно при опухолях поджелудочной железы (65,8%) и печени (68,9%), что связывают с техническими сложностями при отборе биоматериала. Перечисленные выше факторы характеризуют несвоевременное выявление онкологической патологии у пациентов, что может быть связано с кадровым дефицитом врачебного персонала и обуславливает необходимость пересмотра штатных нормативов обеспеченности врачами, в том числе гастроэнтерологами, лечебно-профилактических учреждений (далее ЛПУ) различного профиля.

Одним из основных принципов вторичной профилактики онкологических заболеваний является их максимально раннее выявление. В предыдущей работе нами были исследованы статистические показатели деятельности врачей-гастроэнтерологов за пе-

риод с 2013 по 2017 гг. [4, 5]. Было обнаружено снижение рабочей нагрузки на медицинский персонал. Результаты анализа деятельности врачей-гастроэнтерологов показали закономерное снижение значения коэффициента совместительства с 1,32 в 2013 г. до 1,2 в 2017 г., темп годового прироста (ТПП) равен 9,1%. В РФ в целом за анализируемый период число посещений гастроэнтерологов в расчете на 1 должность уменьшилось на 19,5%. Результаты предыдущих исследований определили необходимость их продолжения в области сравнительного анализа и разработки математико-статистической модели показателей заболеваемости, расчета оптимального количества врачебного персонала для рандомизированного выявления и последующего улучшения организации медицинской помощи при заболеваниях органов ЖКТ. В соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 906 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология» были закреплены штатные должности врачей-гастроэнтерологов в зависимости от численности прикрепленного населения: 1 должность врача-гастроэнтеролога вводится на 70 000 прикрепленного взрослого населения и 35 000 прикрепленного детского населения. В настоящее время требуется проведение корректировки указанных нормативов. Произвести расчет и разработать модель для решения поставленных вопросов возможно с помощью современных методов математической статистики. Целью работы стала разработка математико-статистической модели определения оптимальной нагрузки на врачей-гастроэнтерологов в зависимости от группы заболеваний ЖКТ. Были поставлены задачи скорректировать ориентировочные нормативы обеспеченности врачами-гастроэнтерологами в зависимости от плотности населения и разработать адекватный количественный норматив для оптимизации работы ЛПУ.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа динамики показателей за период с 2013 по 2017 гг. в субъектах РФ использовалась форма федеральной статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации» [6].

В качестве анализируемой была взята группа «Количество врачей в каждом регионе РФ на 10 000 населения» (работающие на территории РФ), а в качестве изучаемого показателя – заболеваемость органов ЖКТ с впервые установленным диагнозом на 100 тыс. населения. Отдельно изучались следующие показатели (на 100 тыс. населения):

- впервые выявленная заболеваемость болезнями желудка и 12-перстной кишки;

- впервые выявленная заболеваемость гастритом, дуоденитом;
- впервые выявленная заболеваемость болезнями печени;
- количество первичных посещений врачей-гастроэнтерологов.

При этом отдельно не учитывали этиопатогенетические механизмы возникновения заболеваний, так как данные были взяты в соответствии с описанием из статистических сборников и согласно форме федеральной статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации». Временной период исследования составил с 2013 по 2017 г. включительно [6–8].

Исследование охватывало всю территорию РФ: Центральный, Северо-Западный, Южный, Северо-Кавказский, Приволжский, Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа.

Описание впервые выявленной заболеваемости органов ЖКТ на 100 тыс. населения в регионах РФ за изучаемый период производилось при помощи среднего арифметического и стандартного отклонения (M (σ)), медианы и квартилей (Md [Q_1 ; Q_3]), минимального и максимального значений (размах).

Для оценки полученных данных нами использовалась программа математико-статистической обработки Microcal Origin 2018 (trial version) [9, 10], которая позволяет анализировать статистическую значимость результата. Результат считали статистически значимым при вероятности ошибки первого рода (p) менее 0,05.

Использовали метод оценки плотности ядер. Данный метод представляет собой непараметрический метод оценки плотности точек рассеяния. Цель оценки плотности состоит в том, чтобы оценить базовую функцию плотности вероятности везде, в том числе там, где данные не наблюдаются, из существующих точек рассеяния. Функция ядра создается с количеством различных значений в центре, что гарантирует симметричность ядра относительно значений. Оценка плотности ядра сглаживает вклад точек данных, чтобы дать общую картину плотности последних. Ниже представлена формула расчёта данных:

$$f(x, y, vX, vY, w_x, w_y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{2\pi w_x w_y} \exp \left(-\frac{(x - vX_i)^2}{2w_x^2} - \frac{(y - vY_i)^2}{2w_y^2} \right)$$

где:

n – количество элементов в векторе vX или vY ;

vX_i – i -й элемент в векторе vX ;

vY_i – i -й элемент в векторе vY ;

w_x и w_y – оптимальные значения ширины полосы пропускания.

