

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL

PHOTONICS

Том 10, № 1, 2021

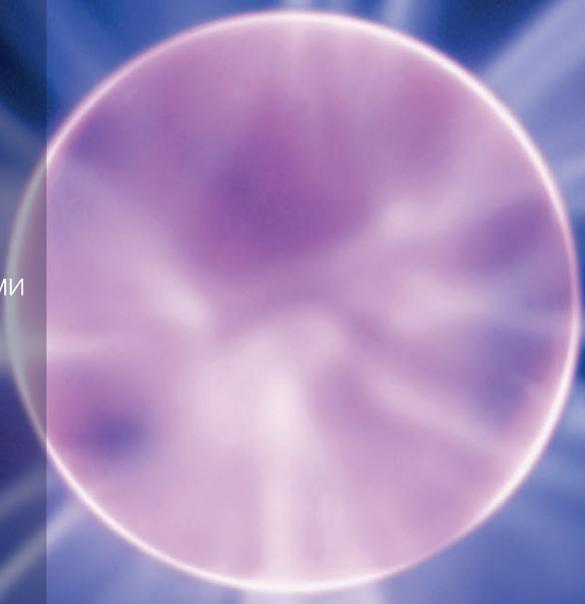
В НОМЕРЕ:

Preliminary investigation on performance of photodiode sensor as a dosimeter

Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии

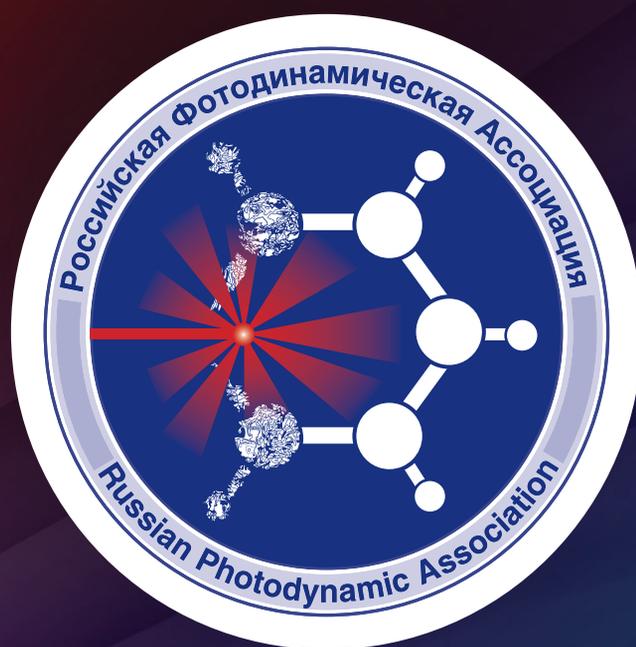
Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями

Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы)



BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мультидисциплинарный 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 МОРЭ».

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»

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

Bolotine 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)

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 Kreneva 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

Preliminary investigation on performance of photodiode sensor as a dosimeter

Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A.

4

Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии

С.А. Шинкарев, С.В. Болдырев, А.П. Загадаев, В.Н. Подольский, В.А. Борисов, Ю.И. Костюшина

11

Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями

Р.А. Салеев, С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун, Г.Т. Салеева, Ю.В. Блашкова, Е.В. Валеева

17

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы)

Д.Ю. Семенов, Ю.Л. Васильев, С.С. Дыдыкин, Е.Ф. Странадко, В.К. Шубин, Ю.К. Богомазов, В.А. Морохотов, А.Н. Щербюк, С.В. Морозов, Ю.И. Захаров

25

ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**Оптимизация оказания специализированной медицинской помощи пациентам с новообразованиями челюстно-лицевой области на территории Пензенской области России**

М.В. Лебедев, К.И. Керимова

32

ORIGINAL ARTICLES

Preliminary investigation on performance of photodiode sensor as a dosimeter

Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A.

4

Antimicrobial photodynamic therapy in voice rehabilitation of patients after laryngectomy

Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P., Podolsky V.N., Borisov V.A., Kostyushina Y.I.

11

Optimization of antibacterial therapy in patients with endo-periodontal lesions

Saleev R.A., Blashkova S.L., Krikun E.V., Saleeva G.T., Blashkova J.V., Valeeva E.V.

17

REVIEWS OF LITERATURE

Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature)

Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I.

25

HEALTHCARE
MANAGEMENT**Optimization of provision of specialized medical care for patients with maxillofacial neoplasms in the Penza region of Russia**

Lebedev M.V., Kerimova K.I.

32

PRELIMINARY INVESTIGATION ON PERFORMANCE OF PHOTODIODE SENSOR AS A DOSIMETER

Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A.
Universiti Sains Malaysia, Malaysia

Abstract

Radiation dosimetry in the health and medicine field is crucial to ensure there is no unnecessary ionizing radiation exposure to patients and personnel. While various types of semiconductor dosimeters are available, photodiode sensors are seen as a reliable and cost-effective immediate dosimeter. This study investigates the capabilities of a monolithic photodiode with an on-chip trans-impedance amplifier as a dosimeter in diagnostic radiology. A photodiode sensor covered with black insulation tape is irradiated with the diagnostic x-ray of potential in range between 40 to 90 kV with constant tube current-time product of 50 mAs at 60 cm source-to-detector distance (SDD). Exposures of different tube current at the range of 10 to 250 mA with a constant tube voltage of 70 kVp at the same setup are made. The photodiode sensor connected to the electrometer gives out readings in the millivolt (mV), and the output of the photodiode and semiconductor detector is recorded. The photodiode's energy dependency, reproducibility, dose response, and distance dependency were evaluated as the capabilities of the photodiode to be used as a dosimeter. For energy dependency, it shows a linearity of 0.9458, while the response to increasing tube current with a constant tube voltage shows the R^2 of 0.912. The photodiode shows good dependency on the tube voltage and tube current. Other than that, it also showed a linear coefficient of 0.5138 for distance dependence which is considered as a good linearity fit value for a photodiode as initial performance. However, its reproducibility is poor due to its large capacitance. This monolithic photodiode with an on-chip trans-impedance amplifier has demonstrated good results for energy dependency but poor results for reproducibility. However, the photodiode can be improvised in the future to ensure it is suitable as a dosimeter.

Keywords: radiation dosimetry, dosimeter, photodiode sensor.

For citations: Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A. Preliminary investigation on performance of photodiode sensor as a dosimeter, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, No 1, pp. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-4-10

Contacts: Md Radzi Y., email: yasminradzi@usm.my

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИОДНОГО СЕНСОРА В КАЧЕСТВЕ ДОЗИМЕТРА

Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A.
Научный университет Малайзии, Малайзия

Резюме

Дозиметрия излучения в области здравоохранения и медицины имеет решающее значение для предотвращения ненужного воздействия ионизирующего излучения на пациентов и персонал. Несмотря на доступность различных типов полупроводниковых дозиметров, фотодиодные датчики считаются надежными и экономичными непосредственными дозиметрами. В этом исследовании изучаются возможности использования монолитного фотодиода со встроенным трансимпедансным усилителем в качестве дозиметра в диагностической радиологии. Фотодиодный датчик, покрытый черной изоляционной лентой, облучался диагностическим рентгеновским излучением в диапазоне напряжений на излучателе от 40 до 90 кВ с постоянной экспозицией 50 мАс с расстояния в 60 см до детектора (SDD). На одной и той же установке производятся воздействия различного тока трубки в диапазоне от 10 до 250 мА с постоянным напряжением трубки 70 кВ. Фотодиодный датчик, подключенный к электрометру, выдает показания в милливольтах (мВ), а выходной сигнал фотодиода и полупроводникового детектора записывается. Энергетическая чувствительность фотодиода, воспроизводимость, реакция на дозу и зависимость от расстояния были оценены как возможности фотодиода для использования в качестве дозиметра. Для зависимости от энергии он показывает линейность 0,9458, в то время как для реакции на увеличение тока трубки при постоянном напряжении трубки R^2 равен 0,912. Фотодиод показывает хорошую зависимость от напряжения лампы и тока трубки. Помимо этого, он также показал линейный коэффициент 0,5138 для зависимости от расстояния, который считается хорошим значением при линейной подгонке для фотодиода в качестве начальных характеристик. Однако его воспроизводимость недостаточно высока из-за большой емкости. Таким образом, изучаемый монолитный фотодиод со встроенным трансимпедансным усилителем показал хорошие результаты по энергетической зависимости, но низкие результаты по воспроизводимости. Тем не менее, в будущем фотодиод может быть усовершенствован, чтобы обеспечить его пригодность в качестве дозиметра.

Ключевые слова: радиационная дозиметрия, дозиметр, фотодиодный датчик.

Для цитирования: Md Radzi Y., Zulkafli N., Omar A. Пилотное исследование эффективности использования фотодиодного сенсора в качестве дозиметра // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-4-10

Контакты: Md Radzi Y., email: yasminradzi@usm.my

Introduction

Radiation dosimetry is an important method to measure the exposure of ionizing radiation to the patients, personnel, and the public. To measure and evaluates the ionizing radiation, a radiation detector or dosimeter is used. The dosimeter is the essential equipment required for radiation detection, especially in radiation monitoring and radiation protection. Radiation detectors or dosimeters operate in three types of operation modes which are pulse mode, current mode, and voltage mode. The most common mode of dosimeters is the pulse mode. For pulse mode, the signal from each interaction is processed individually. Thus, it is impractical for high event rates because it will increase the dead time, and a lot of signals could not be detected [1]. There are properties that a dosimeter must possess at least one for it to function as a radiation dosimeter, which are linearity, precision and accuracy, dose rate dependence, energy dependence, and directional dependence. In the market, nowadays, various dosimeters had been developed over the years, which can be used in specific energy range, type of radiation, and type of detection. There are radiation detectors that provide instant read-outs like survey meters and display accumulated exposure doses such as optically stimulated luminescence (OSL) dosimeter and thermal luminescence dosimeter (TLD). The one that provides instant reading is generally used in radiation protection to inspect leakage or spillage of the radioactive source. TLD and OSLD are the essential dosimeter that is compulsory for workers in the radiation-related department like in the oncology department and diagnostic radiology department.

There are various types of dosimeters, such as gas-filled detectors and semiconductor detectors. Geiger-Muller survey meter is one kind of gas-filled dosimeter that operates in the Geiger-Muller region. Farmer's type of ionization chamber (IC) is another type of gas-filled detector. It is used in quality assurance in radiotherapy. For semiconductor detectors, there are metal-oxide semiconductor field effect transistors (MOSFET) and silicon diode dosimetry. Both semiconductor detectors are generally used for in-vivo dosimetry in radiotherapy due to their small sizes and good energy resolution.

The Silicon diode dosimetry system is used in clinical dosimetry for measurements of depth-dose, dose profiles, and output factors. It is increasingly used for

small field dosimetry in modern therapy techniques as they have a very small size of the sensitive volume [2]. Silicon diodes have found utility in radiation dosimetry principally because a diode produces a current approximately 18,000 times that of an ionization chamber of equal sensitive volume [3]. It is mentioned by Yarahmadi, M. et al., that diode has high spatial resolution and high sensitivity, but it gives response dependence to energy [2]. Unlike MOSFET, the silicon diode dosimetry system is harder to set up since they required a long wire connected from them to the reader for read-out since it provides immediate read-out that is not recorded by any system.

The photodiode is the alternative to the silicon diode dosimeter because it has small size, real-time operation, low cost, high accuracy, and precision attainable in a wide range of doses [4]. The only lack of photodiode is its sensitivity that varied with temperature, dose rate, and its efficiency degrades over time.

Photodiodes have been widely used in biomedical application as x-ray detectors in CAT scan, analyzers of blood particles, as well as pulse oximeters due to their excellent properties of fast response times at absolutely low cost compared to TLDs.

In this study, photodiode sensitivity is evaluated by comparing the OPT101 photodiode to the commercialized semiconductor detector, PTW detector. The photodiode is selected as an alternative device for silicon diode dosimetry due to its fundamental properties, which are energy dependency and dose linearity.

In terms of energy dependency, a study conducted by Oliveira, where they used four photodiodes with different specifications, found that there is a higher dependency in the 33 keV up to 100 keV energy range, but it could be the result of attenuation due to the coatings [5]. The other two studies found that the photodiode output increases with the tube voltage at the maximum energy of X-rays [4,6]. For dose linearity, a study by Paschoal, Souza, and Santos found that the tested BPW 34S photodiode presents a linear response with air kerma [7]. Also, another study used photodiode and found that the output of photodiode linearly proportional to the dose delivered [4]. Therefore, the objectives of this study are to analyze the reproducibility and consistency of OPT101 photodiode performances and to evaluate the OPT101 photodiode efficiency and sensitivity.

Materials and methods

The OPT101 monolithic photodiode with a built-in transimpedance amplifier, as shown in Fig. 1, is used as the sensor for detecting the ionizing radiation from the x-ray machine. This photodiode has a sensitive area of 2.29 mm x 2.29 mm and a large capacitance of 1200 pF. It has high responsivity to the ambient light with a wavelength of 650 nm. The OPT101 photodiode is connected to the digital multimeter to obtain the output response of the photodiode after being irradiated with the x-rays from Toshiba KX0-50s x-ray machine with energy range from 40 kV to 90 kV. At 60 cm source-to-detector distance (SDD), a semiconductor detector is also placed to measure the dose received by the photodiode. The OPT101 photodiode and PTW semiconductor detector are placed side-by-side with the same separation from the center of the light field. They are not placed along with the direction of the x-ray tube (anode-cathode) due to the anode heel effect. The PTW detector is connected to an electrometer and gives a read-out in mGy unit. The results obtained from the PTW detector and photodiode are compared to investigate the capabilities of the photodiode as a dosimeter.

To ensure the result obtained is not influenced by the ambient light, the photodiode is covered with black tape since the photodiode is sensitive to the ambient light and high responsivity to the light with a wavelength of 650 nm. Other than that, a lead shield is placed below the photodiode and PTW semiconductor detector to reduce the backscattered radiation from the table. Without the lead shield, the result obtained may be influenced by the backscattered radiation and leads to increases in readings. The value of non-irradiated output voltage of the photodiode indicated by the multimeter was initially recorded for control purposes.

To evaluate the photodiode performance as a dosimeter, the characterization of the photodiode is assessed. Energy dependence, dose response, distance dependence, and reproducibility of the photodiode are tested. Also, the sensitivity of the photodiode is analyzed by comparing it to a commercialized semiconductor detector, R/F/D PTW semiconductor detector.

The setup for energy dependence, dose response, reproducibility, and sensitivity are the same (Fig. 1). However, for energy dependence and sensitivity tests, the tube potential is increased from 40 kVp to 90 kVp with 10 kVp increment with a fixed tube current of 50 mA. The graph of output-dose response is obtained to evaluate the rate of output response increment with dose, while for the dose response test, the tube current increases from 10 mA to 250 mA with fixed tube potential of 70 kVp. For the reproducibility test, where the exposure factors are fixed at 70 kVp and 50 mAs, three exposures are made every day for five consecutive days. The distance dependency test is performed with fixed exposure factors of 70 kVp

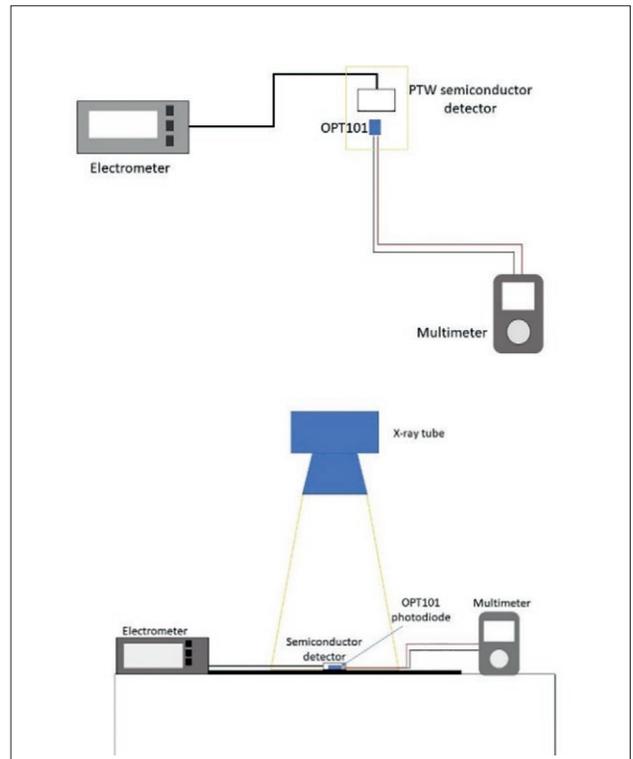


Fig. 1. Experimental setup of photodiode and semiconductor detector under the x-ray irradiation

Рис. 1. Экспериментальная установка для исследования фотодиода и полупроводникового детектора в поле рентгеновского излучения

and 50 mAs, with increasing SDD from 60 cm to 100 cm with 10 cm increment. For the sensitivity test, where the dose of the photodiode is compared to the dose by the PTW R/F/D semiconductor detector, the rate of output increases with the dose of the dose-output response is extracted. The characterization of the photodiode is analyzed based on the result obtained. The obtained data were plotted with a standard error of 5%.

Results

Energy dependency

The value of non-irradiated photodiode was recorded to be -1.232 mV. In the energy dependence study, where the tube potential increases by a step of 10 with a fixed tube current of 50 mA, the result in Fig. 2 showed a linear coefficient of 0.9458, which is a good linear fit value. Fig. 2 also shows the output response of OPT101 photodiode as the tube voltage increases from 40 kVp to 90 kVp. Based on the graph, the output response of photodiode for 40 kVp is greater than 50 kVp, and at 60 kVp and above, the output responses increase with tube potential.

Dose response

Fig. 3 presents the result of the output response of OPT101 photodiode with increasing tube current and

fixed tube potential of 70 kVp. The graph shows the increasing pattern of the output signals as the tube current increases.

As the tube current increases from 10 mA to 20 mA, the increment of the output signals is quite small; however, the output signal started increasing above 50 mA to 250 mA. The linear coefficient for dose response of OPT101 photodiode is 0.912, which is a good linearity fit value.