Графически результаты представляли в виде 2D-графиков плотности ядра, которые позволяют получить сглаженное представление плотности цвета диаграммы рассеяния, основанное на оценке плотности ядра, непараметрическом методе для функций плотности вероятности. Цель оценки плотности состоит в том, чтобы взять конечную выборку данных и вывести функцию плотности вероятности везде, в том числе там, где не представлены точки данных. При оценке плотности ядра вклад каждой точки данных сглаживается из одной точки в область окрестности. Этот сглаженный график плотности показывает средний тренд для точечной диаграммы. Красные точки на рисунках обозначают заболеваемость в регионах РФ за период с 2013 по 2017 гг. В нашей работе описанный метод использовали для определения оптимального количества медицинских сотрудников, врачей-гастроэнтерологов в зависимости от плотности населения.

Результаты

Предварительно в каждом регионе методом скользящей средней (rolling mean) рассчитывали заболеваемость органов ЖКТ на 100 тыс. населения среди всего населения в изучаемый период с 2013–2017 гг. (табл. 1). Впервые выявленную заболеваемость в каждом регионе РФ рассчитывали по данным официальных государственных сборников статистических материалов РФ [6–8] (рис. 1).

На первом этапе нами были сопоставлены данные о количестве посещений и количестве врачей-гастроэнтерологов в каждом субъекте РФ (рис. 2).

Анализ распределений

Следующим этапом стало выявление корреляционной зависимости между количеством посещений и количеством врачей на 10 000 населения. Отмечено уплотнение ядра в области от 250 до 500 по количеству посещений и от 1 до 2 по количеству врачей (рис. 3).

Уплотнение ядра соответствует оптимальному значению показателя. Видно, что наиболее плотная область соответствует диапазону 1,3–1,5 должности врача на 10 000 населения. Именно данный показатель будет оптимальным для организации приема врачами-гастроэнтерологами при 267-и посещениях на 10 000 населения.

Следующей задачей, стоящей перед нами, было нахождение и определение оптимального количества врачей-гастроэнтерологов в зависимости от структуры заболеваний органов ЖКТ.

Как показано на рис. 4 наибольшая плотность ядра соответствует интервалу значений 1,63–1,65 показателя должности врача. Именно эти значения плотности распределения характеризуют оптимальное количество врачебного персонала, необходимого для выявления, в том числе ранней диагностики, и лечения пациентов с заболеваниями поджелудочной же-

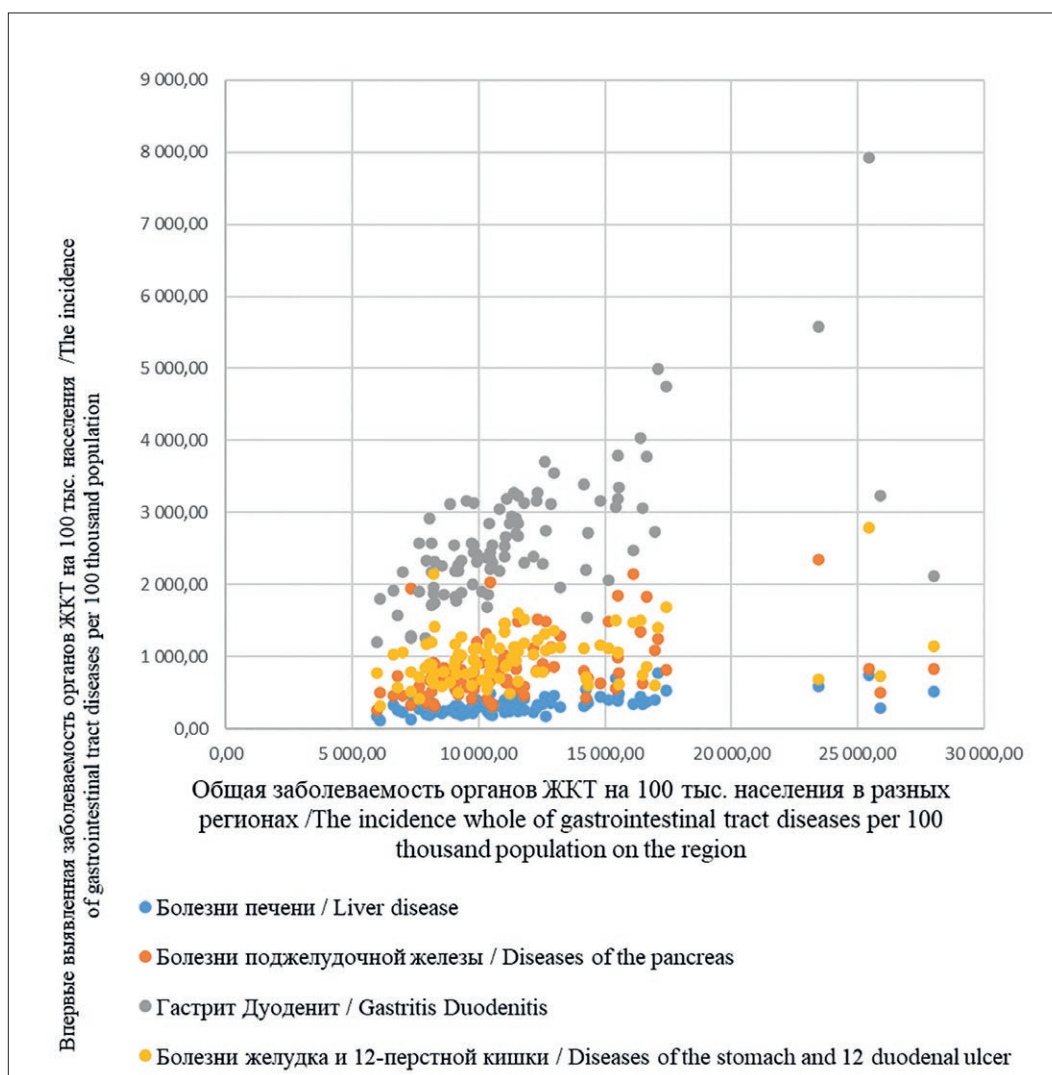


Рис. 1. Впервые выявленная заболеваемость органов ЖКТ в регионах РФ за период 2013–2017 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 1. The incidence of gastrointestinal tract diseases in the regions of the Russian Federation from 2013 to 2017 (per 100 thousand population)

лезы различной этиологии, согласно статистической отчетности формы № 30.

Плотность распределения числа пациентов, имеющих впервые выявленные заболевания печени различной этиологии, согласно статистической отчетности формы № 30, находится в области плотности ядра в диапазоне 1,45 должности врача на 10 000 населения вне зависимости от субъекта РФ.

Оптимальный норматив должности врача-гастроэнтеролога для своевременной диагностики заболеваний гастритом и дуоденитом соответствует максимальному уплотнению ядра в точке 1,4 (рис. 6).

На рис. 7 видно, что область максимальной плотности наблюдается при среднем показателе количества должностей врачей-гастроэнтерологов, равном 1,58 на 10 000 населения. Это оптимальный показате-

ль для своевременного выявления заболеваний 12-перстной кишки.

Установлено, что область максимальной плотности наблюдается при среднем показателе должностей врачей-гастроэнтерологов, равном 1,37. Показатель является оптимальным для своевременного выявления заболеваний органов ЖКТ.

Центры наиболее плотных областей всех распределений соответствуют близкому по значению числу врачей: от 1,3 до 1,5 должности врача-гастроэнтеролога на 10 000 прикрепленных жителей, и, согласно результатам нашего исследования, являются оптимальными показателями.

Обсуждение

В данной работе нами впервые были использованы и продемонстрированы возможности применения

Таблица 1

Впервые выявленная заболеваемость органов желудочно-кишечного тракта на территории РФ за период с 2013–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Table 1

The incidence of the gastrointestinal tract in the territory of the Russian Federation for the period from 2013 to 2017 (per 100 thousand population)