Distance dependency

Fig. 4 shows the output signals of the OPT101 photodiode as the distance between the photodiode and the x-ray source increasing from 60 cm to 100 cm with a 10 cm increment. At 100 cm SDD, the output signal is the lowest while at 70 cm SDD, the output signal is the highest. The linear coefficient for the distance dependence test is 0.5012, which is considered a low linearity fit value; however, it is good enough for a performance of a photodiode. The highest deviation is 1.721 of 70 cm SDD, while the lowest deviation is 0.404 of 80 cm SDD.

Reproducibility

Fig. 5 presents the reproducibility of the output response of OPT101 photodiode with the same technical factors of 70 kVp, 50 mAs, and 60 cm SDD. The readings were taken for five consecutive days. The graph shows the polynomial fit coefficient for reproducibility is 0.9247 and a standard deviation of 2.022. Contrarily, a degradation of dose accumulation was recorded for the period of 5 days.

Sensitivity

Fig. 6 presents the graph of output response to dose with a linear coefficient of 0.9711, which shows that the output response of photodiode proportional to dose. The higher the dose, the greater the output signal detected by the photodiode. Fig. 7 presents the graph for measured doses of OPT101 photodiode and PTW detector. The dose measured by the PTW detector increases as the energy increases. However, for the photodiode, the increase of output signals as the energy increases are not noticeable. In terms of sensitivity, the PTW detector is more sensitive than the OPT101 photodiode since the slope of the increment of the dose is steeper than the slope of the photodiode.

Discussion

For the energy dependence test, where the tube potential increases from 40 kVp to 90 kVp, the output response of the photodiode increases with the tube potential. Tube potential indicates the energy of the photons. The greater the tube potential, the higher the energy of the photons. Thus, the photodiode's output response increases as the energy increases. A study by Naziffard, Suh and Mahmoudieh also has the same finding where they

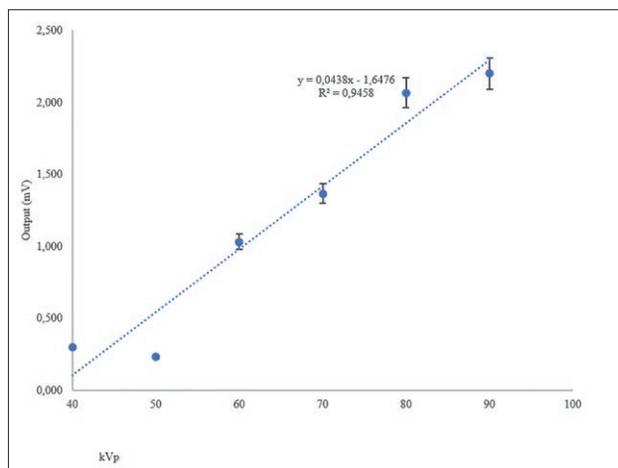


Fig. 2. Output response of photodiode as tube potential increases
Рис. 2. Выходной отклик фотодиода при увеличении потенциала излучателя

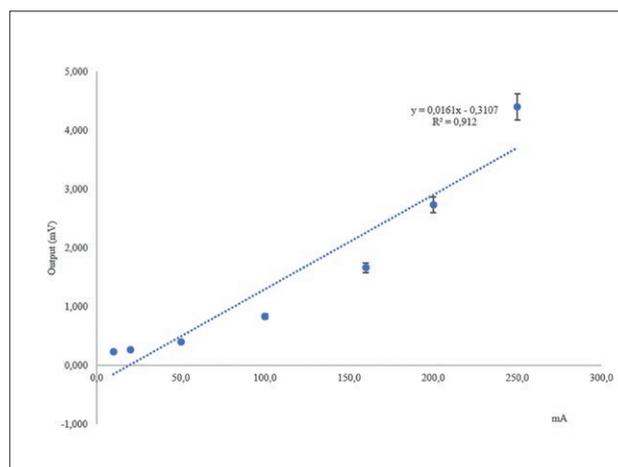


Fig. 3. Output response of photodiode with varied tube current
Рис. 3. Выходная характеристика фотодиода при изменении тока на излучателе

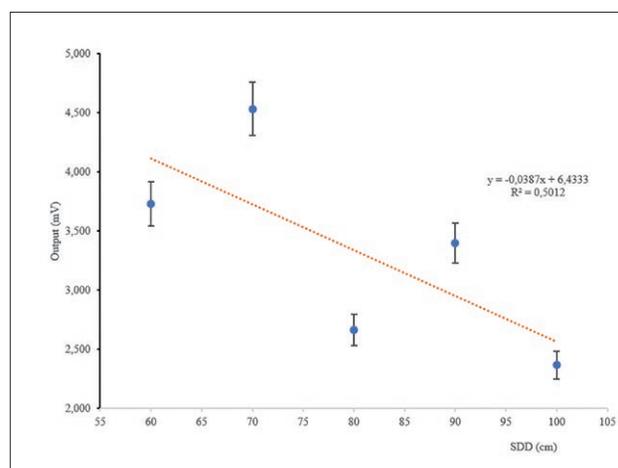


Fig. 4. Output response of photodiode to variation in distance
Рис. 4. Выходной отклик фотодиода на изменение расстояния

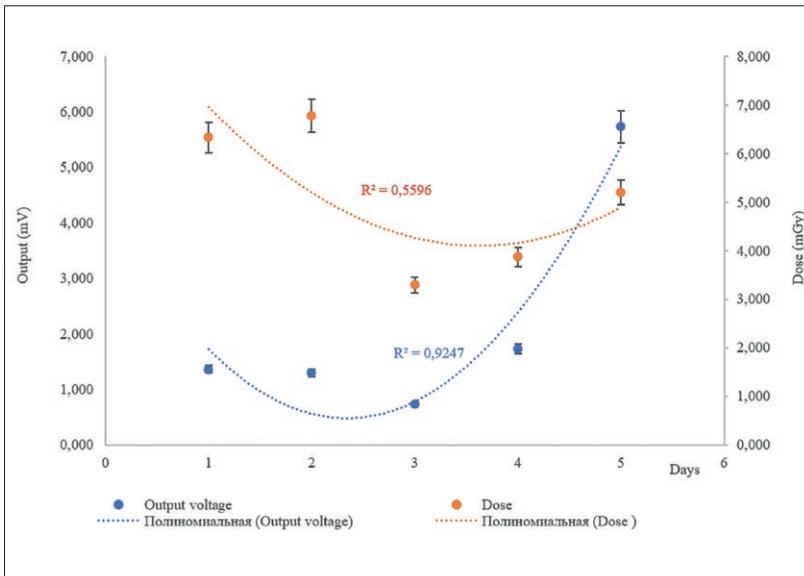


Fig. 5. The result for reproducibility of the photodiode for five consecutive days with deterioration of dose in mGy. Data were presented in polynomial fit and 5% standard error bar

Рис. 5. Результат воспроизводимости показаний фотодиода в течение пяти дней подряд с ухудшением дозы в мГр. Данные представлены в виде полиномиальной аппроксимации и шкалы стандартной ошибки 5%

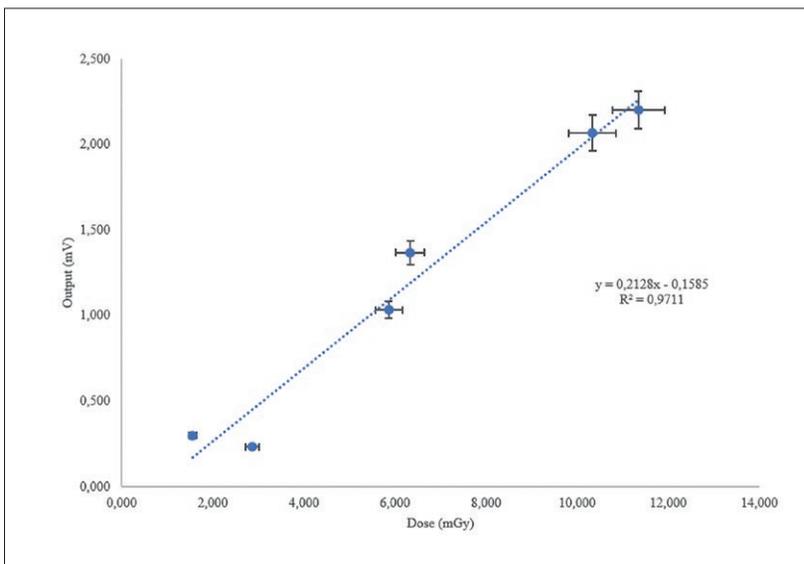


Fig. 6. Output response to increasing dose

Рис. 6. Отклик на увеличение дозы

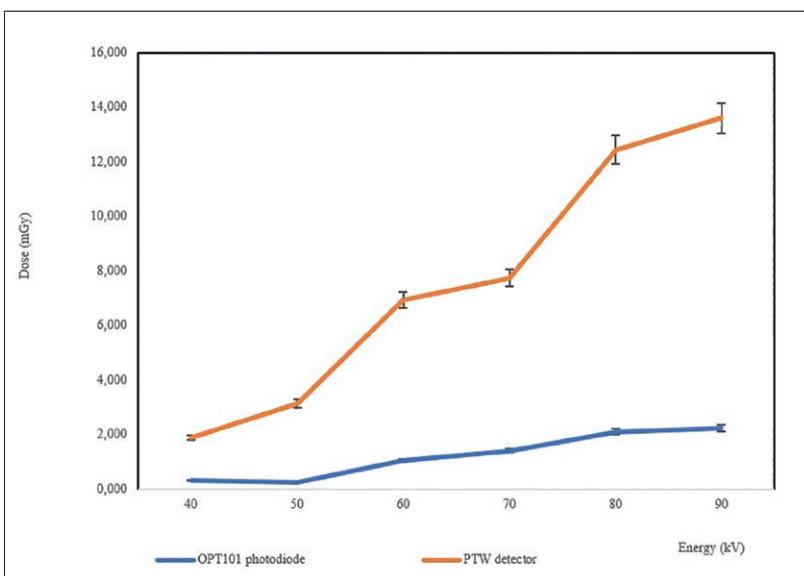


Fig. 7. Comparison of dose between R/F/D PTW semiconductor detector and OPT101 photodiode

Рис. 7. Сравнение дозы между полупроводниковым детектором R / F / D PTW и фотодиодом OPT101

stated that the PIN photodiode output increases with tube potential that is the maximum energy of x-rays [6].

In dose response test, radiation exposure is made at a fixed 70 kVp and increasing tube current, from 10 mA to 250 mA. The tube current indicates the number of photons. Therefore, the higher the tube current, the greater the number of radiation-generated carriers collected by the electrometer since the number of photons increases with tube current. The good linear coefficient for increasing tube current for OPT101 photodiode coincides with the findings from Damulira's study where the number of charges drift in PN junctions was linear to the number of photons in the x-ray beam [8].

Distance plays a role in measuring radiation exposure. Based on inverse square law, where the greater the distance between the x-ray source and the detector, the lower the intensity of radiation. In this work, the tested photodiode showed a linear coefficient of 0.5138 on the increasing distance, SDD due to the high capacitance of photodiode. The linear fit value is considered a good response for varied distances for a photodiode. The distance dependence of the photodiode is related to the Compton effect and photoelectric effect that occurs during the irradiation of the photodiode.

OPT101 photodiode showed a potentially good reproducibility when it was tested for five consecutive days. The discharge of stored charges in the capacitance within the photodiode leads to fluctuation of the output signal of the photodiode, which resulted in a slight deviation. There is no known justification yet for the inception between the dose accumulation and output response in the reproducibility test. However, the early hypothesis can be made that saturation point of the output and radiation dose is achieved, which where the photodiode can no longer be used as a dosimeter.

Dose-output response has been observed to be proportional to the increasing energy. This is supported by a statement that sensitivity loss as a function of radiation damage depends on the photodiode's characteristics, the energy of the source, and the total absorbed dose [9]. Moreover, the radiation-induced current of photodiodes only flows during the exposure, thus giving a direct measurement/output electric signal [10]. This implies that photodiodes are active and real-time dosimeters [9].

Lastly, the OPT101 photodiode has poor sensitivity since the increased dose measured by the photodiode is small and not noticeable due to the low output signals compared to PTW detector. To increase the output response of the photodiode, adding multiple photodiodes will improve the sensitivity.

Conclusion

In this paper, the experimental evaluation of the OPT101 photodiode is performed to assess its performance as an immediate dosimeter. The OPT101 photodiode displays a good linear coefficient for energy dependence and dose response. For distance dependence, even though the linear coefficient is poor, it is considered good enough for a photodiode. The response of the photodiode to distance still could be improved further. The OPT101 photodiode also showed good reproducibility and sensitivity. Since OPT101 photodiode possesses the properties of a good semiconductor dosimeter, further study could be performed to enhance the capability of it to be used as an immediate dosimeter also the development of biomedical application in the future.

Acknowledgments

The authors appreciate the School of Physics, Universiti Sains Malaysia for full support of this project.

REFERENCES

1. Seco, J., Clasié, B., & Partridge, M. Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 2014, Vol. 59(20), pp. 303–347. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/20/R303>
2. Yarahmadi, M., Wegener, S., & Sauer, O. A. Energy and field size dependence of a silicon diode designed for small-field dosimetry. *Medical Physics*, 2016, Vol. 44 (5), pp. 1958–1964. <https://doi.org/10.1002/mp.12195>
3. Dixon, R. L., & Ekstrand, K. E. Silicon diode dosimetry. *The International Journal of Applied Radiation And Isotopes*, 1982, Vol. 33(11), pp. 1171–1176. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(82\)90242-3](https://doi.org/10.1016/0020-708X(82)90242-3)
4. Romei, C., Di Fulvio, A., Traino, C. A., Ciolini, R., & d'Errico, F. Characterization of a low-cost PIN photodiode for dosimetry in diagnostic radiology. *Physica Medica*, 2015, Vol. 31(1), pp. 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.11.001>
5. Oliveira, C. N. P., Khoury, H. J., & Santos, E. J. P. PiN photodiode performance comparison for dosimetry in radiology applications. *Physica Medica*, 2016, Vol. 32(12), pp. 1495–1501. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.10.018>

ЛИТЕРАТУРА

1. Seco, J., Clasié, B., & Partridge, M. Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging // *Physics in Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 59(20). P. 303–347. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/20/R303>
2. Yarahmadi, M., Wegener, S., & Sauer, O. A. Energy and field size dependence of a silicon diode designed for small-field dosimetry // *Medical Physics*. – 2016. – Vol. 44 (5). – P. 1958–1964. <https://doi.org/10.1002/mp.12195>
3. Dixon, R. L., & Ekstrand, K. E. Silicon diode dosimetry // *The International Journal of Applied Radiation And Isotopes*. – 1982. – Vol. 33(11). – P. 1171–1176. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(82\)90242-3](https://doi.org/10.1016/0020-708X(82)90242-3)
4. Romei, C., Di Fulvio, A., Traino, C. A., Ciolini, R., & d'Errico, F. Characterization of a low-cost PIN photodiode for dosimetry in diagnostic radiology // *Physica Medica*. – 2015. – Vol. 31(1). – P. 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.11.001>
5. Oliveira, C. N. P., Khoury, H. J., & Santos, E. J. P. PiN photodiode performance comparison for dosimetry in radiology applications // *Physica Medica*. – 2016. – Vol. 32(12). – P. 1495–1501. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.10.018>

6. Nazifard, M., Suh, K. Y., & Mahmoudieh, A. Experimental analysis of a novel and low-cost pin photodiode dosimetry system for diagnostic radiology. *Review of Scientific Instruments*, 2016, Vol. 87(7). <https://doi.org/10.1063/1.4955170>
 7. Paschoal, C. M. M., Souza, D. N., & Santos, L. A. P. Characterization of three photodetector types for computed tomography dosimetry. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2011, Vol. 80(8), pp. 92–95.
 8. Damulira, E., Yusoff, M. N. S., Omar, A. F., & Taib, N. H. M. A review: Photonic devices used for dosimetry in medical radiation. *Sensors (Switzerland)*, 2019, Vol. 19(10), pp. 1–28. <https://doi.org/10.3390/s19102226>
 9. Anđelkovi'c, M.S.; Risti'c, G.S. Feasibility study of a current mode gamma radiation dosimeter based on a commercial PIN photodiode and a custom made auto-ranging electrometer. *Nucl. Technol. Radiat. Prot.*, 2013, Vol. 28, pp. 73–83.
 10. Oliveira, C.N.; Khoury, H.J.; Santos, E.J. PiN photodiode performance comparison for dosimetry in radiology applications. *Phys. Med.*, 2016, Vol. 32, pp. 1495–1501.
6. Nazifard, M., Suh, K. Y., & Mahmoudieh, A. Experimental analysis of a novel and low-cost pin photodiode dosimetry system for diagnostic radiology // *Review of Scientific Instruments*. – 2016. – Vol. 87(7). <https://doi.org/10.1063/1.4955170>
 7. Paschoal, C. M. M., Souza, D. N., & Santos, L. A. P. Characterization of three photodetector types for computed tomography dosimetry // *World Academy of Science, Engineering and Technology*. – 2011. – Vol. 80(8). – P. 92–95.
 8. Damulira, E., Yusoff, M. N. S., Omar, A. F., & Taib, N. H. M. A review: Photonic devices used for dosimetry in medical radiation // *Sensors (Switzerland)*. – 2019. – Vol. 19(10). – P. 1–28. <https://doi.org/10.3390/s19102226>
 9. Anđelkovi'c, M.S.; Risti'c, G.S. Feasibility study of a current mode gamma radiation dosimeter based on a commercial PIN photodiode and a custom made auto-ranging electrometer. *Nucl // Technol. Radiat. Prot.* – 2013. – Vol. 28. – P. 73–83.
 10. Oliveira, C.N.; Khoury, H.J.; Santos, E.J. PiN photodiode performance comparison for dosimetry in radiology applications // *Phys. Med.* – 2016. – Vol. 32. – P. 1495–1501

АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ГОЛОСОВОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

С.А. Шинкарев^{1,2}, С.В. Болдырев¹, А.П. Загадаев¹, В.Н. Подольский¹, В.А. Борисов^{1,2},
Ю.И. Костюшина³

¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

³Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Резюме

Статья посвящена проблеме голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии. Рассмотрены современные возможности восстановления голосовой функции после ларингэктомии, способы увеличения срока эксплуатации голосовых протезов, представлен авторский метод профилактики инфекции голосовых протезов с помощью антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. Проведение антимикробной ФДТ голосовых протезов позволило увеличить средний срок эксплуатации до 11,9 мес по сравнению с контрольной группой (6,8 мес), где для профилактики использовали ежемесячный прием 150 мг флуконазола. Антимикробная ФДТ позволяет существенно продлить срок эксплуатации голосовых протезов, не имеет побочных явлений, хорошо переносится больными.