Впервые выявленная заболеваемость на 100 тыс. населения The incidence per 100,000 population	Среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратичное отклонение Mean $\pm$ standard deviation	Медиана [Q1; Q3] Median [Q1; Q3]	Размах Range of values
Болезни желудка и 12-перстной кишки Disease of the stomach and 12 duodenal	984,05 (125,6)	851,3 [654;1137]	513,7 –2792,4
Гастрит, дуоденит Gastritis and Duodenitis	2640,8 (582)	2572 [2074;3164]	1263,46–5582,19
Болезни печени Liver disease	334,15 (57)	301,9 [127;568]	111,41–767,71
Болезни поджелудочной железы Diseases of the pancreas	834,93 (91)	736 [519;941]	318,98–2347,8
Все заболевания органов ЖКТ All diseases of the gastrointestinal tract	11582,84 (1543)	11073,6 [8743;13521]	6082,51 –25890,2
Количество посещений на 10 000 населения Number of visits per 10,000 population	317,12 (49)	286,9 [112;539]	34,56–872,81

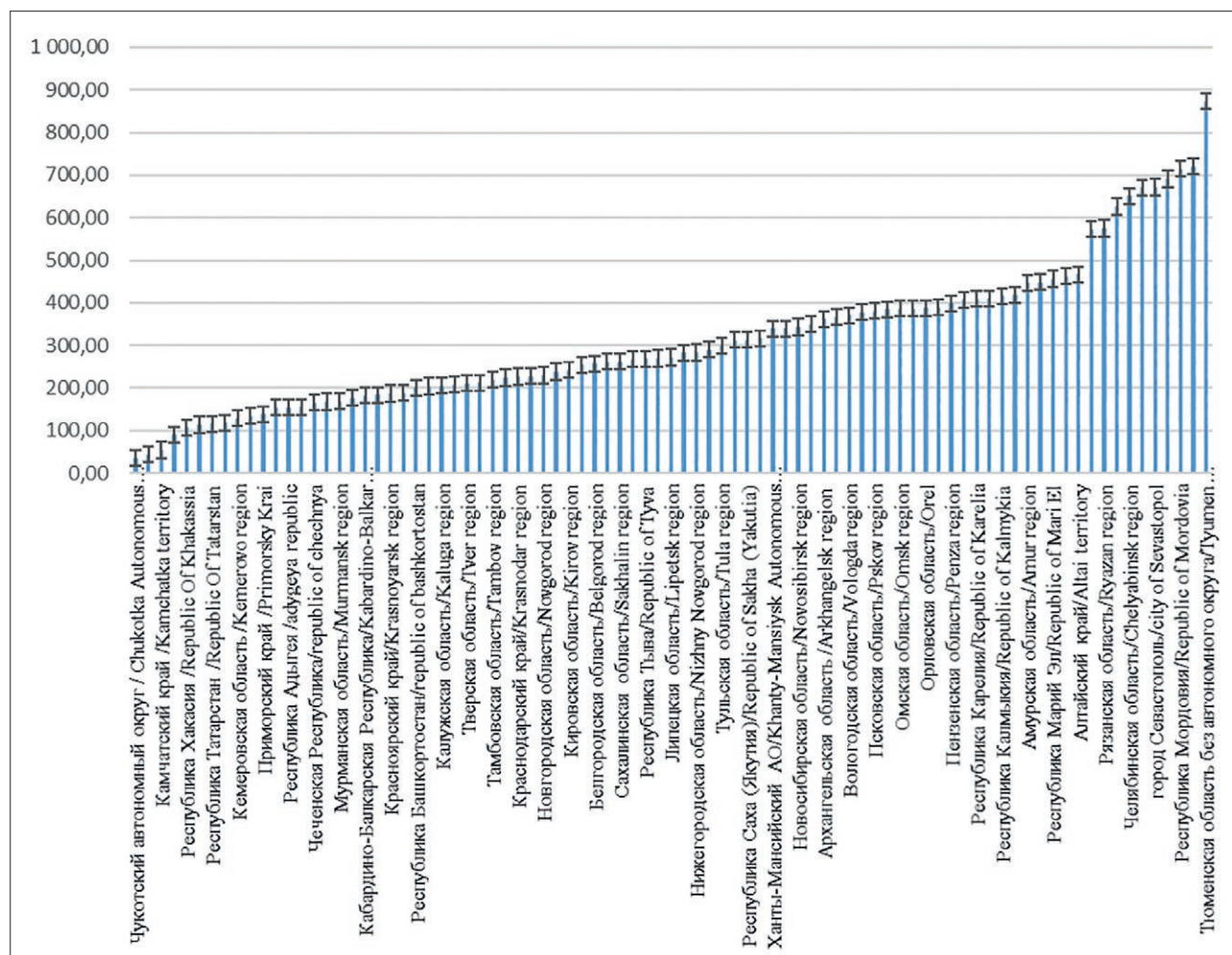
**Рис. 2.** Количество посещений врачей-гастроэнтерологов в регионах РФ с 2013 по 2017 гг. (на 10 000 населения)

Fig. 2. Number of gastroenterologist visits in the regions of the Russian Federation from 2013 to 2017 (per 10,000 population)

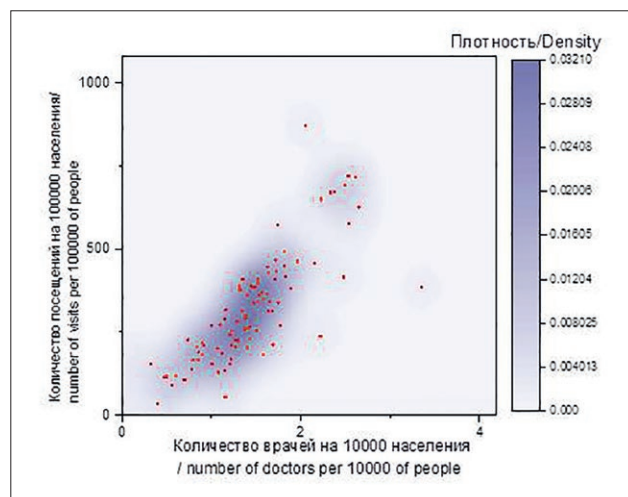


Рис. 3. Плотность распределения числа посещений от числа врачей в регионах РФ (на 10 000 населения)

Fig. 3. The density of the distribution of the number of visits from the number of doctors in the regions of the Russian Federation (per 10,000 population)

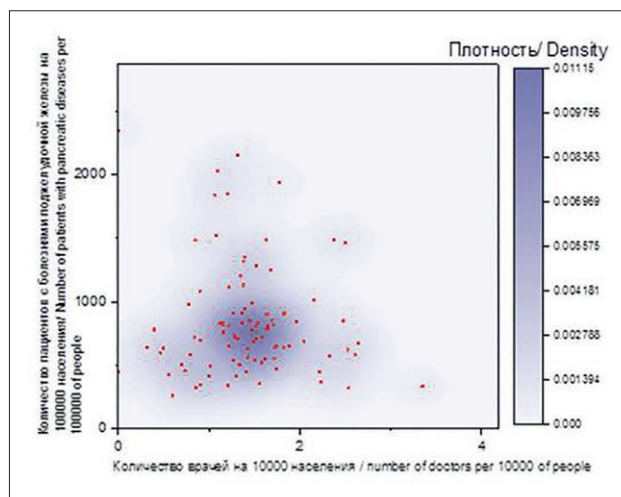


Рис. 4. Плотность распределения впервые выявленных заболеваний поджелудочной железы от количества врачей в регионах РФ

Fig. 4. The density of distribution of the number of pancreatic diseases from the number of doctors in the regions of the Russian Federation

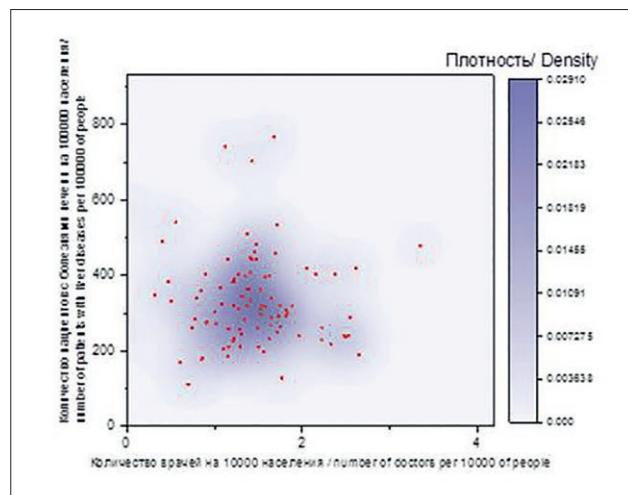


Рис. 5. Плотность распределения впервые выявленных заболеваний печени от количества врачей в регионах РФ

Fig. 5. The density of distribution of the number of liver diseases from the number of doctors in the regions of the Russian Federation