Ключевые слова: рак гортани, ларингэктомия, голосовая реабилитация, голосовой протез, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Шинкарев С.А., Болдырев С.В., Загадаев А.П., Подольский В.Н., Борисов В.А., Костюшина Ю.И. Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 11–16. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16

Контакты: Загадаев А.П., e-mail: liponkology@mail.ru

ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN VOICE REHABILITATION OF PATIENTS AFTER LARYNGECTOMY

Shinkarev S.A.^{1,2}, Boldyrev S.V.¹, Zagadaev A.P.¹, Podolsky V.N.¹, Borisov V.A.^{1,2}, Kostyushina Y.I.³

¹Lipetsk State Oncology Clinic, Lipetsk, Russia

²Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

³Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

The article is devoted to the problem of voice rehabilitation of patients after laryngectomy. Modern possibilities of repairing laryngeal vocal function, methods for extending the lifetime of voice prostheses are considered. The author's method of prevention of infection of vocal prostheses using the antimicrobial photodynamic therapy (PDT) with chlorin-type photosensitizer Radagel is presented. Performing antimicrobial PDT of vocal prostheses increased the average operating time to 11.9 months compared to the control group (6.8 months), where a monthly dose of 150 mg of fluconazole was used for prevention. The method developed by the authors makes it possible to significantly extend the lifetime of vocal prostheses, is devoid of adverse events, is well tolerated by patients.

Keywords: laryngeal cancer, laryngectomy, vocal rehabilitation, voice prosthesis, photodynamic therapy.

For citations: Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P., Podolsky V.N., Borisov V.A., Kostyushina Y.I. Antimicrobial photodynamic therapy in voice rehabilitation of patients after laryngectomy, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 11–16. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16

Contacts: Zagadaev A.P., e-mail: liponkology@mail.ru

Введение

Рак гортани – наиболее часто встречаемое злокачественное новообразование верхних дыхательных путей [1]. Поздняя выявляемость опухоли, соотношение заболевших мужчин и женщин 16:1, преобладание мужчин старше 50 лет, морфологическая однородность опухоли – характерные особенности рака гортани [2].

Согласно современным подходам к лечению, ларингэктомия показана большинству пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, соответствующим стадии T3–4N0–2 [3]. Тотальная ларингэктомия неизбежно приводит к потере голосовой функции, что вызывает существенную психологическую травму, заставляя некоторых больных отказываться от выполнения калечащей операции. Поэтому важнейшей задачей после удаления гортани является восстановление голосовой функции. Хорошо известны три способа голосовой реабилитации после ларингэктомии: пищеводный голос, голосообразующие аппараты и трахео-пищеводное шунтирование с установкой голосового протеза.

Логопедический метод формирования пищеводного голоса требует длительных занятий с пациентом. При этом успешное овладение пищеводным голосом достигается у 24–83% больных [4–6]. Голосообразующими аппаратами («электрогортань») пользуются не более 10% больных, перенесших ларингэктомию, поскольку формирующийся голос обладает неприятным «металлическим» тембром [7].

Наиболее востребованным методом голосовой реабилитации после ларингэктомии на современном этапе является трахео-пищеводное шунтирование с имплантацией в просвет шунта специального приспособления – голосового протеза [8]. Впервые голосовой протез был разработан американским ученым Singer-Bloom в 1980 г. Первые отечественные голосовые протезы были разработаны В.О. Ольшанским и Л.Г. Кожановым в 1989 г. [9]. Голосовой протез представляет собой клапан, изготовленный из специального силикона, обеспечивающий однонаправленное поступление воздуха из трахеи в пищевод и препятствующий попаданию содержимого пищевода в дыхательные пути (рис. 1). Использование методики голосового протезирования позволяет более чем у 90% пациентов добиться восстановления речи [10].

Основным недостатком методики трахео-пищеводного шунтирования с голосовым протезированием является необходимость периодической замены голосового протеза. Протезы, имплантируемые в трахео-пищеводную фистулу, находятся в нестерильных условиях, что приводит к их микробному обсеменению, перифокальному воспалению и подтеканию жидкости из пищевода в просвет трахеи. Учитывая микробиологические особенности флоры полости рта и глотки у онкологических больных, длительно

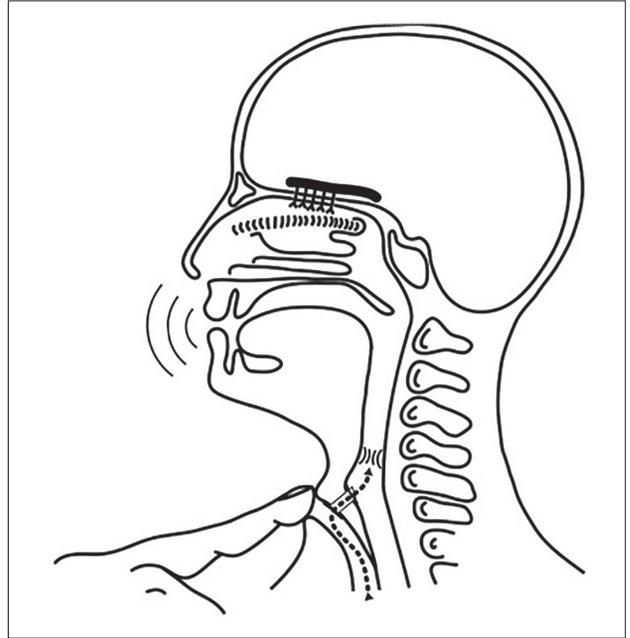


Рис. 1. Механизм образования голоса при трахео-пищеводном шунтировании с голосовым протезированием
Fig. 1. Mechanism of voice formation in tracheo-esophageal shunting with vocal prosthetics



Рис. 2. Микробная контаминация голосового протеза с образованием вегетаций на клапане и пищеводном фланце (стрелка)
Fig. 2. Microbial contamination of the vocal prosthesis with the formation of vegetations on the valve and esophageal flange (arrow)

получающих терапию, вызывающую иммуносупрессию, развитие кандидоза слизистой оболочки является распространенным явлением [11]. Под действием условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры происходит разрушение материала голосового протеза, нарушается работа его клапана (рис. 2).

При бактериологическом исследовании смывов с голосовых протезов при их замене были выделены различные типы грибов и условно-патогенные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и др.) [12]. Средний срок эксплуатации голосовых протезов составляет от 6 до 12 мес [13].

В клинической практике разработаны различные методы профилактики развития инфекции в области голосового протеза. Это местное воздействие с помощью антисептических и противогрибковых растворов (3% раствор перекиси водорода, 3% раствор клотримазола (Кандид), 0,01% раствор мирамистина), ежедневная чистка голосового протеза специальной щеткой, определенные гигиенические и диетические рекомендации, пероральное и местное применение пробиотиков, содержащих лактобактерии, лечение гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, системное применение противогрибковых препаратов (флуконазол, амфотерицин, нистатин, ирунин) [4,7]. Производителями сконструированы голосовые протезы с включением нитей серебра для увеличения срока их эксплуатации [11]. Тем не менее, многообразие существующих способов решения проблемы микробной контаминации голосовых протезов говорит об отсутствии эффективного метода профилактики. Системный прием противогрибковых препаратов сопряжен с риском побочных явлений, развитием резистентности микроорганизмов к антифунгинозным лекарственным средствам. Таким образом, назрела настоятельная необходимость в поиске новых подходов к решению проблемы профилактики инфекционного поражения голосовых протезов у больных после ларингэктомии.

Прогресс медицины привел к появлению принципиально нового способа воздействия на биологические объекты – фотодинамической терапии (ФДТ), связанного с взаимодействием лазерного излучения и нового класса фармакологических лекарственных средств – фотосенсибилизаторов (ФС). Антимикробная ФДТ заключается в избирательной окислительной деструкции патогенных микроорганизмов при комбинированном воздействии ФС и оптического излучения соответствующего спектрального состава, что приводит к развитию фотодинамической реакции. В последние годы появилось много сообщений об успешной эрадикации различных микроорганизмов с помощью антимикробной ФДТ, в том числе имеются данные об эффективной инактивации антибиотикорезистентных биопленок [14,15]. Объектами антимикробной ФДТ

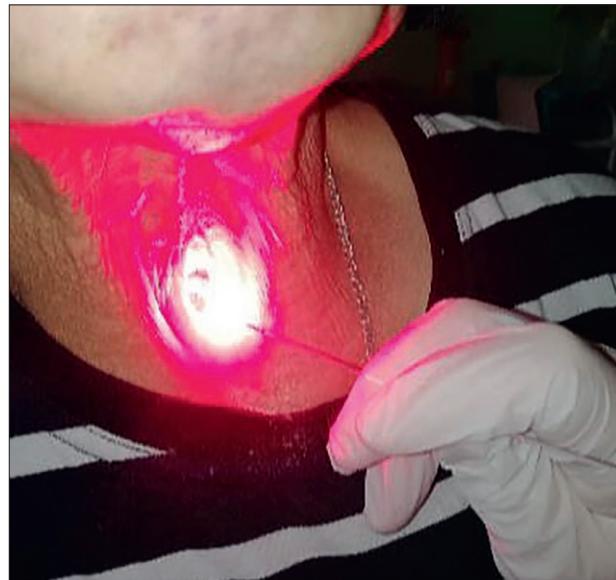


Рис. 3. Сеанс антимикробной фотодинамической терапии голосового протеза

Fig. 3. Session of antimicrobial photodynamic therapy of vocal prosthesis

являются вирусы, бактерии, грибы и простейшие микроорганизмы [16]. Антимикробная ФДТ представляет собой эффективный метод лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, мягких тканей, пародонта [17–23].

Целью, на решение которой направлено наше исследование, стала разработка эффективного способа профилактики инфекционного поражения голосовых протезов у пациентов после ларингэктомии, позволяющего продлить срок их использования. Технический результат заключается в обеспечении профилактики развития грибковой и бактериальной инфекции в области голосового протеза у пациентов после ларингэктомии, увеличении срока их службы путем использования антимикробной ФДТ.

Материалы и методы

Нами разработан оригинальный метод профилактики инфекции голосовых протезов путем проведения антимикробной ФДТ с ФС хлоринового ряда «Радагель», 0,5% гель (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия). Для этого в просвет голосового протеза вводят лекарственное средство – ФС (радахлорин или аналог) в виде геля объемом 1–2 мл. Экспозиция ФС составляет не менее 15 мин. Введение лекарственного средства в просвет голосового протеза позволяет воздействовать на наиболее поражаемые части: клапан и пищеводный фланец. Затем излишки геля удаляют продуванием голосового протеза шприцем объемом 20 мл и облучают изнутри лазером с длиной волны 662 нм в течение 5 мин при выходной мощности лазера 400 мВт (рис. 3).

Таблица
Параметры пациентов групп сравнения
Table
Comparison of patient groups parameters

	Пол Sex		Средний возраст, лет Average age, years	Стадия за- болевания Tumor stage		Вид противоопухолевого лечения Type of antitumor treatment			Индекс массы тела / Body mass index
	М	Ж		III	IVA	Хирургиче- ское / Surgical	Комбини- рованное / Combined	Комплексное / Comprehensive	
I группа (без ФДТ) Group I (without PDT)	10	–	56	6	4	1	6	3	26
II группа (с ФДТ) Group II (with PDT)	10	–	58	7	3	0	7	3	28

Плотность дозы лазерного излучения составляет 50 Дж/см², что является необходимым и достаточным для инактивации микроорганизмов. В качестве источника оптического излучения мы применяем диодный лазер с длиной волны 662 нм, соответствующий пику поглощения ФС хлоринового ряда. Лазерное облучение целесообразно проводить с помощью цилиндрического диффузора с длиной рассеивающей части 2 см. Диффузор вводят в просвет голосового протеза, что позволяет воздействовать на трахеальный, пищеводный фланцы, просвет и клапан голосового протеза. Сеансы антимикробной ФДТ проводят 1 раз в месяц. Общее количество сеансов не ограничено (до выхода голосового протеза из строя). Процедура является абсолютно безболезненной. Каких-либо побочных явлений, аллергических реакций или осложнений при проведении антимикробной ФДТ голосовых протезов мы не наблюдали.

С целью оценки эффективности разработанного способа было проведено исследование с включением 20 пациентов, перенесших ларингэктомию с отсроченным трахео-пищеводным шунтированием и голосовым протезированием. Всем больным установлены протезы фирмы Provox. Пациенты были разделены на две группы по 10 человек в каждой.

В первой группе больных (контроль) профилактика инфекции проводилась путем ежедневной чистки протеза специальной щеткой, смоченной 3% раствором перекиси водорода, после каждого приема пищи больные выпивали несколько глотков воды. Раз в месяц пациенты первой группы принимали per os 150 мг флуконазола.

Пациенты второй группы также выполняли рекомендации по гигиеническому уходу за голосовым протезом

и питанию, но не получали противогрибковый препарат. В качестве профилактики развития инфекции голосового протеза им проводились сеансы антимикробной ФДТ один раз в месяц по описанной методике.

Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, стадии заболевания, виду предшествующей терапии и нутритивному статусу на момент включения в исследование (табл.).

В каждой из групп у 5 пациентов протез был установлен впервые, и у 5 больных имела место замена протеза ввиду выхода старого из строя. Время функционирования протеза до включения в исследование составляло от 3 до 18 мес (в среднем 6,4 мес).

Обработка клинических данных и полученных результатов выполнена с использованием методов

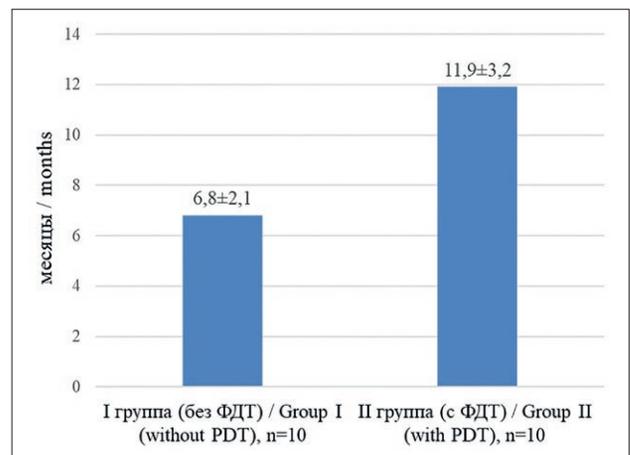


Рис. 4. Время функционирования голосовых протезов в группах сравнения (мес.)

Fig. 4. Operating time of voice prostheses in the compared groups (months)

непараметрической статистики. Сравнение средних величин проводилось по критерию Манна-Уитни.

Результаты

Средний срок эксплуатации голосовых протезов у пациентов первой группы, получавших в качестве профилактики 150 мг флуконазола ежемесячно, составил 6,8 мес. В группе пациентов, которым проводились ежемесячные сеансы антимикробной ФДТ, голосовые протезы функционировали в среднем в течение 11,9 мес. Различия статистически достоверны.

Заключение

Таким образом, ФДТ позволила на 75% увеличить время функционирования голосовых протезов. Предложенный метод профилактики инфекции позволяет, не извлекая протез из тела пациента, проводить его

антисептическую обработку. Приоритет авторов подтвержден патентом РФ на изобретение № 2731312 «Способ профилактики инфекционного поражения голосовых протезов у пациентов после ларингэктомии», дата регистрации 01.09.2020.

Следует подчеркнуть, что наибольшее увеличение срока эксплуатации голосовых протезов при проведении антимикробной ФДТ зафиксировано у пациентов, которые ранее нуждались в замене протеза чаще 1 раза в 6 мес. Данная категория больных должна рассматриваться как приоритетная для проведения антимикробной ФДТ. Разработанный способ позволяет существенно продлить сроки эксплуатации дорогостоящих технических средств реабилитации – голосовых протезов, лишен побочных явлений, хорошо переносится больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 250.
2. Подвызников С.О., Кравец Б.Б., Шинкарев С.А. и соавт. Технологии оптимизации лечебно-диагностической тактики при раке гортани // Практическое руководство. – 2009. – С. 143.
3. Руководство по клинической практике NCNN в онкологии (NCNN Guidelines). Рак головы и шеи. Версия 2.2018 – 20 июня 2018 года. – Перевод с английского Ю.В. Алымова. – «АБВ Пресс». – 2019.
4. Новожилова Е.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функций у больных после ларингэктомии и ларингофарингэктомии по поводу рака // Диссертация д.м.н. – 2009. – С. 259.
5. Таптапова С.Л. Восстановление звуочной речи у больных после резекции или удаления гортани // Медицина. – 1985. – С. 94.
6. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 15–22.
7. Дворниченко В.В. Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и протезированием (клинические, методологические и функциональные аспекты) // Диссертация д.м.н. – 2004. – С. 276.
8. Косова Е.В., Петрова Т.А. Влияние некоторых факторов на процесс логопедической реабилитации голоса у пациентов с голосовыми протезами после ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием // Опухоли головы и шеи. – 2016. – № 2. – С. 70–72.
9. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани // Опухоли головы и шеи. – 2016. – № 2. – С. 17–25.
10. Крюков А.И., Решетов И.В., Кожанов Л.Г. и соавт. Системный подход к реабилитации больных раком гортани после резекции органа и ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и эндпротезированием // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 4. – С. 54–59.
11. Новожилова Е.Н., Ольшанская О.В. Использование сыворотки молочной, обогащенной лактатами, для продления срока службы голосовых протезов // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 6. – С. 47–49.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution "NMTS of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019, pp. 250.
2. Podvyaznikov S. O., Kravets B. B., Shinkarev S. A. et al. Technologies for optimizing therapeutic and diagnostic tactics in laryngeal cancer. *Practical guide*, 2009, pp. 143.
3. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCNN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018, June 20, 2018. – Translated from the English by Yu. V. Alymov. - "ABC Press", 2019.
4. Novozhilova E. N. Restoration of vocal and respiratory functions in patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy for cancer. *Dissertation of Doctor of Medical Sciences*, 2009, pp. 259.
5. Taptapova S. L. Restoration of sonorous speech in patients after resection or removal of the larynx. *Medicine*, 1985, pp. 94.
6. Chizhevskaya S. Yu., Choinzonov E. L., Balatskaya L. N. The quality of life of patients with cancer of the larynx and larynx at the stages of combined treatment and in remote terms. *Siberian Oncological Journal*, 2015, No. 2, pp. 15–22.
7. Dvornichenko V. V. Laryngectomy with tracheoesophageal shunting and prosthetics (clinical, methodological and functional aspects). *Dissertation of Doctor of Medical Sciences*, 2004, pp. 276.
8. Kosova E. V., Petrova T. A. Influence of some factors on the process of speech therapy rehabilitation of the voice in patients with voice prostheses after laryngectomy with tracheoesophageal shunting. *Head and neck tumors*, 2016, No. 2, pp. 70–72.
9. Kozhanov A. L. Modern aspects of treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer. *Head and neck tumors*, 2016, No. 2, pp. 17–25.
10. Kryukov A. I., Reshetov I. V., Kozhanov L. G. et al. A systematic approach to the rehabilitation of patients with laryngeal cancer after organ resection and laryngectomy with tracheoesophageal bypass surgery and endoprosthesis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2016, No. 4, pp. 54–59.
11. Novozhilova E. N., Olshanskaya O. V. The use of lactic serum enriched with lactates for prolonging the service life of voice prostheses. *Vestnik otorhinolaryngologii*, 2014, No. 6, pp. 47–49.
12. Novozhilova E. N., Makhson A. N. Restoration of voice and respiratory function in patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy for cancer. – M, 2015, pp. 104.