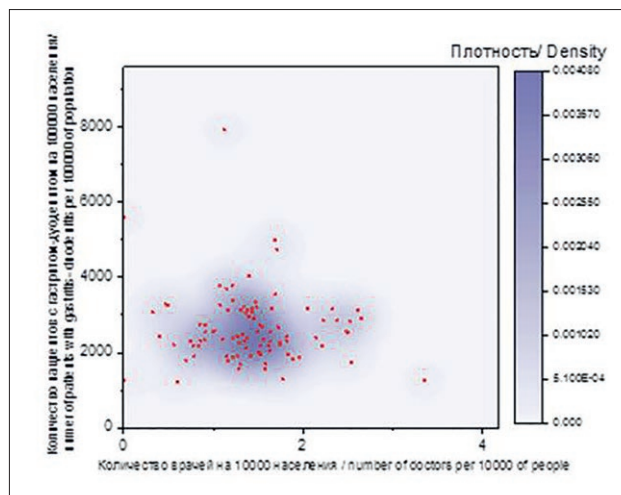


Рис. 6. Плотность распределения впервые выявленных заболеваний гастритом и дуоденитом от количества врачей в регионах РФ

Fig. 6. The density of distribution of the incidence of gastritis and duodenitis from the number of doctors in the regions of the Russian Federation

математических моделей для корректировки имеющихся нормативов обеспеченности врачами-гастроэнтерологами для ЛПУ в регионах РФ. Известно, что существует норматив по обеспеченности данными специалистами, утвержденный ещё в 1981 г. В соответствии с Приложением № 59 «Расчетные нормы обслуживания для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений (подразделений) число посещений в час врача-гастроэнтеролога пациентами в амбулаторных условиях» к приказу Минздрава СССР от 23.09.1981 № 1000 (ред. от 22.12.1989, с изм. от 04.05.1990) «О мерах по совершенствованию организации работы

амбулаторно-поликлинических учреждений» [9] составляло 5 человек, при посещении на дому нагрузка не была установлена. Однако, с тех пор прошло более 30 лет, и многое изменилось, как в условиях оказания медицинской помощи, так и в требованиях к техническим возможностям.

Приказ Минздравсоцразвития России от 25 августа 2005 г. № 539 «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации» предусматривает перечень оборудования кабинета врача-гастроэнтеролога и его обязанности [10]. Как известно, штатная

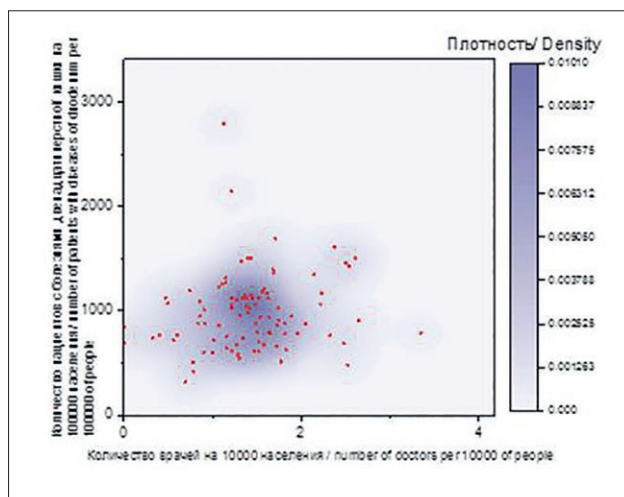


Рис. 7. Плотность распределения впервые выявленных заболеваний 12-перстной кишки от количества врачей в регионах РФ

Fig. 7. The density of distribution of the number of diseases of the duodenum from the number of doctors in the regions of the Russian Federation

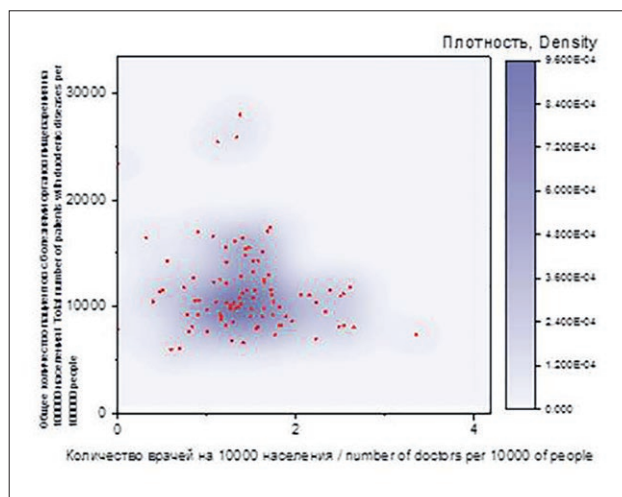


Рис. 8. Плотность распределения общего числа впервые выявленных заболеваний органов ЖКТ от количества врачей в регионах РФ

Fig. 8. The distribution density of the total number of gastrointestinal diseases from the number of doctors in the regions of the Russian Federation

численность медицинских работников и структура разрабатываются руководителем медицинской организации с последующим согласованием в администрациях, комитетах по здравоохранению или других учреждениях, зависит от подчиненности, объема выполняемых лечебно-диагностических мероприятий. Нормы времени и нагрузки специалистов установлены в перечисленных ранее документах, что требует необходимости корректировки с учетом внедрения новых форм проведения консультаций в виде использования телемедицинских технологий [4, 5]. За последнее десятилетие произошло достаточно много изменений в нормативно-правовых документах, в том числе, внедрение автоматизированного рабочего места, ужесточились требования к оформлению медицинской документации, что также требует пересмотр нормативов численности специалистов [9]. Конечно, необходимо проводить комплекс мероприятий для повышения эффективности выявления, преимущественно ранней диагностики, заболеваний ЖКТ, в том числе и злокачественных, основываясь на нормативно-правовых актах, законах и приказах, четко регламентирующих проведение профилактических и диагностических мероприятий.

Специалисты, занимающиеся данным вопросом, и учреждения, в которых они работают, должны быть в большей степени оснащены необходимым инвентарем, оборудованием, расходными материалами и быть в полном объеме обучены для реализации программ ранней диагностики заболеваний ЖКТ.

Заключение

Полученные результаты использования метода оценки плотности двумерных ядер позволили определить оптимальные нормативы обеспеченности врачами-гастроэнтерологами ЛПУ на территории РФ. Внедрение данных нормативов в клиническую практику на основе нормативно-правовых актов в установленном порядке будет способствовать повышению качества оказания специализированной помощи пациентам гастроэнтерологического профиля.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Правительства Российской Федерации (контракт № 14.W03. 31. 0009 от 13.02.2017) для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Ссылка активна на 20.11.2020. <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>
2. Национальный проект «Здравоохранение»: утвержденный 24.12.2018 на Президиуме Совета при Президенте РФ

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 7 maja 2018 g. № 204 «O nacional'nyh celjah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda». Accessed Nov. 20.2020. (In Russian). <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>
2. Nacional'nyj projekt «Zdravoohranenie»: utverzhdenyj 24.12.2018 na Prezidiume Soveta pri Prezidente RF po strate-

- по стратегическому развитию и национальным проектам. Ссылка активна на 20.09.2020. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)//МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.– 2019 – С. 250. ISBN 978–5–85502–251–3
 4. Гурьянова Н.Е., Сачек О.И., Иванова М.А. Статистические показатели работы врачей-гастроэнтерологов в РФ в 2013–2017 гг. //Biomedical Photonics.– 2020 – Т. 9, № 2.– С. 36–44. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–36–44.
 5. Гурьянова Н.Е. Обеспеченность и укомплектованность врачами – гастроэнтерологами в Российской Федерации и в пилотных субъектах 2013–2017 гг. //Менеджер здравоохранения.– 2020 – № 5. URL: <http://www.idmz.ru/jurnali/menedger-zdravooohraneniya/2020/5/obespechennost-i-ukomplektovannost-vrachami-gastroenterologami-v-rossiiskoi-federatsii-i-v-pilotnykh-subektakh-2013-2017-gg>
 6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат)//Статистический сборник «Регионы России. Социально-экономические показатели». Москва: Росстат.– 2009, 2012, 2014, 2016, 2017.
 7. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства Здравоохранения Российской Федерации//Статистический материал. В 65 томах. Москва: Изд-во ЦНИИОИЗ.– 2008–2016.
 8. Федеральная служба государственной статистики//Информационные материалы о предварительных итогах Всероссийской переписи населения 2010 года. Численность населения районов и городских населенных пунктов субъектов Российской Федерации. М.: Росстат.– 2010.
 9. Приказ Минздрава СССР от 23.09.1981 г. № 1000 «О мерах по совершенствованию организации работы амбулаторно-поликлинических учреждений»
 10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 25 августа 2005 г. № 539 «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации»
 - gicheskomu razvitiju i nacional'nym proektam. Accessed Sept. 20.2020. (In Russian). <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie>
 3. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) – *MNIOI after P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRTS» of the Russia Federation Publ.*, 2019, pp. 250. ISBN 978–5–85502–251–3 (in Russian)
 4. Guryanova N. E., Sachek O. I., Ivanova M. A. Statistical indicators of gastroenterologists in the Russian Federation in 2013–2017. *Biomedical Photonics*. 2020, vol. 9 (2), pp. 36–44. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–36–44 (in Russian)
 5. Guryanova N. E. Provision and staffing of gastroenterologists in the Russian Federation and in pilot subjects 2013–2017. *Health care Manager*, 2020, № 5. (in Russian) <http://www.idmz.ru/jurnali/menedger-zdravooohraneniya/2020/5/obespechennost-i-ukomplektovannost-vrachami-gastroenterologami-v-rossiiskoi-federatsii-i-v-pilotnykh-subektakh-2013-2017-gg>
 6. Federalnaya Gosudarstvennaya Statisticheskaya Sluzhba (Rosstat). *Statisticheskii Sbornik Regiony Rossii. Sotsialno-Ekonomicheskiye Pokazateli [Federal State Statistics Service (Rosstat). Statistical Collection Regions of Russia. Socio-economic Indicators]. Moscow: Rosstat; 2009, 2012, 2014, 2016.* (in Russian)
 7. Tsentralnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya Minzdrava RF. *Statisticheskii Material. Central Research Institute of Organization and Informationization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical Materials*, 2008–2016, Vol. 1–65. (in Russian)
 8. Federalnaya Gosudarstvennaya Statisticheskaya Sluzhba. *Informatsionnye Materialy o Predvaritelnykh Rezultatakh Vserossiyskoy Perepisi Naseleniya 2010 Goda. Chislennost Naseleniya Rayonov i Gorodskikh Poselenih Subyektov Rossiyskoy Federatsii Federal State Statistics Service. Information Materials on the Preliminary Results of the all-Russian Census of 2010. The Population of Districts and Urban Settlements of the Subjects of the Russian Federation*, 2010. (in Russian)
 9. Order of the Ministry of health of the USSR of 23.09.1981 № 1000. Measures to improve the organization of outpatient clinics (in Russian)
 10. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of August 25, 2005 №. 539. Measures to improve the organization of gastroenterological care to the population of the Russian Federation (in Russian)