12. Новожилова Е.Н., Махсон А.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функции у больных после ларингэктомии и ларинфарингэктомии по поводу рака. – М. – 2015. – С.104.
13. Кожанов Л.Г., Крюков А.И., Кожанов А.Л. Наш опыт длительного использования отечественных голосовых протезов у больных после ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием // Опухоли головы и шеи. – 2015. – № 2. – С. 20–24.
14. Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P. et al. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode // Biomedical Photonics. – 2020. – № 4. – P. 4–14.
15. Khan S., Khan S.N., Meena R. et al. Photoinactivation of multi-drug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold nanoparticles // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2017. – Vol. 174. – P. 150.
16. Коифман О.И., Лукьянец Е.А., Морозова Н.Б. и соавт. Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Патент РФ № RU2536966. – 25.12.2013.
17. Исаев В.М., Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. и соавт. Фотодинамическая терапия в лечении хронического гнойного гайморита // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – № 2. – С. 34–39.
18. Попова А. Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5. – № 2. – С. 31–37.
19. Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Клиническая эффективность фотодинамической терапии хронических верхнечелюстных синуситов при использовании светодиодного источника облучения // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 21–23.
20. Сапунов Д.А., Меллер А.Е., Шахова М.А. и соавт. Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Biomedical photonics. Специальный выпуск. – 2017. – С. 30–31.
21. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т. 4. – № 1. – С. 3–10.
22. Странадко Е.Ф., Коробоев У.М, Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
23. Чепурная Ю.Л., Мелконян Г.Г., Гульмурадова Н.Т. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти // Biomedical photonics. – 2020. – № 1. – С. 13–20.
13. Kozhanov L. G., Kryukov A. I., Kozhanov A. L. Our experience of long-term use of domestic voice prostheses in patients after laryngectomy with tracheoesophageal shunting and endoprosthetics. *Head and neck tumors*, 2015, No. 2, pp. 20–24.
14. Astuti S.D., Mahmud A.F., Putra A.P. et al. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode. *Biomedical Photonics*, 2020, № 4, pp. 4–14.
15. Khan S., Khan S.N., Meena R. et al. Photoinactivation of multi-drug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold nanoparticles // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2017. – Vol. 174. – P. 150.
16. Koifman O. I., Lukyanets E. A., Morozova N. B. et al. Photosensitizer for photodynamic therapy. *Patent of the Russian Federation* No. RU2536966. – 25.12.2013.
17. Isaev V. M., Nasedkin A. N., Zenger V. G. et al. Photodynamic therapy in the treatment of chronic purulent sinusitis. *Laser medicine*, 2007, Vol. 11, No. 2, pp. 34–39.
18. Popova A. E. Application of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic periodontitis. *Russian dentistry*, 2012, Vol. 5(2), pp. 31–37.
19. Popova G. P., Nakatis Ya. A., Rymsha M. A. Clinical efficacy of photodynamic therapy of chronic maxillary sinusitis when using an LED radiation source. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2018, Vol. 24(4), pp. 21–23.
20. Sapunov D.A., Meller A.E., Shakhova M.A. et al. Photodynamic therapy of inflammatory diseases of ENT organs. *Biomedical photonics. Special issue*, 2017, pp. 30–31.
21. Strnadko E. F. The main stages of the development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic therapy and photodiagnosics*, 2015, Vol. 4(1), pp. 3–10.
22. Strnadko E.F., Koraboev U.M., Tolstykh M.P. Photodynamic therapy for purulent diseases of soft tissues. *Hirurgiya*, 2000, No 9, pp. 67–70.
23. Chepurnaya Yu. L., Melkonyan G. G., Gulmuradova N. T. Application of photodynamic therapy in the complex treatment of purulent diseases of the hand. *Biomedical photonics*, 2020, No. 1, pp. 13–20.

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Р.А. Салеев, С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун, Г.Т. Салеева, Ю.В. Блашкова, Е.В. Валеева
Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Резюме

Для повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта необходим поиск новых подходов к диагностике и лечению патологии. Целью исследования было изучить влияние излучения диодного лазера на патогенную микрофлору пародонтальных карманов (ПК) и корневых каналов (КК) у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями (ЭПП). Проведена сравнительная оценка бактериального содержимого КК и ПК методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) до и после лечения с применением стоматологического диодного лазера (Doctor Smile Simplер, длина волны 980 нм) у 54 пациентов с ЭПП. Группу контроля составили 56 пациентов, которым проводилось лечение по общепринятой методике, включающей профессиональную гигиену рта, эндодонтическое лечение и кюретаж ПК. Критерием оценки явилось качественное содержание пародонтопатогенов в КК и ПК до и после лечения. Выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение обсемененности ПК и КК у пациентов с ЭПП после лазерной деконтаминации. Высокая технологичность использованных методик в сочетании с низкими рисками осложнений на этапах эндодонтического и пародонтологического лечения обеспечивает антибактериальный эффект и сокращает продолжительность воспалительных явлений. Результаты лечения пациентов с применением диодного лазера дают основание рекомендовать их использование в практике врача-стоматолога.

Ключевые слова: эндо-пародонтальные поражения, эндодонтическое лечение, пародонтологическое лечение, пародонтопатогены, диодный лазер.

Для цитирования: Салеев Р.А., Блашкова С.Л., Крикун Е.В., Салеева Г.Т., Блашкова Ю.В., Валеева Е.В. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 17–24. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–1–17–24

Контакты: Р.А. Салеев, e-mail: rin-gul@mail.ru

OPTIMIZATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH ENDO-PERIODONTAL LESIONS

Saleev R.A., Blashkova S.L., Krikun E.V., Saleeva G.T., Blashkova J.V., Valeeva E.V.
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

To improve the quality and effectiveness of medical care for patients with inflammatory periodontal diseases, it is necessary to search for new approaches in both diagnosis and treatment. The aim of our study is to determine the effect of the diode laser on the pathogenic microflora of periodontal pockets and root canals in patients with endo-periodontal lesions (EPL). We carried out a comparative assessment of the bacterial contents of the root canals and periodontal pockets by polymerase chain reaction (PCR) before and after treatment with a diode laser (Doctor Smile Simplер, wavelength 980 nm) for 54 patients with EPL. The control group consisted of 56 patients who were treated according to the generally accepted method, including professional oral hygiene, endodontic treatment, and curettage of periodontal pockets. Evaluation criteria were a qualitative assessment of the content of periodontopathogens in the root canal and periodontal pocket before and after treatment. As a result of our study, we found a statistically significant ($p < 0.01$) reduction in the colonization of periodontal pockets and root canals in patients with EPL after laser decontamination. The high technological effectiveness of the methods used in combination with the low risk of complications at the stages of endodontic and periodontological treatment provides an antibacterial effect and reduces the duration of inflammation. The results of treatment of patients using a diode laser give reason to recommend their use in the dental practice.

Key words: endo-periodontal lesions, endodontic treatment, periodontal treatment, periodontopathogens, diode laser.

For citations: Saleev R.A., Blashkova S.L., Krikun E.V., Saleeva G.T., Blashkova J.V., Valeeva E.V. Optimization of antibacterial therapy in patients with endo-periodontal lesions, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 17–24. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–1–17–24

Contacts: Saleev R.A., e-mail: rin-gul@mail.ru

Введение

Воспалительные заболевания пародонта остаются одними из самых распространенных заболеваний человека. В последние годы прослеживается тенденция к росту их распространенности и снижению возраста лиц, у которых определяются первые признаки заболеваний пародонта [1,2]. Одной из актуальных проблем современной стоматологии являются сочетанные поражения пародонта и эндодонта. По некоторым данным они составляют 40% от всех воспалительных заболеваний пародонта, представляя собой самые сложные случаи как в плане диагностики, так и в плане лечения [3–6]. Довольно часто такие зубы подвергаются хирургическому лечению, а ранняя потеря зубов приводит к возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта и снижает качество жизни пациентов.

Эндо-пародонтальные поражения (ЭПП) являются многофакторными заболеваниями, состоящими из разнообразных по характеру звеньев, таких как микробный зубной налет и продукты его жизнедеятельности, состояние рта, способствующее образованию зубной бляшки и влияющее на пародонтопатогенный потенциал микрофлоры, и общие факторы, обеспечивающие гомеостаз пародонта [1,2,7]. Микробиоценоз рта влияет как на развитие патологических изменений в тканях пародонта и периодонта, так и косвенно может отражать соматическое состояние пациента, недостаточность его иммунной и эндокринной систем. Основным фактором развития как пародонтита, так и осложнений кариеса является бактериальная инфекция [8–10]. И хотя при обеих патологиях преобладает смешанная анаэробная флора, при изолированном их течении видовой состав в пародонтальном кармане (ПК) и корневом канале (КК) различается. При сочетанном же ЭПП обнаруживается идентичная патогенная анаэробная микрофлора в ПК и в КК зубов [4, 8, 10].

Общепризнано, что практически все микроорганизмы в естественной среде (95%) существуют в виде биопленки [8–10], внутри которой с целью передачи информации они используют сигнальные молекулы. Так, например, бактерии *P. gingivalis* вырабатывают жирные кислоты, стимулирующие рост спирохет *T. denticola*, формируя устойчивые ассоциации при заболеваниях пародонта [1, 8, 10]. Поэтому проблема поиска новых эффективных средств диагностики и лечения этих поражений весьма актуальна. Молекулярно-генетический метод исследования, в основе которого лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая многократно умножить за несколько часов специфический фрагмент молекулы ДНК возбудителя, идентифицируя его в исследуемом материале даже при минимальных концентрациях, дает широкие возможности в диагностике одонтогенных инфекций.

Своевременная ПЦР-диагностика позволяет начать лечение и реабилитацию на ранних сроках развития заболевания в поврежденных пародонтопатогенами тканях [7, 9].

Клинической эффективности лазерной терапии в стоматологии посвящено много исследований в разных странах [11–13]. Диодный лазер отличает широкий спектр показаний, высокая надежность и простота в применении. Его воздействие намного мягче, чем воздействие электрохирургии или скальпеля. Излучение диодного лазера хорошо поглощается пигментированной тканью. Многие исследователи подчеркивают, что диодный лазер обладает высоким уровнем безопасности, вследствие чего его можно применять в пародонтологии и эндодонтии, не опасаясь при этом повредить структуру тканей зуба [13–16].

В основе механизма воздействия высокоэнергетического лазерного излучения непрерывного типа (мощность излучения свыше 1 Вт) лежит локальное действие высокотемпературного фактора. При определенной продолжительности температурного воздействия происходит «выгорание» тканевого субстрата с образованием дефекта с прилегающей к нему зоны коагуляционного некроза [13]. Исследования, проведенные в последние годы, выявили антибактериальный потенциал лазеротерапии. Результаты исследования С. Beltes и соавт. (2017) продемонстрировали бактериостатические и бактерицидные действия диодного лазера [11]. R. Schulte-Lünzum и соавт. (2017) отмечают, что диодный лазер с длиной волны 940 нм с наконечником радиального обжига показал удовлетворительное бактерицидное действие, заключающееся в уменьшении количества живых клеток *E. faecalis* без какого-либо термического побочного действия на ткани [17].

Целью нашего исследования явилось определение влияния диодного лазера на патогенную микрофлору ПК и КК у пациентов с ЭПП.

Материалы и методы

На обследовании и лечении находились 110 пациентов с ЭПП без тяжелой соматической патологии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол № 6 от 28.06.2016 г). После получения информированного согласия на проведение исследования и лечения пациенты были разделены на две группы. В основной группе, состоящей из 54 пациентов, к стандартному лечению ЭПП, включающему профессиональную гигиену рта, эндодонтическое и пародонтологическое лечение, была добавлена обработка КК диодным лазером и лазерный кюретаж ПК. 56 пациентам контрольной группы проводилось только стандартное лечение: профессиональная гигиена рта, эндодонтическое лечение, кюретаж.



Рис. 1. Лечение пародонтальных карманов стоматологическим диодным лазером
 а – общий вид прибора;
 б – процедура деконтаминации пародонтального кармана
Fig. 1. Treatment of periodontal pockets with a dental diode laser
 a – general view of the device;
 б – decontamination of the periodontal pocket

Протокол эндодонтического лечения включал инструментальную обработку КК системами Reciproc, Mtwo (VDW) до размера апекса min 30–40 по ISO, ирригацию КК растворами натрия гипохлорита (3%) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (17%) с пассивным ультразвукованием. Пациентам основной группы проводили деконтаминацию КК лазерным излучением, используя стоматологический диодный лазер высокой интенсивности Dr. Smile (длина волны 980 нм, средняя мощность процедуры 1,25 Вт, пиковая 2,5 Вт, режим импульсный), не доходя до апекса на 1 мм, по 5 сек на канал трехкратно, с промыванием растворами гипохлорита натрия и ЭДТА (рис. 1). Па-

циентам контрольной группы эту процедуру не проводили. Завершающий этап включал obturацию КК гуттаперчей и силером на основе эпоксидных смол.

Пародонтологическое лечение пациентов основной группы проводили по следующему протоколу: трехкратная обработка ПК диодным лазером при средней мощности процедуры 0,75 Вт (максимальная мощность 2,5 Вт) в импульсном режиме по 30 сек на каждый ПК. После первой и второй обработки ПК промывали 3% раствором перекиси водорода. Кровь, появляющаяся в ПК после третьей обработки, не вымывали из кармана, оставляя в виде биологически активной повязки.

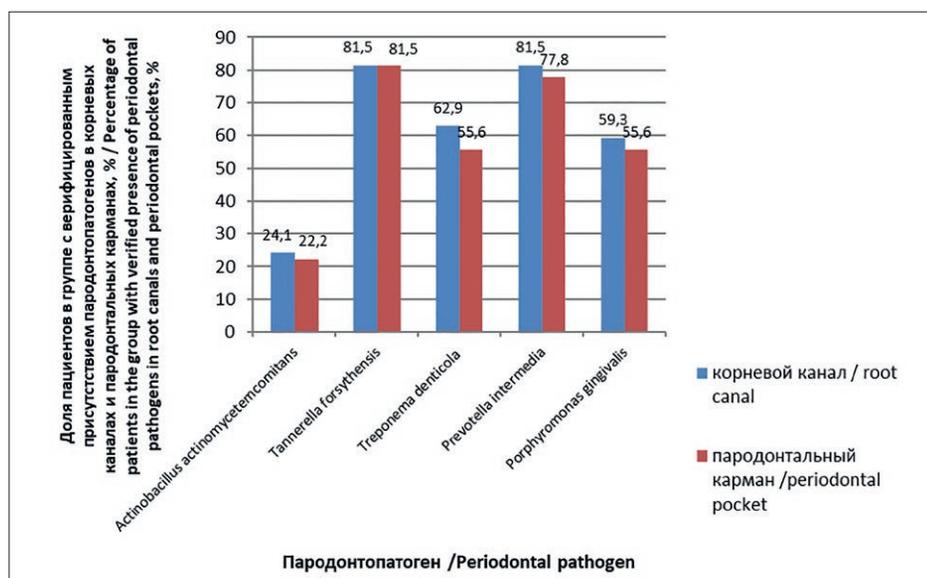


Рис. 2. Содержание пародонтопатогенов в корневых каналах и пародонтальных карманах у пациентов основной группы до лечения
Fig. 2. The content of periodontal pathogens in periodontal pockets and root canals in patients of the experimental group before treatment

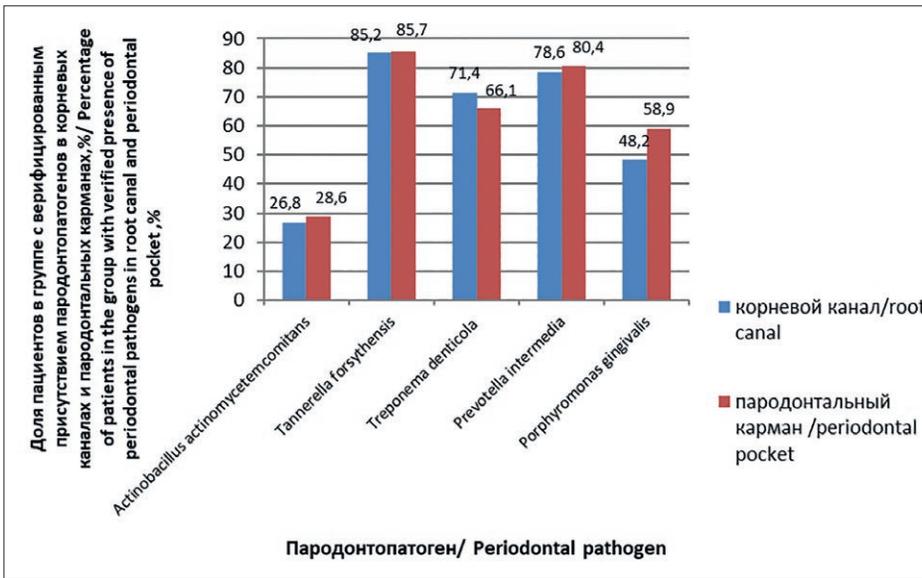


Рис. 3. Содержание пародонтопатогенов в корневых каналах и пародонтальных карманах у пациентов контрольной группы до лечения
Fig. 3. The content of periodontopathogens in periodontal pockets and root canals in patients of the control group before treatment

Таблица 1

Содержание пародонтопатогенов в пародонтальном кармане у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения

Table 1

The content of periodontopathogens in the periodontal pocket in patients of the experimental and control groups before and after treatment

Вид микроорганизма Type of microorganism	Этап наблюдения Observation stage	Число пациентов в группе с верифицированным присутствием пародонтопатогена в пародонтальных карманах The number of patients in the group with verified presence of periodontal pathogen in periodontal pockets				p
		Основная группа Experimental group (n=54)		Контрольная группа Control group (n=56)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Actinobacillus actinomycetemcomitans	До лечения Before treatment	12	22,2	15	26,8	0,579
	После лечения After treatment	0	0,0	12	21,4	<0,001*
	p	<0,001*		0,149		-
Tannerella forsythensis	До лечения Before treatment	44	81,5	48	85,7	0,612
	После лечения After treatment	5	9,3	32	57,1	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
Treponema denticola	До лечения Before treatment	30	55,6	40	71,4	0,577
	После лечения After treatment	4	7,4	23	41,1	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
Prevotella intermedia	До лечения Before treatment	42	77,8	44	78,6	0,92
	После лечения After treatment	6	11,1	37	66,1	<0,001*
	p	<0,001*		0,072		-
Porphyromonas gingivalis	До лечения Before treatment	30	55,6	27	48,2	0,442
	После лечения After treatment	6	11,1	22	39,3	<0,001*
	p	<0,001*		0,089		-

* – различия статистически значимы
 * – differences are statistically significant

Пациентам контрольной группы проводили кюретаж кюретами Грейси с обработкой ПК 3% раствором перекиси водорода.

Материалом для исследования у пациентов основной группы служило отделяемое КК и ПК до лечения и после их обработки диодным лазером; в контрольной группе – содержимое КК до лечения и после ирригации и содержимое ПК до лечения и после кюретажа.

Забор материала из КК и ПК проводили стерильным бумажным пинном, оставляя его в этом положении на 10 сек. Затем пин переносили в пробирку типа Eppendorf, содержащую 500 мкл физиологи-

ческого раствора, и содержимое перемешивали. Для выделения ДНК из биоматериала был использован набор «Мультидент-5» производства ООО НПФ «ГенЛаб» (Россия), позволяющий идентифицировать 5 видов пародонтопатогенов (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Prevotella intermedia* (P.in.), *Treponema denticola* (T.d.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythensis* (T.f.)). Амплификацию выделенного генетического материала проводили в термоциклере «Терцик МС-2» («ДНК-Технология», Москва) с компьютерной программой для осуществления мультиплексной ПЦР, рекомендованной фирмой-изготовителем. На следующем

Таблица 2
 Содержание пародонтопатогенов в корневом канале у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения
Table 2
 The content of periodontopathogens in the root canals in patients of the experimental and control groups before and after treatment

Вид микроорганизма Type of microorganism	Этап наблюдения Observation stage	Число пациентов в группе с верифицированным присутствием пародонтопатогена в корневых каналах The number of patients in the group with verified presence of periodontal pathogen in root canals				p
		Основная группа Experimental group (n=54)		Контрольная группа Control group (n=56)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Actinobacillus actinomycetemcomitans	До лечения Before treatment	13	24,1	16	28,6	0,593
	После лечения After treatment	0	0,0	6	10,7	0,027*
	p	<0,001*		0,002*		-
Tannerella forsythensis	До лечения Before treatment	44	81,5	48	85,7	0,612
	После лечения After treatment	3	5,5	19	33,9	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
Treponema denticola	До лечения Before treatment	34	62,9	37	66,1	0,734
	После лечения After treatment	2	3,7	14	25,0	0,002*
	p	<0,001*		<0,001*		-
Prevotella intermedia	До лечения Before treatment	44	81,5	45	80,4	0,881
	После лечения After treatment	3	5,5	15	26,8	0,004*
	p	<0,001*		<0,001*		-
Porphyromonas gingivalis	До лечения Before treatment	32	59,3	33	58,9	0,972
	После лечения After treatment	3	5,5	14	25,0	0,007*
	p	<0,001*		<0,001*		-

* – различия статистически значимы
 * – differences are statistically significant

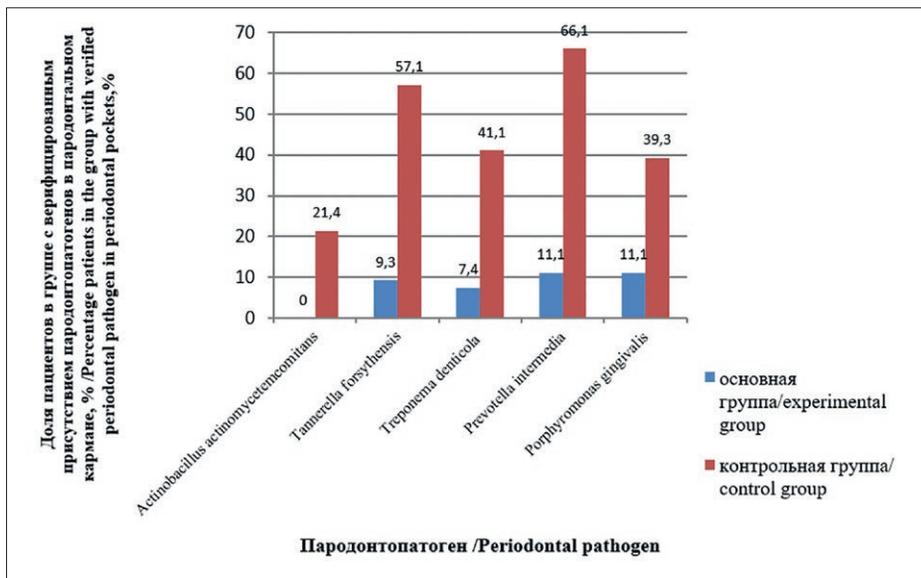


Рис. 4. Содержание пародонтопатогенов в пародонтальном кармане у пациентов основной и контрольной групп после лечения
Fig. 4. The content of periodontal pathogens in the periodontal pocket in patients of the experimental and control groups after treatment

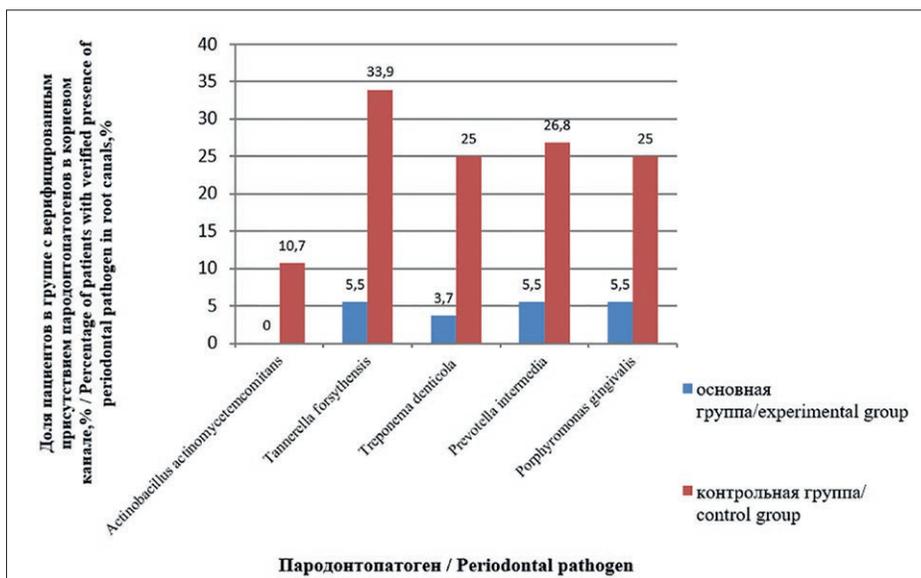


Рис. 5. Содержание пародонтопатогенов в корневых каналах у пациентов основной и контрольной групп после лечения
Fig. 5. The content of periodontal pathogens in root canals in patients of the experimental and control groups after treatment

этапе клонированные образцы ДНК после окрашивания бромистым этидием анализировали с помощью электрофореза в 1,6% агарозе.

Статистическая обработка проводилась с применением программы MICROSOFT EXCEL. Индекс статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлено, что содержание пародонтопатогенов в ПК и КК до лечения было практически одинаковым у пациентов обеих групп (рис. 2, рис. 3).

У обследованных лиц в обеих группах с высокой частотой определяли генетические маркеры *Tannerella forsythensis*, являющейся представителем «красного комплекса» и, по имеющимся литератур-

ным данным, отвечающей за кровоточивость десен при пародонтите и деструкцию альвеолярной кости. На втором месте по частоте определения были *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola*. Эти анаэробы усиливают вероятность риска развития пародонтита в ассоциациях друг с другом и другими видами пародонтопатогенов и имеют факторы вирулентности, позволяющие им колонизировать биопленку рта и вызывать гнойно-воспалительные процессы. Генетические маркеры *Porphyromonas gingivalis*, коррелирующей с глубиной ПК, были выявлены практически в 50% ПК и КК у пациентов основной и контрольной групп. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, обнаруживающийся при деструктивных формах заболеваний пародонта, был выделен в среднем в 25% случаев. Результаты исследования микро-

го содержимого ПК у пациентов обеих групп до и после лечения представлены в табл. 1.

В основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня всех изученных пародонтопатогенов ($p < 0,001$). В контрольной группе изменения были менее выражены, снижение было статистически значимым только при оценке динамики содержания *Tannerella fors.* ($p < 0,001$) и *Treponema dent.* ($p < 0,001$). Благодаря существенно более выраженному снижению уровня пародонтопатогенов в основной группе при сопоставимых исходных показателях ($p > 0,05$) после проведенного лечения, содержание всех изученных микроорганизмов было статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,001$).

Результаты исследования микробного содержимого КК у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения представлены в табл. 2.

После лечения наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пародонтопатогенов

в сравниваемых группах пациентов. Однако, как и в ПК, в КК динамика изменений была более выражена в основной группе, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Структура идентифицированных пародонтопатогенов в ПК и КК у пациентов наблюдаемых групп после лечения представлена на рис. 4 и рис. 5.

Таким образом, мы обнаружили статистически значимое ($p < 0,01$) снижение обсемененности ПК и КК у пациентов с ЭПП после лазерной деконтаминации.

Заключение

Полученные нами результаты исследования подтверждают, что деконтаминация диодным лазером высокой интенсивности позволяет добиться снижения бактериальной обсемененности ПК и КК. Применение диодного лазера в комплексном лечении пациентов с ЭПП позволяет повысить качество оказываемой стоматологической помощи и сократить сроки заживления пародонтальных очагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С.720
2. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. Пародонтология (пер. с нем.; под ред. проф. Г.М. Барера) // М.: МЕДпресс-информ. – 2014. – С.548
3. Грудянов А. И., Макеева М. К., Пятигорская Н.В. Современные концепции этиологии, патогенеза и подходов к лечению эндо-пародонтологических поражений // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2013. – № 8. – С. 34–36
4. Денисова Ю.Л., Росеник Н.И. Современные вопросы эндодонтологических поражений // Стоматолог. Минск. – 2016. – Т. 3(22). – С. 25–31.
5. Nadig P.P., Agrawal I.S., Agrawal V.S. et al. Palato-radicular groove: a rare entity in maxillary central incisor leading to endo-perio lesion // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10(8). – P. 14–15.
6. Крикун Е.В., Блашкова С.Л. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндо-пародонтальных поражений // Пародонтология. – 2017. – № 4. – С. 25–28.
7. Атрушкевич В.Г., Тихомирова Е.А., Зудина И.В. Особенности микробиоценоза зубного налета у пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонитом // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 88–97.
8. Hoedke D. Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo // Endodontic Journal. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 357–363.
9. Юдина Н.А. Новые возможности диагностики и контроля микробного фактора в периодонтологии // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2019. – № 1. – С. 9–19.
10. Царев В.Н., Атрушкевич В.Г., Галиева Д.Т. и др. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов и корневых каналов у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями IV класса // Пародонтология. – 2016. – №1(78). – С. 13–17.

REFERENCES

1. Tsarev V.N. Microbiology, virology and immunology of the oral cavity. M.: GEOTAR-Media, 2019, pp. 720 (in Russ.)
2. Wolf G.F., Rateitshak E.M., Rateitshak K. Periodontology per. with Germ.; ed. prof. G.M. Barrer. M.: MEDpress-inform, 2014, pp. 548 (in Russ.)
3. Grudyanov A.I., Makeeva M.K., Pyatigorskaya N.V. Modern concepts of etiology, pathogenesis and approaches to the treatment of endo-periodontal lesions. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, Vol. 8, pp. 34–36 (in Russ.)
4. Denisova Yu.L., Rosenik N.I. Modern issues of endoperiodontal lesions. *Dentist. Minsk*, 2016, Vol. 3(22), pp. 25–31. (in Russ.)
5. Nadig P.P., Agrawal I.S., Agrawal V.S. et al. Palato-radicular groove: a rare entity in maxillary central incisor leading to endo-perio lesion. *J. Clin. Diagn. Res*, 2016, Vol. 10(8), pp.14–15.
6. Krikun E.V., Blashkova S.L. The state of local immunity in the development of combined endo-periodontal lesions. *Periodontology*, 2017, Vol. 4, pp. 25–28. (in Russ.)
7. Atrushkevich V.G., Tikhomirova E.A., Zudina I.V. Features of plaque microbiocenosis in patients with aggressive and chronic generalized periodontitis. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*, 2018, No 2, pp. 88–97. (in Russ.)
8. Hoedke D. Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo. *Endodontic Journal*, 2017, Vol. 9(3), pp. 357–363.
9. Yudina N.A. New possibilities of diagnostics and control of microbial factor in periodontology. *International reviews: clinical practice and health*, 2019, No1, pp. 9–19. (in Russ.)
10. Tsarev V.N., Atrushkevich V.G., Galieva D.T. et al. Microbial landscape of the contents of periodontal pockets and root canals in patients with class IV endodonto-periodontal lesions. *Periodontology*, 2016, Vol. 1(78), pp. 13–17. (in Russ.)
11. Beltes C., Economides N., Sakkas H. Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green and Near-Infrared Diode Laser Against Enterococcus faecalis in Infected Human Root Canals. *Photomedicine_and_laser_surgery*, 2017, Vol. 35(5), pp. 264–269.

11. Beltes C., Economides N., Sakkas H. Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green and Near-Infrared Diode Laser Against Enterococcus faecalis in Infected Human Root Canals // *Photomedicine_and_laser_surgery*. – 2017. – Vol. 35(5). – P. 264–269.
12. Afkhami F., Akbari S., Chiniforush N. Enterococcus faecalis Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study // *Endodontic Journal*. – 2017. – Vol. 43(2). – P. 279–282.
13. Ibacache M.C.T., Arcos P., Sanche, S. et al. Use of diode lasers in dentistry. // *Clinical Dentistry Reviewed*. – 2020. – No 4. – P.6.
14. Krikun E., Blashkova S.L., Khaliullina G.R. Diode laser in the inflammatory periodontal diseases complex treatment. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45(S19). – P. 256.
15. Крикун Е.В., Блашкова С.Л. Диодный лазер в стоматологической практике // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – №6. – С. 1023–1028.
16. Varma S. R., AlShayeb M., Narayanan J. et al. Applications of Lasers in Refractory Periodontitis: A Narrative Review // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. – 2020. – № 10(4). – P. 384–393.
17. Schulte-Lünzum R., Gutknecht N., Conrads G et al. The Impact of a 940nm Diode Laser with Radial Firing Tip and Bare End Fiber Tip on Enterococcus faecalis in the Root Canal Wall Dentin of Bovine Teeth: An In Vitro Study // *Photomedicine and laser surgery*. – 2017. – Vol. 13(7). – P. 357–363.
12. Afkhami F., Akbari S., Chiniforush N. Enterococcus faecalis Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study. *Endodontic Journal*, 2017, Vol. 43(2), pp. 279–282.
13. Ibacache M. C. T., Arcos P., Sanche, S. et al. Use of diode lasers in dentistry. *Clinical Dentistry Reviewed*, 2020, No 4, pp. 6.
14. Krikun E., Blashkova S.L., Khaliullina G.R. Diode laser in the inflammatory periodontal diseases complex treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, Vol. 45(S19), pp. 256.
15. Krikun E.V., Blashkova S.L. Diode laser in dental practice. *Kazan Medical Journal*, 2017, No6, pp.1023–1028. (in Russ.)
16. Varma S. R., AlShayeb M., Narayanan J. et al. Applications of Lasers in Refractory Periodontitis: A Narrative Review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 2020, Vol. 10(4), pp. 384–393.
17. Schulte-Lünzum R., Gutknecht N., Conrads G et al. The Impact of a 940 nm Diode Laser with Radial Firing Tip and Bare End Fiber Tip on Enterococcus faecalis in the Root Canal Wall Dentin of Bovine Teeth: An In Vitro Study. *Photomedicine and laser surgery*, 2017, Vol. 13(7), pp. 357–363.