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в Редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор. Все направленные в Редакцию Журнала рукописи проходят проверку системой «Антиплагиат», в соответствии с требованиями Журнала оригинальности статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подаются через форму на сайте Журнала www.pdt-journal.com. Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Дополнительно отдельными файлами просим загрузить рисунки (в том числе графики), используемые в статье, в формате tiff, eps, cdr, с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см, jpg. или jpeg.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (Microsoft Word) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 10 мм.

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы (можно по отдельности), результаты, обсуждение, заключение, литература.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);
- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполняет исследования в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологических, биохимических и другие показатели величин, применяемые в медицине,

должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

Таблицы и рисунки нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Используемые в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются Автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов Автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Подаявая статью в Редакцию Журнала, Автор подтверждает, что Редакции передается бессрочное право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в любых Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет, в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, перевод статьи на любые языки, издание оригинала и переводов в любом виде и распространение по территории всего мира, в том числе по подписке. Автор гарантирует, что статья является оригинальным произведением и использование Редакцией предоставленного им авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие Автора(ов) с опубликованными правилами.



ЖИВАЯ
ЭНЕРГИЯ
СВЕТА



Фоторан е₆®

НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Действующее вещество природного происхождения
- ✓ Быстрое накопление в патологической ткани – 1,5-3 часа
- ✓ Отсутствие аллергических реакций
- ✓ Длительное хранение без потери активности вещества – 3 года
- ✓ Отсутствие гепато и нефротоксичности, низкая фототоксичность
- ✓ Низкая стоимость

ПАРТНЁРЫ:



Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии

Адыгейский республиканский
онкологический диспансер

СККОД

ГБУЗ Челябинский областной клинический
центр онкологии и ядерной медицины

По вопросам
приобретения

+7 (495) 659-64-93
+7 (499) 726-26-98



ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



«ФОТОДИТАЗИН®» гель — РУ № ФСР 2012/13043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий — РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| ✓ дерматология | ✓ офтальмология |
| ✓ гинекология | ✓ травматология и ортопедия |
| ✓ урология | ✓ комбустиология |
| ✓ торакальная хирургия | ✓ гнойная хирургия |
| ✓ стоматология | ✓ ангиология |
| ✓ нейрохирургия | |

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „онкология“»

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

ООО «БЕТА-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2
Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00
E-mail: fotoditazin@mail.ru