АНТИМИКРОБНАЯ И АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.Ю. Семенов¹, Ю.Л. Васильев², С.С. Дыдыкин², Е.Ф. Странадко³, В.К. Шубин¹,
Ю.К. Богомазов¹, В.А. Морохотов¹, А.Н. Щербюк¹, С.В. Морозов¹, Ю.И. Захаров¹

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБУ ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

В обзоре литературы освещены возможности фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием в качестве фотосенсибилизатора (ФС) ряда препаратов, в том числе на основе хлорина е6, фталоцианина алюминия, метиленового синего, при бактериальных и грибковых патологиях. Метод ФДТ изначально был разработан для лечения опухолевых заболеваний, в борьбе с которыми показал свою высокую эффективность и безопасность. В настоящее время ФДТ активно применяется при лечении пациентов с раком кожи, бронхов, желудка, шейки матки, гортани и других локализаций. Однако за все время существования метода были проведены многочисленные исследования, демонстрирующие новые возможности его применения. В настоящем обзоре освещен ряд научно-исследовательских работ, в которых была изучена эффективность и безопасность антимикробной и антимикотической ФДТ в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Выполнен обзор публикаций, посвященных изучению механизмов антимикробного действия ФДТ, а также изучающих влияние ФДТ на репаративные процессы в ране. В исследованиях, включенных в настоящий обзор, доказана высокая эффективность антимикробной и антимикотической ФДТ. Продемонстрирован противовоспалительный потенциал метода при лечении аутоиммунных заболеваний у людей.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, антибактериальная терапия, аутоиммунные заболевания, микозы, N-диметилглюкаминавая соль хлорина е6

Для цитирования: Семенов Д.Ю., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Странадко Е.Ф., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И. Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 25–31. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31

Контакты: Васильев Ю.Л., e-mail: y_vasiliev@list.ru

ANTIMICROBIAL AND ANTIMYCOTIC PHOTODYNAMIC THERAPY (REVIEW OF LITERATURE)

Semyonov D.Yu.¹, Vasil'ev Yu.L.², Dydykin S.S.², Stranadko E.F.³, Shubin V.K.¹,
Bogomazov Yu.K.¹, Morokhotov V.A.¹, Shcherbyuk A.N.¹, Morozov S.V.¹, Zakharov Yu.I.¹

¹Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov (MONIKI), Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia

Abstract

This review highlights the possibilities of photodynamic therapy (PDT) using drugs based on chlorin e6, aluminum phthalocyanine, methylene blue as photosensitizers for bacterial and fungal pathologies. This method was developed initially to treat tumor diseases, where it had shown its high efficiency and safety. Now photodynamic therapy is actively used in the treatment of cancers of the skin, bronchi, stomach, cervix, larynx, or other regions. However, numerous studies have been carried out for the entire existence of the method, demonstrating new possibilities of its application. This review highlights a number of studies in which the efficacy and safety of antimicrobial and antimycotic PDT were studied *in vivo* and *in vitro*. It has been proven to have a positive effect on the reparative processes in the wound. An experimental study was carried out to study the effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of peritonitis in mice. Demonstrated anti-inflammatory potential in the treatment of autoimmune diseases.

Keywords: photodynamic therapy, antibacterial therapy, autoimmune diseases, mycosis, N-methylglucamine salt of chlorine e6

For citations: Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 25–31. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31

Contacts: Vasil'ev Yu.L., e-mail: y_vasiliev@list.ru

В начале 60-х годов прошлого столетия фотодинамическая терапия (ФДТ) стала новым эффективным методом, разработанным для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями [1–3]. ФДТ основана на способности фотосенсибилизатора (ФС) селективно накапливаться в ткани опухолей вследствие особенностей их биохимии и, при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны, генерировать образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих деструктивный эффект на опухолевые ткани [4–9].

«Идеальный» ФС должен удовлетворять целому ряду требований:

- селективность накопления в тканях новообразований;
- наличие интенсивной полосы поглощения в красной или ближней инфракрасной области спектра, то есть в так называемом «терапевтическом окне»;
- отсутствие агрегации в водных растворах, приводящей к падению квантового выхода генерации 1O_2 ;
- отсутствие общей токсичности
- наличие интенсивной флуоресценции, позволяющей одновременно проводить флуоресцентную диагностику [10].

Недостатком применяющихся ФС на основе производных гематопорфирина, например: HPD (hematoporphyrin derivative), фотофрин-2, фотогем, является невысокая интенсивность поглощения в полосе фотовозбуждения (625–640 нм). Значительное поглощение энергии световой волны биологической тканью в этой спектральной области обуславливает малую глубину проникновения излучения и затрудняет лечение пациентов с опухолями больших размеров.

В настоящее время ведется поиск новых, более эффективных ФС в различных классах органических красителей, прежде всего среди порфиринов и их синтетических аналогов. Хлорины (дигидропорфирины) характеризуются сильным возрастанием интенсивности длинноволновой полосы и ее смещением в красную область по сравнению с порфиринами [11]. Для производных хлоринов характерна высокая избирательность и непродолжительная сенсibilизация кожи [10]. Среди хлоринов следует отметить водорастворимые моно-L-аспартилхлорин еб и другие различные фор-

мы хлорина еб, в частности отечественные препараты фотодитазин, радахлорин и белорусский фотолон [11], а также синтетические хлорины: 5,10,15,20-тетраakis (м-гидроксифенил) хлорин (темопорфин, m-THPC, фоскан) и производные бензопорфирина (бензопорфирин моноокислота, кольцо А) [10].

Большой интерес представляет препарат фотодитазин, который, по мнению ряда авторов, является эффективным и безопасным ФС хлоринового ряда [11–16]. Он представляет собой N-метилглуксаминовую соль хлорина еб, обладающую мощной полосой поглощения в красной области спектра, максимально равной 662 нм в интервале 660–680 нм. Это интервал, при котором биоткани характеризуются большим пропусканием и флуоресценцией. Полученный путем химической модификации метилфеофорбида фотодитазин обладает хорошей водорастворимостью, не образуя агрегированных форм, что характерно для препаратов на основе производных гематопорфирина. Кроме того, наличие амфифильных свойств определяет его высокую способность связываться с мембранами опухолевых клеток, что и обуславливает его высокую фотодинамическую активность.

В экспериментах *in vivo* было установлено, что фотодитазин является высокоселективным ФС для ФДТ, эффективность которой определялась дозой препарата и дозой лазерного облучения. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект (торможение роста опухоли рака молочной железы в 100% наблюдений, M-1 до 92,5% к 21-у дню) в экспериментах *in vivo* на мышах и крысах был получен при дозе препарата 5,0 мг/кг массы тела и световых дозах 600 Дж/см², что свидетельствует о выраженной фотодинамической активности соединения. Проведенные исследования токсичности препарата *in vivo* показали, что фотодитазин является низкотоксичным соединением: LD₅₀–158 мг/кг массы тела при средней терапевтической дозе 0,8 мг/кг [17].

В последние годы ФДТ начинают использовать при лечении гнойных, в том числе длительно незаживающих ран, осложненных ожогов, трофических язв [11, 17, 18]. При этом бактерицидное и бактериостатическое воздействие антимикробной ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов ФС, находящимися вне- и внутриклеточно, с последующим развитием каскада фототоксических реакций.

В исследовании J. Schneider с соавт. [19] показано, что ФДТ с метиленовым синим и облучением широкополосным белым светом (400–700 нм) в дозе 10 Дж/см² вызывает инактивацию РНК бактериофага *in vitro* посредством ее сшивки с плазматическими протеинами. Способность бактериальной клетки *in vitro* выживать после оксидативного стресса зависит от активности ее супероксиддисмутазы, как в случае со штаммами *E. coli* [20], или от количества и активности ее белков теплового шока, как в случае с микобактериями, в условиях оксидантного стресса продуцирующими 2 типа белков теплового шока: HSP-70 и HSP-90 [21]. В этой связи представляет интерес комбинированное воздействие ФДТ на микобактерии туберкулеза *in vitro* с сульфированным фталоцианином алюминия и лазерного излучения с длиной волны 600–700 нм в дозе 20 Дж/см². Для исследования были использованы жизнеспособные культуры *M. tuberculosis*. Динамику роста культур оценивали по количеству и величине колоний каждые 10 дней в течение 60 дней. На 7-й день культуры подвергли воздействию ФДТ с сульфированным фталоцианином алюминия, гематопорфирином и некоторыми другими ФС. Результатом явилась отчетливая задержка роста колоний микобактерий. В контроле (только ФС и только лазерное воздействие) задержки роста колоний не наблюдали.

При антимикробной ФДТ грамотрицательных бактерий, например *Pseudomonas aeruginosa*, фотодинамической активации могут подвергаться липополисахаридная оболочка бактерий и протеолитические ферменты. Результатом в данном случае является снижение устойчивости к антибактериальным препаратам и вирулентности. N. Komerik с соавт. [22] показали, что проведение антимикробной ФДТ *in vitro* с метиленовым синим и лазерным облучением в дозе 74,4 Дж/см² (гелий-неоновый лазер) позволяет значительно снизить активность протеаз синегнойной палочки и иммуногенность ее липополисахаридной оболочки. Инкубация подвергнутой такому варианту ФДТ синегнойной палочки с мононуклеарами периферической крови человека показала резкое снижение активности ее протеаз и иммуногенности липополисахаридов, выразившееся в значительной редукции синтеза мононуклеарами провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, TNF-3). Инактивацию протеолитических ферментов *Porphyromonas gingivalis* методом антимикробной ФДТ с метиленовым синим подтвердили исследования S. Packer [23].

Таким образом, ФДТ инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями, представляет собой процесс взаимодействия активных форм кислорода и токсичных радикалов с антистрессорными факторами бактерий. Исходы взаимодействия могут быть различными в зависимости от интенсивности генерации активных форм кислорода,

активности антистрессорных протеинов, антиоксидантных ферментов бактерий, а *in vivo* – от персистенции возбудителя как внутри-, так и внеклеточно, клеточного микроокружения и многих других факторов.

Имеются работы, доказывающих эффективность ФДТ с фотодитазином в лечении гнойных ран.

П.И. Толстых и соавт. в 2014 г. в исследовании на мышах показали преимущество ФДТ перед стандартным местным лечением гнойных ран [24]. У каждой особи в межлопаточной области был выделен кожный лоскут 2х2 см, после чего мышечное дно раны раздавливали зажимом Кохера. Затем рану инфицировали 1 мл суточной взвеси культуры золотистого стафилококка и гнойной палочки. Через 48 ч развивалась картина гнойного воспаления, после чего начиналось местное лечение раны. В эксперименте было выделено 5 групп наблюдения по 20 особей в каждой. В первой группе (контрольной) мыши получали терапию в виде повязок с водным раствором хлоргексидина. В остальных группах проводилась ФДТ с разными ФС в различных лекарственных формах: водный раствор холосенса, водный раствор фотодитазина, холосенс в виде геля, фотодитазин в виде геля. Оценивались планиметрические (размеры ран), бактериологические (результаты бактериологического исследования раневого отделяемого) и цитологические (оценка клеточного состава биоптата стенки раны) данные гнойных ран на 3, 4, 5 и 10 сут. Было установлено, что у особей, подвергшихся ФДТ, площадь раны сокращается значительно быстрее, при цитологическом исследовании более выражены признаки репарации (наличие фагоцитов, макрофагов, моноцитов, дифференцирующихся фибробластов), при бактериологическом исследовании более выражено снижение бактериальной обсемененности. Выявлено, что из ФС наиболее эффективным являлся фотодитазин в форме геля.

Оценка эффективности ФДТ с фотодитазином в эксперименте на модели острого распространенного калового перитонита (168 крыс) выполнена А.В. Гейниц и соавт. [25]. Авторы исследовали также особенности накопления препарата в воспаленной брюшине. Для создания модели острого перитонита применена модифицированная методика Лазаренко В.А. с использованием профильтрованной 10% каловой взвеси в дозе 0,5 мл на 100 г. После введения каловой взвеси в брюшную полость у крыс на 3-и сут развивалась клиническая картина острого перитонита, выражающаяся в вялости и малоподвижности животных, вздутии живота, отказе от пищи и отсутствии стула. На 3-и сут животных во всех группах на фоне картины разлитого перитонита подвергали оперативному вмешательству в условиях общей внутривенной анестезии. Животным производили лапаротомию и санацию брюшной полости. Все особи были разде-

лены на 8 групп: 6 основных и 2 контрольных. В первой контрольной группе ФС не вводился, во второй изучалось накопление фотодитазина у крыс с неизменной брюшиной. Особи 6 основных групп отличались по времени проведения локальной флуоресцентной спектроскопии (30, 60, 90, 120, 150, 180 мин). При изучении накопления препарата пик его концентрации выявлен в группе, в которой локальная флуоресцентная спектроскопия была проведена через 120 мин.

Для оценки эффективности ФДТ с фотодитазином изучено 65 крыс, 43 из которых были в основной группе, 22 – в контрольной. Обе группы в послеоперационном периоде получали гентамицин в течение 3-х сут. Санация в основной группе проводилась с помощью ФДТ, в контрольной – путем промывания брюшной полости водным раствором хлоргексидина до «чистых» вод. Оценивались данные бактериологического исследования мазков брюшной стенки, количество летальных исходов в группах наблюдения. Ни в одном случае не было обнаружено признаков ожога брюшины. Летальность в основной группе составила 9,5%, причем 50% особей скончалось в первые сутки, другие 50% – на вторые. В контрольной группе погибло 27,3% крыс в первые 24 ч. Все особи погибали на фоне продолжающегося перитонита и нарастающей интоксикации. Лейкоцитоз у крыс основной группы к концу первых суток был ниже в среднем на 17,1% по сравнению с контрольной. Уровень лейкоцитов на 5 сут пришёл в норму и был ниже, чем у особей контрольной группы на 21,48%. Биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, общий белок, АлАТ и АсАТ) на 5–7-е сут также оказались лучше у крыс, подвергшихся ФДТ. Стерильность брюшной полости у особей основной группы определялась на 3-и сут, в контрольной – на 7-е сут при средней обсемененности всех крыс *E. Coli* 10^7 – 10^8 микробных тел в 1 мл экссудата.

Существуют работы о применении ФДТ в лечении заболеваний с аутоиммунным патогенезом. А. М. Шубина и соавт. исследовали эффективность метода при лечении псориаза [26]. Основная группа наблюдения включала 20 пациентов, контрольная – 16. Фотодитазин пациентам основной группы вводили в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела, сеанс лазерного облучения длительностью 30 мин проводился спустя 1,5 ч, мощность излучения 15 мВт. Пациенты контрольной группы получали стандартное лечение препаратами кальция, антигистаминными и седативными средствами, иммуномодуляторами. Эффективность оценивали по следующим признакам: появление новых кожных элементов, инфильтрация кожи в области поражения, зуд, гиперемия, шелушение. Интенсивность данных признаков выражалась в баллах от 0 до 4. Оценка результата проводилась спустя 2 нед и 1 мес после облу-

чения. Было отмечено, что у всех пациентов, подвергшихся ФДТ, зуд полностью исчезал через 2 нед, сыпь частично регрессировала, гиперемия и инфильтрация псориатических бляшек исчезали в 100% наблюдений. Через 1 мес выявлен стабильный лечебный эффект, случаев обострения не отмечалось. В контрольной группе подобные улучшения регистрировались только у 18% пациентов.

В последние годы появились сообщения, что ФДТ не только не замедляет заживление раневых дефектов различного генеза, но и вызывает их ускоренную регенерацию [15].

В работе Е.Ф. Шина и соавт. [16] оценен репаративный эффект ФДТ с комплексом фотодитазин-амфифильный полимер. В исследовании участвовало 100 пациентов с гнойными ранами мягких тканей. В зависимости от метода лечения все пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 50 пациентов, которым наряду с традиционным лечением проводилась ФДТ. Контрольную группу составили также 50 пациентов, получавших только традиционную терапию. Пациентам основной группы на раневую поверхность наносили гель, включавший комплекс фотодитазина с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксипатита. Рану укрывали стерильной полиэтиленовой повязкой на 40–50 мин, после чего на раневую поверхность воздействовали низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм, плотностью мощности $1,0$ Вт/см², плотностью энергии 25–30 Дж/см².

Во время операции гистологическая картина была одинакова в обеих исследуемых группах. Стенки и дно раны представлены деструктивными некротическими тканями, обильно инфильтрированными полиморфноядерными лейкоцитами. В основной группе гистологическое исследование биоптатов гнойных ран после ФДТ показало более быстрое очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс и формирование грануляционной ткани, чем при традиционном способе лечения. На 7-е сут в контрольной группе отмечалось сокращение раневого канала, уменьшение объема фибринозно-некротических масс и степени нейтрофильной инфильтрации. На границе с неизменными тканями выявлялась грануляционная ткань. При ФДТ в эти же сроки происходило уменьшение объема фибринозно-лейкоцитарного слоя, созревание грануляционной ткани с увеличением количества макрофагов, фибробластов. Результаты морфологических исследований показали, что лазерная ФДТ гнойных ран мягких тканей с фотодитазином в комплексе с амфифильным полимером по сравнению с традиционным лечением способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, эффективному снижению бактериальной

обсеменности тканей, ускорению формирования и созревания грануляционной ткани.

В исследовании О.Е. Шишкиной и соавт. [27] сравнивалась эффективность стерилизации с использованием ФС: метиленового синего, эозина, хлорофиллина, фотодитазина, масла зверобоя на культурах патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*). Культуры микроорганизмов засеивали по методу «газоном» в чашки Петри, при этом каждую чашку разделяли на 2 зоны и производили симметричное нанесение ФС на обе стороны. Экспозицию продолжали в течение 15 мин. Процедуру повторяли в 15 сериях культур микроорганизмов. Далее одну из зон облучали лазером (длина волны 660 нм в импульсно-периодическом режиме, 60 с), при этом вторую зону закрывали светонепроницаемой стерильной тканью. Затем все культуры выдерживали 24 ч в термостате, после чего результаты учитывали полуколичественным методом. Результаты исследования показали, что фотодитазин, метиленовый синий и хлорофиллин оказывают выраженный антибактериальный эффект на культуры микроорганизмов, а эозин и масло зверобоя демонстрируют относительно невысокую эффективность. Высокую резистентность показали культуры *Proteus Vulgaris* и *Pseudomonas Aeruginosa*. Среднюю резистентность к использованию предложенных ФС наблюдали у грибов рода *Candida*. Высокую эффективность метод ФДТ показал при воздействии на спорообразующую флору (штамм *Bacillus subtilis*).

Имеются многочисленные работы, демонстрирующие антимикотическую активность препарата [28–32].

В 2013 г. Dovigo L.N. и соавт. [33] изучали воздействие ФДТ с фотодитазином на различные виды грибов *in vitro*: *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. Tropicalis*, представленных как в виде биопленок, так и в виде планктонных культур. Водный раствор фотодитазина в различных концентрациях (25, 50, 75 мг/л – для планктонных культур и 75, 100, 125 мг/л – для биопленок) наносили на колонии грибов. Испытывалась различная доза излучения: 18, 25,5, 37,5 Дж/см². В соответствии с дозировками препарата и дозами излучения все культуры были разделены на опытные группы. В контрольной группе были представлены интактные колонии. В результате было установлено, что в виде биопленок грибковые колонии более устойчивы к ФДТ. Планктонная культура *C. Albicans* полностью уничтожалась концентрациями фотодитазина 50 и 75 мг/л при дозе 37,5 Дж/см², в то время как биопленка, содержащая данный вид грибов, значительно не снижала количество микробных тел даже при высоких концентрациях препарата 100 и 125 мг/л. *C. glabrata* и *C. tropicalis* оказались более устойчивыми к ФДТ как в биопленках, так и в планктонных культурах.

Заключение

Таким образом результаты вышеперечисленных исследований еще раз подтверждают, что ФДТ имеет более широкий спектр действия, чем только противовоспалительный компонент ФДТ сравним с лечебным эффектом при применении традиционных антибактериальных и антимикотических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.Я. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) // *Лазерная медицина*. – 2010. – Т. 14 (2). – С. 52–56.
2. Yang Y., Hu Y., Wang H. Targeting antitumor immune response for enhancing the efficacy of photodynamic therapy of Cancer: recent advances and future perspectives // *Oxid Med Cell Longev*. – 2016. – 5274084. doi: 10.1155/2016/5274084
3. Yano T., Wang K.K. Photodynamic therapy for gastrointestinal cancer // *Photochem Photobiol*. – 2020. – Vol. 96 (3). – P. 517–523. doi: 10.1111/php.13206.
4. Civantos FJ, Karakullukcu B, Biel M, et al. A Review of Photodynamic Therapy for Neoplasms of the Head and Neck // *Advances in Therapy*. – 2018. – Vol. 35. – P. 324–340. doi: 10.1007/s12325-018-0659-3
5. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations // *Biomed Pharmacother*. – 2018. – Vol. 106. – P. 1098–1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049
6. Shen Y, Li M, Sun F, et al. Low-dose photodynamic therapy-induced increase in the metastatic potential of pancreatic tumor cells and its blockade by simvastatin // *J. Photochem*

REFERENCES

1. Stranadko E. F., Kuleshov I. Yu., Karakhanov G. Ya. Photodynamic effect on pathogenic microorganisms (current state of the problem of antimicrobial photodynamic therapy). *Laser medicine*, 2010, No 14 (2), pp. 52–56. (in Russ.)
2. Yang Y., Hu Y., Wang H. Targeting antitumor immune response for enhancing the efficacy of photodynamic therapy of Cancer: recent advances and future perspectives. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 5274084. doi: 10.1155/2016/5274084
3. Yano T., Wang K.K. Photodynamic therapy for gastrointestinal cancer. *Photochem Photobiol*, 2020, Vol. 96 (3), pp. 517–523. doi: 10.1111/php.13206.
4. Civantos FJ, Karakullukcu B, Biel M, et al. A Review of Photodynamic Therapy for Neoplasms of the Head and Neck. *Advances in Therapy*, 2018, Vol. 35, pp. 324–340. doi: 10.1007/s12325-018-0659-3
5. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*, 2018, Vol. 106, pp. 1098–1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049
6. Shen Y, Li M, Sun F, et al. Low-dose photodynamic therapy-induced increase in the metastatic potential of pancreatic tumor cells and its blockade by simvastatin. *J. Photochem Photobiol B*, 2020, Vol.207, pp. 111889. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111889

- Photobiol B. – 2020. – Vol.207. – P. 111889. doi: 10.1016/j.jphoto-biol.2020.111889
7. Mallidi S., Anbil S., Bulin A.L., et al. Beyond the barriers of light penetration: strategies, perspectives and possibilities for photodynamic therapy // *Theranostics*. – 2016. – Vol. 6. – P. 2458–2487. doi: 10.7150/thno.16183
 8. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future // *Chem. Rec.* – 2017. – Vol. 17. – P. 775–802. doi: 10.1002/tcr.201600121.
 9. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique // *Korean. J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200
 10. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – Vol. 3. – С.3–16
 11. Zharova T. A. et al. Gonarthrosis photodynamic therapy with chlorin e6 derivatives // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2016. – Vol. 15. – P. 88–93 doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.06.002
 12. Zharova TA et al. Correlation of synovial caspase-3 concentration and the photodynamic effectiveness in the osteoarthritis treatment // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2020. – Vol. 30. – P. 101669. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101669
 13. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. et al. Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervi with photosensitizers of chlorine raw // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2008. – Vol. 5(51). – С. 45.
 14. Turubanova VD, Balalaeva IV Immunogenic cell death induced by a new photodynamic therapy based on photosens and photodithazine // *J Immunother Cancer*. – 2019. – Vol. 16 – P. 350. doi: 10.1186/s40425-019-0826-3
 15. Дуванский В.А., Дзагидзе Н.С., Бисеров О.В., Мараев В.В., Гаджиев Э.А. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Лазерная медицина*. – 2007. – Т. 11(1). – С. 46–49.
 16. Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Сорокаты А.А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином, комплексированным с амфифильными полимерами на репаративные процессы // *Лазерная медицина*. – 2017. – Т. 21(3). – С. 31–35.
 17. Толстых М.П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв: автореф. дис... канд. мед. наук // М.П. Толстых. – М., 2002. – 42 с.
 18. Толстых П.И., Тамразова О.Б., Павленко В.В., Кулешов И.Ю., Толстых М.П. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение) // *Лазерная медицина*. – 2009. – Т. 13(4). – С. 112–123.
 19. Sieber F., Brien J. et al. Antiviral activity of merocyanine 540 // *Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46(5). – P. 707–711.
 20. Dukan S., Nustrom T. Oxidative stress defense and deterioration of growth-arrested Escherichia coli cells // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274(37). – P. 26027–26032.
 21. Zugel U., Kaufmann S. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12(1). – P. 19–39.
 22. Komerik N., Wilson M., Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria // *Photochem. Photobiol.* – 2000. – Vol. 72 (5). – P. 676–680.
 23. Packer S., Bhatti M., Burns T. et. al. // *Lasers in medical Science*. – 2000. – Vol. 15. – Iss. 1. – P. 24–30.
 24. Толстых П.И., Соловьева А.Б., Дербенев В.А., Спокойный А.Л., Аксенова Н.А., Тимашев П.С., Кузнецов Е.В. Берлин А.А., Осокин В.В., Иванков М.П. Сравнительная эффективность лекарственных форм сенсибилизаторов // *Лазерная медицина*. – 2014. – Т. 18(2). – С. 8–12.
 25. Гейниц А.В., Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Кизевадзе Р.И. Фотодинамическая терапия в лечении перитонита (экспериментальное исследование) // *Лазерная медицина*. – 2012. – Т. 16 (2). – С. 58–62
 7. Mallidi S., Anbil S., Bulin A.L., et al. Beyond the barriers of light penetration: strategies, perspectives and possibilities for photodynamic therapy. *Theranostics*, 2016, Vol. 6, pp. 2458–2487. doi: 10.7150/thno.16183
 8. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future. *Chem. Rec*, 2017, Vol. 17, pp. 775–802. doi: 10.1002/tcr.201600121.
 9. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique. *Korean. J. Intern. Med*, 2017, Vol. 32, pp. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200
 10. Lukyanets E. A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy. *Photodynamic therapy and photodiagnosis*, 2013, Vol. 3, pp. 3–16. (in Russ.)
 11. Zharova T. A. et al. Gonarthrosis photodynamic therapy with chlorin e6 derivatives. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2016, Vol. 15, pp. 88–93 doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.06.002
 12. Zharova TA et al. Correlation of synovial caspase-3 concentration and the photodynamic effectiveness in the osteoarthritis treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, Vol. 30, pp. 101669. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101669
 13. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. et al. Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervi with photosensitizers of chlorine raw. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2008, Vol. 5(51), pp. 45.
 14. Turubanova VD, Balalaeva IV Immunogenic cell death induced by a new photodynamic therapy based on photosens and photodithazine. *J Immunother Cancer*, 2019, Vol. 16, pp. 350. doi: 10.1186/s40425-019-0826-3
 15. Duvansky V. A., Dzagidze N. S., Biserov O. V. et al. Microcirculation of purulent wounds according to laser Doppler flowmetry data. *Laser medicine*, 2007, Vol. 11 (1), pp. 46–49. (in Russ.)
 16. Shin E. F., Yeliseenko V. I., Sorokaty A. A. Effects of photodynamic therapy with Photodithazine combined with amphiphilic polymers on reparative processes. *Laser medicine*, 2017, Vol. 21 (3), pp. 31–35. (in Russ.)
 17. Tolstykh M. P. The problem of complex treatment of purulent wounds of various origins and trophic ulcers. Dissertation of the candidate of medical sciences. M. P. Tolstykh, M., 2002, pp. 42. (in Russ.)
 18. Tolstykh P. I., Tamrazova O. B., Pavlenko V. V. et al. Long-term non-healing wounds and ulcers (pathogenesis, clinic, treatment). *Laser medicine*, 2009, Vol. 13 (4), pp. 112–123. (in Russ.)
 19. Sieber F., Brien J. et al. Antiviral activity of merocyanine 540. *Photochem. Photobiol*, 1987, Vol. 46(5), pp. 707–711.
 20. Dukan S., Nustrom T. Oxidative stress defense and deterioration of growth-arrested Escherichia coli cells. *J. Biol. Chem*, 1999, Vol. 274(37), pp. 26027–26032.
 21. Zugel U., Kaufmann S. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev*, 1999, Vol. 12(1), pp. 19–39.
 22. Komerik N., Wilson M., Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem. Photobiol*, 2000, Vol. 72 (5), pp. 676–680.
 23. Packer S., Bhatti M., Burns T. et. al. *Lasers in medical Science*, 2000, Vol. 15 (1), 24–30.
 24. Tolstykh P. I., Solov'eva A. B., Dербенев V. A. et al. A comparative effectiveness of various pharmaceutical forms of sensitizers applied in photodynamic therapy for purulent wounds. *Laser medicine*, 2014, Vol. 18 (2), pp. 8–12. (in Russ.)
 25. Geynitz A.V., Mustafajev R. D., Tikhov G. V., Kizevadze R. I. Photodynamic therapy in treating peritonitis (experimental study). *Laser medicine*, 2012, Vol. 16 (2), pp. 58–62. (in Russ.)
 26. Shubina a.m., Kaplan M. A. Potential of photodynamic therapy with the use of photosensitizer photoditazin for the treatment of psoriasis. *Russian biotherapeutic journal*, 2005, Vol. 4 (3), pp. 76–79. (in Russ.)

26. Шубина А. М., Каплан М. А. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин для лечения псориаза // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т.4 (3). – С. 76–79.
27. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17(1). – С. 35–37.
28. Carmello JC, Dovigo LN, Mima EG. et al. Correction: In vivo evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine against *Candida albicans* // *Photochem Photobiol Sci.* – 2017. – Vol.16 (8). – P. 1336–1337. doi: 10.1039/c7pp90027a
29. Carmello JC, Alves F, Mima EGO. et al. Corrigendum to "Photoinactivation of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species using Photodithazine // *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2017, Vol.17, pp. 194–199.
30. Alves F, Carmello JC, Mima EGO. et al. Photodithazine-mediated antimicrobial photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans* in vivo // *Medical Mycology* – 2019. – Vol. 57(5). – P. 609–617
31. Panariello BHD, Klein MI, Alves F. et al. DNase increases the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy on *Candida albicans* biofilms // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2019. – Vol.27. – P. 124–130. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.038.
32. Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C. et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Combination with Nystatin in the Treatment of Experimental Oral Candidiasis Induced by *Candida albicans* Resistant to Fluconazole // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. – 2019. – Vol. 12 (8). – P. 140. doi: 10.3390/ph12030140.
33. Dovigo LN, Carmello JC, Carvalho MT. et al. Photodynamic inactivation of clinical isolates of *Candida* using Photodithazine // *Biofouling*. – 2013. – Vol. 29 – P. - 1057–1067.
27. Shishkina O. E., Butakova L. Yu., Ivanchenko Yu. O., Antonov S. S. Microbiological backgrounding of photosensitizer effectiveness in photodynamic therapy. *Laser medicine*, 2013, Vol. 17 (1), pp. 35–37. (in Russ.)
28. Carmello JC, Dovigo LN, Mima EG. et al. Correction: In vivo evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine against *Candida albicans*. *Photochem Photobiol Sci*, 2017, Vol.16 (8), pp. 1336–1337. doi: 10.1039/c7pp90027a
29. Carmello JC, Alves F, Mima EGO. et al. Corrigendum to "Photoinactivation of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species using Photodithazine. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2017, Vol.17, pp. 194–199.
30. Alves F, Carmello JC, Mima EGO. et al. Photodithazine-mediated antimicrobial photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans* in vivo. *Medical Mycology*, 2019, Vol. 57(5), pp. 609–617.
31. Panariello BHD, Klein MI, Alves F. et al. DNase increases the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy on *Candida albicans* biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, Vol. 27, pp. 124–130. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.038.
32. Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C. et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Combination with Nystatin in the Treatment of Experimental Oral Candidiasis Induced by *Candida albicans* Resistant to Fluconazole. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2019, Vol. 12 (8), pp. 140. doi: 10.3390/ph12030140.
33. Dovigo LN, Carmello JC, Carvalho MT. et al. Photodynamic inactivation of clinical isolates of *Candida* using Photodithazine. *Biofouling*, 2013, Vol. 29, pp. - 1057–1067.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ НА ТЕРРИТОРИИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ

М.В. Лебедев^{1,2}, К.И. Керимова²

¹Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, Россия

²Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Резюме

Последние годы характеризуются активным развитием и продвижением в клиническую практику метода фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ показывает высокую эффективность при лечении опухолей кожи, пищеварительной, нервной, дыхательной систем, в гинекологии, офтальмологии. Антимикробная ФДТ с успехом применяется в лечении гнойных ран и инфекционных заболеваний. Одно из наиболее активно развивающихся в настоящее время направлений применения противоопухолевой ФДТ – лечение опухолей челюстно-лицевой области.

В исследовании проведена оценка организации медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области (ЗНО ЧЛО) в Пензенской области и обеспеченности региона врачами-онкологами, челюстно-лицевыми хирургами, специализирующимися на лечении опухолевой патологии.

В ходе исследования определена заболеваемость ЗНО ЧЛО населения Пензенской области и половозрастная структура. Обозначены недостатки организации оказания медицинской помощи пациентам с ЗНО ЧЛО.

Ключевые слова: злокачественные новообразования челюстно-лицевой области, онкология, челюстно-лицевая хирургия

Для цитирования: Лебедев М.В., Керимова К.И. Оптимизация оказания специализированной медицинской помощи пациентам с новообразованиями челюстно-лицевой области на территории Пензенской области России // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 32–38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-32-38

Контакты: Лебедев М.В., e-mail: mrtlebedev@rambler.ru

OPTIMIZATION OF PROVISION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL NEOPLASMS IN THE PENZA REGION OF RUSSIA

M.V. Lebedev^{1,2}, K.I. Kerimova²

¹Penza Regional Clinical Hospital named. N.N. Burdenko, Penza, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Recent years are characterized by the active development and advancement in clinical practice of the method of photodynamic therapy (PDT). PDT shows high effectiveness in the treatment of skin tumors, digestive, nervous, respiratory systems, in gynecology, ophthalmology. Antimicrobial PDT is successfully used in the treatment of purulent wounds and infectious diseases. One of the most actively developing applications of antitumor PDT is the treatment of maxillofacial tumors.

The study assessed the organization of medical care for patients with malignancies of the maxillofacial region (MNMR) in the Penza region and the provision of oncologists, maxillofacial surgeons specializing in the treatment of tumor pathology.

In the course of the study, the incidence of MNMR of the population of the Penza region and the gender and age structure were determined. The shortcomings of the organization of medical care for patients with MNMR are indicated.

Key words: malignant neoplasms of the maxillofacial region, oncology, maxillofacial surgery

For citations: Lebedev M.V., Kerimova K.I. Optimization of provision of specialized medical care for patients with maxillofacial neoplasms in the Penza region of Russia, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 32–38 (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-32-38

Contacts: Lebedev M.V., e-mail: mrtlebedev@rambler.ru

Введение

В последние десятилетия в Российской Федерации наблюдается неуклонная тенденция роста онкологической заболеваемости [1]. Данные условия диктуют необходимость модернизации организации и планирования оказания медицинской помощи данной категории пациентов с внедрением современных методов диагностики и лечения.

Фотодинамическая диагностика и терапия (ФД и ФДТ) – современные методы диагностики и противоопухолевой терапии. Метод ФДТ основан на введении в организм пациента фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухолевой ткани, при облучении которой светом определенной длины волны образуются цитотоксические вещества, прежде всего синглетный кислород 1O_2 и другие активные радикалы, накопление которых приводит к разрушению жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели.

В последние годы метод ФДТ активно развивается. ФД и ФДТ показывают высокую эффективность при лечении опухолей кожи, пищеварительной, нервной, дыхательной, мочеполовой систем и ряда иных локализаций [2–14]. Антимикробная ФДТ с успехом применяется в лечении гнойных ран и инфекционных заболеваний [15–17]. Одним из наиболее активно развивающихся в настоящее время направлений применения ФДТ стало лечение опухолей области лица, а также антибактериальная и эстетическая ФДТ в стоматологии [18–19].

Согласно статистическим данным, злокачественные новообразования челюстно-лицевой области (ЗНО ЧЛО) занимают 15–20% в структуре общей онкологической заболеваемости. Число впервые выявленных случаев ЗНО ЧЛО за последнее десятилетие возросло на 25%. Большая часть пациентов, до 60–70%, обращаются в медицинские учреждения на III и IV стадии онкологического процесса [20]. Поздняя выявляемость ЗНО ЧЛО свидетельствует о недостатках организации системы оказания медицинской помощи.

Одной из особенностей демографической ситуации в России является наличие регионов с неравной плотностью проживания населения, что способствует формированию определенных региональных проблем системы здравоохранения, влияющих на возможность обеспечения населения своевременной качественной медицинской помощью по профилю «онкология» и «челюстно-лицевая хирургия».

Медицинская помощь населению Пензенской области с ЗНО ЧЛО оказывается на базе ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». Пациентам проводят хирургическое лечение с резекцией костных структур челюстно-лицевой области и мягких тканей, выписывают под наблюдение врачей-он-

кологов по месту жительства, которые отсутствуют в ряде населенных пунктов, с целью медицинской реабилитации рекомендуют обратиться к челюстно-лицевому хирургу для замещения послеоперационного дефекта [21–22].

Организация медицинской помощи населению с ЗНО ЧЛО осуществляется в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», от 14.06.2019 №422н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия», от 31.07.2020 №786н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях» (далее Порядок). Однако изменение стандартов лечения диктует необходимость периодического пересмотра Порядков, анализа кадровой обеспеченности и материально-технического оснащения медицинских организаций [23–24].

Своевременное выявление ЗНО позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и способствует сокращению смертности населения [25]. Организационные проблемы, в том числе кадровая, являются одними из главных проблем системы здравоохранения. Обсуждению обеспеченности медицинских организаций врачами-специалистами, их загруженности, решению кадровой проблемы посредством нормирования труда посвящены исследования многих отечественных авторов.

Материалы и методы

Проведено изучение и анализ данных форм федерального государственного статистического наблюдения №7 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» и №30 «Сведения о медицинской организации» за период 2014–2019 гг. В процессе исследования применены аналитический метод и метод описательной статистики.

Результаты и обсуждения

Анализ обеспеченности населения Российской Федерации челюстно-лицевыми хирургами в медицинских учреждениях в целом за 2014–2018 гг. выявил тенденцию к росту количества специалистов (+4,6%), однако показатель обеспеченности населения врачами в пересчете на 10 тыс. населения оставался стабилен – 0,07 (рис. 1).

В медицинских организациях Пензенской области показатель обеспеченности челюстно-лицевыми хирургами за период 2014–2019 гг. снизился с 0,03 до 0,02 на 10 тыс. населения, что было обусловлено уменьшением числа физических лиц (4 специалиста в 2014 г., 3 – в 2019 г.) (рис. 2).

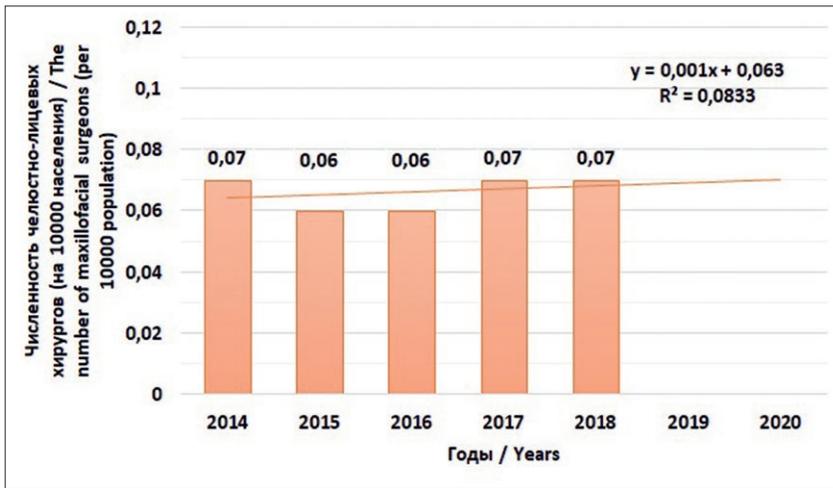


Рис. 1. Обеспеченность населения России челюстно-лицевыми хирургами (на 10 тыс. населения)

Fig. 1. Provision of the Russian population with maxillofacial surgeons (per 10 thousand population)

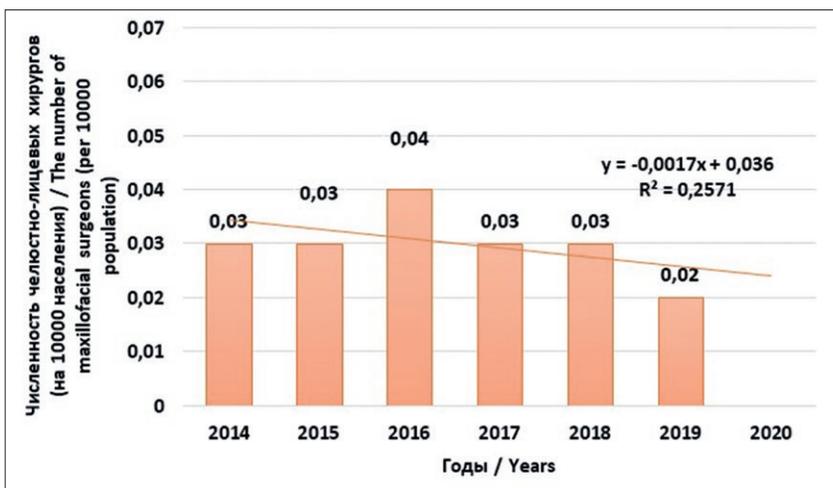


Рис. 2. Обеспеченность населения Пензенской области челюстно-лицевыми хирургами (на 10 тыс. населения)

Fig. 2. Provision of the population of the Penza region with maxillofacial surgeons (per 10 thousand population)

Данные, отражённые на рис. 2, демонстрируют вероятное прогнозируемое снижение числа врачей-челюстно-лицевых хирургов в Пензенской области. Но прогнозное значение тренда, выраженное линейной функцией, имеет низкую степень достоверности ($R^2=0,2571$), что определено нестабильностью показателя.

Согласно статистическим данным (ф. №7) в Российской Федерации число зарегистрированных впервые выявленных случаев ЗНО ЧЛО увеличивается с каждым годом. Анализ выявил рост заболеваемости в период с 2015 по 2018 гг. на 12%.

Аналогичная тенденция отмечается в Пензенской области. Показатель заболеваемости населения ЗНО ЧЛО в 2019 г. в сравнении с 2018 г. вырос на 27%. В ходе исследования проведен анализ половозрастной структуры пациентов за 2018–2019 гг. (табл.).

Общее число пациентов с впервые выявленными ЗНО ЧЛО в Пензенской области за период 2018–2019 гг. составило 451 человек. Среди больных преобладали мужчины в возрасте 60–74 лет. Более чем в 95% случаев диагноз был подтвержден морфологически.

Анализ распространенности злокачественного процесса показал, что в 62% случаев регистрировалась III-IV стадия заболевания, что является следствием недостаточной организации качественной и своевременной диагностики онкологического заболевания.

В регионе специализированная онкологическая помощь оказывается в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Пенза. Пациенты с ЗНО ЧЛО получают помощь в хирургическом отделении № 4, в котором осуществляется хирургическое лечение пациентов с ЗНО ЛОР-органов, с внеорганными опухолями шеи, с опухолями щитовидной железы и челюстно-лицевой области.

Около 40% пациентов, госпитализируемых в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» с диагнозом «новообразование», имеют заключение гистологического исследования биоптата, взятого на исследование в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», о его доброкачественном характере. В ряде случаев клиническая картина не соответствует доброкачественному процессу, в связи с чем в боль-

Таблица

Половозрастная структура пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования челюстно-лицевой области (Пензенская область, 2018–2019 гг.)

Table

Sex-age structure of patients with the first established diagnosis of malignancy of the maxillofacial region (Penza region, 2018–2019)

Возраст Age	2018 г.			2019 г.		
	Мужчины Men	Женщины Women	Всего Total	Мужчины Men	Женщины Women	Всего Total
0–17	0	0	0	0	0	0
18–44	11	5	16	16	1	17
45–59	51	13	64	76	7	83
60–74	59	18	77	96	24	120
75–84	23	15	38	13	12	25
≥85	2	2	4	1	6	7
Всего Total	146	53	199	202	50	252

нице повторно выполняют биопсию новообразования, и при исследовании препарата патоморфологическая служба дает заключение о злокачественности процесса. В таких случаях пациента, в соответствии с Порядком, повторно направляют к врачу-онкологу.

При решении вопросов радикального лечения пациентов с ЗНО ЧЛО возникает проблема реабилитации больных после деструктивных операций с последующим возвращением к полноценной жизни и труду. Это проблема восстановления слизистой оболочки и мягкотканного компонента, восстановления структур лицевого черепа, одномоментного или отсроченного реконструктивного лечения. Полная анатомо-функциональная реабилитация в кратчайшие сроки после удаления опухоли является предпочтительной для обеспечения качества жизни больного.

Проведение реконструктивно-восстановительных операций в медицинских учреждениях Пензенской области невозможно вследствие отсутствия подготовленных специалистов и необходимой материально-технической базы. Единственным решением данного вопроса для пациентов на протяжении длительного времени являлось обращение за медицинской помощью в медицинские организации других регионов, однако, не все нуждающиеся имели такую возможность.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 01.04.2021 № 62964) с 01.01.2022 вступит в действие новый Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях. Порядок выстроен таким образом, чтобы пациент смог в максимально короткие сроки получить необходимую помощь вне зависимости от места его проживания. Специализированная медицинская помощь должна стать более доступной и максимально приближенной к месту жительства за счет грамотно выстроенной системы маршрутизации с момента подозрения на ЗНО до ее получения. Кроме того, строго регламентирован срок получения медицинской помощи. Введены единые требования к медицинским организациям, оказывающим помощь онкологическим больным, в том числе к их мощности и структуре. Любое медицинское учреждение, независимо от формы собственности, лицензированное на оказание помощи по профилю «онкология», может на общих основаниях участвовать в ее оказании пациенту. В полном объеме сохраняется возможность оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, нуждающимся в высокотехнологичном

лечения, в федеральных медицинских центрах. Регламентирован порядок оказания такого современного вида помощи, как консультации и консилиум с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой, что является крайне необходимым в настоящих условиях.

На основании нормативных правовых актов Министерства здравоохранения Российской Федерации с целью оптимизации организации онкологической помощи пациентам с ЗНО ЧЛО в Пензенской области считаем целесообразным:

1. Организовать в структуре ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бур-

денко» в условиях дневного стационара челюстно-лицевое хирургическое отделение и кабинет амбулаторной медицинской помощи врача-челюстно-лицевого хирурга, что позволит проводить диагностические мероприятия без необходимости госпитализации пациентов в круглосуточный стационар;

2. Ввести в штатный состав отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» должность пластического хирурга, что позволит выполнять реконструктивно-восстановительные операции пациентам с ЗНО ЧЛО после радикального лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг.
2. Дибирова С.Д. Фотодинамическая терапия стойкой кератоакантомы лба // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 44–47.
3. Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е., и соавт. Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы // *Альманах клинической медицины*. – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 64–70.
4. Pikin, O.Email Author, Filonenko, E., Mironenko, D., Vursol, D., Amiraliev, A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 41(3). – p. 649–652.
5. Sokolov, Victor V., Chissov, Valery I., Yakubovskaya, R.I., Aristarkhova, E.I., Filonenko, E.V., Belous, T.A., Vorozhtsov, Georgij N., Zharkova, Natalja N., Smirnov, V.V., Zhitkova, M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1996. – Vol. 2625. – p. 281–287.
6. Chissov, V.I., Sokolov, V.V., Filonenko E.V., Pykhov R.L., Smirnov, V.V. Clinical fluorescence diagnostics in photodynamic carcinoma treatment with the photosensitizer Photogem // *Khirurgiya*. – 1995. – Vol. 71(5). – p. 37–41.
7. Zharkova, Natalja N., Kozlov, Dmitrij N., Smirnov, V.V., Sokolov, Victor V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V., Sukhin, D.G., Galpern, Maria G., Vorozhtsov, Georgij N. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS // *The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – p. 400–403.
8. Chissov, V.I., Skobelkin O.K., Mironov A.F., Smirnov V.V., Sokolov V.V., Sukhin G.M., Filonenko E.V., Litvin D.G., Stranadko, E.F., Kolobanov, A.S., Astrakhankina, T.A., Nokel Yu., A., Zharkova N.N., Kozlov D.N. Photodynamic therapy and fluorescent diagnosis of malignant tumors with the preparation photogem // *Khirurgiya*. – 1994. – Vol. 70(12). – p. 3–6.
9. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescent imaging and local spectrophotometry in fluorescent diagnostics of early cancer of larynx and bronchus // *Kvantovaya Elektronika*. – 2002. – Vol. 32(11). – p. 963–970.
10. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Sukhin G.M., Yakubovskaya R.I., Belous T.A., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V.

REFERENCES

1. Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V., Malignant neoplasms in Russia review of statistical information for 1993–2013. – Moscow: MNIIO im. P. A. Herzen, 2015, 511p. ISBN 978–5–85502–215–5. (in Russian).
2. Dibirova S.D. Photodynamic therapy for resistant forehead keratoacanthoma, *Biomedical Photonics*, 2016, T.5, No.4, pp. 44–47 (in Russian).
3. Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma, *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2016, T.44, No.1, pp. 64–70 (in Russian).
4. Pikin, O.Email Author, Filonenko, E., Mironenko, D., Vursol, D., Amiraliev, A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2012, Vol. 41(3), pp. 649–652.
5. Sokolov, Victor V., Chissov, Valery I., Yakubovskaya, R.I., Aristarkhova, E.I., Filonenko, E.V., Belous, T.A., Vorozhtsov, Georgij N., Zharkova, Natalja N., Smirnov, V.V., Zhitkova, M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1996, Vol. 2625, pp. 281–287.
6. Chissov, V.I., Sokolov, V.V., Filonenko E.V., Pykhov R.L., Smirnov, V.V. Clinical fluorescence diagnostics in photodynamic carcinoma treatment with the photosensitizer Photogem, *Khirurgiya*, 1995, Vol. 71(5), pp. 37–41.
7. Zharkova, Natalja N., Kozlov, Dmitrij N., Smirnov, V.V., Sokolov, Victor V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V., Sukhin, D.G., Galpern, Maria G., Vorozhtsov, Georgij N. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS. *The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 400–403.
8. Chissov, V.I., Skobelkin O.K., Mironov A.F., Smirnov V.V., Sokolov V.V., Sukhin G.M., Filonenko E.V., Litvin D.G., Stranadko, E.F., Kolobanov, A.S., Astrakhankina, T.A., Nokel Yu., A., Zharkova N.N., Kozlov D.N. Photodynamic therapy and fluorescent diagnosis of malignant tumors with the preparation photogem. *Khirurgiya*, 1994, Vol. 70(12), pp. 3–6.
9. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescent imaging and local spectrophotometry in fluorescent diagnostics of early cancer of larynx and bronchus. *Kvantovaya Elektronika*, 2002, Vol. 32(11), pp. 963–970.
10. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Sukhin G.M., Yakubovskaya R.I., Belous T.A., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V.

- Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – p. 367–374.
11. 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.
 12. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulin A.V., Zhitkova M.B., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – p. 364–366.
 13. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Raszhivina A.A., Urlova A.N., Nechipai A.M. Fluorescence diagnostics of colon malignant and premalignant lesions using 5-aminolevulinic acid // *International Journal of Photoenergy*. – 2014. – Vol. 2014. – p. 378673.
 14. 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 PHOTOGEM // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – p. 375–380.
 15. Ю. Л. Чепурная, Г.Г. Мелконян, Н.Т. Гульмурадова, Т.А. Гаджикеримов, А.Ю. Суворов, С.В. Киселева Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Т. 9(1). – С. 13–20 doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-1-13-20.
 16. S. D. Astuti, A. F. Mahmud, A. P. Putra, E. M. Setiawatie, D. Arifianto Эффективность фотодинамической инактивации бактериальных биопленок с использованием экстракта куркумина, нанодоксицилина и лазерного диода // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Т. 9(4). – С. 4–14 doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-4-14.
 17. Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Сравнение эффективности фотодинамической терапии при использовании источников излучения с различными длинами волн в лечении синуситов // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8(2). – С. 14–18 doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18.
 18. Коршунова А. В., Макаров В. И., Рябова А. В., Романишкин И. Д., Зорина О. А., Кречина Е. К., Пономарев Г. В. Анализ эффективности фотодинамического отбеливания зубов с использованием фотосенсибилизатора хлорин е6 // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8(3). – С. 19–28 doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-19-28.
 19. Е.В. Филоненко, А. Н. Урлова, Ю. В. Вахабова, С. В. Медведев, О. В. Маторин, Н. И. Григорьевых, А. Д. Каприн Многокурсовая фотодинамическая терапия при базально-клеточном раке кожи центральной зоны лица (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8(4). – С. 47–52 doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-4-47-52.
 20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена», 2019. – 250 с.
 21. Лебедев М.В., Сон И.М., Керимова К.И., Захарова И.Ю. Система маршрутизации пациентов при оказании специализированной медицинской помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия» на территории Пензенской области и способы ее оптимизации // *Уральский медицинский журнал*. – 2020. – №07(190). – С. 145–149.
 22. Лебедев М.В., Керимова К.И., Захарова И.Ю., Бахтурин Н.А. Система оказания медицинской помощи населению по профилю «челюстно-лицевая хирургия» на территории Российской Федерации // *Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики»*. – 2020. – №1. – С. 383–402.
 23. Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., и соавт. Обеспеченность врачами-кардиологами детскими и их деятель-
 - Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
 11. 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.
 12. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulin A.V., Zhitkova M.B., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366.
 13. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Raszhivina A.A., Urlova A.N., Nechipai A.M. Fluorescence diagnostics of colon malignant and premalignant lesions using 5-aminolevulinic acid. *International Journal of Photoenergy*, 2014, Vol. 2014, pp. 378673.
 14. 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 PHOTOGEM. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 375–380.
 15. Tseimakh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mitsenko A.N., Teplukhin V.N., Shoykhet Y.N. Palliative treatment with the use of photodynamic therapy of patients with malignant tumors of pancreaticobiliary zone complicated by obstructive jaundice. *Biomedical Photonics*, 2020, Vol. 9(1), pp. 4–12. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-1-4-12 (In Russian).
 16. 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(4), pp. 4–14. doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-4-14 (In Russian).
 17. Popova G.P., Nakatis Yu.A., Rymsha M.A. Comparison of photodynamic therapy efficiency using radiation sources with different wavelengths in the treatment of sinusitis. *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(2), pp. 14–18. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18 (In Russian).
 18. Korshunova A.V., Makarov V.I., Ryabova A.V., Romanishkin I.D., Zorina O.A., Krechina E.K., Ponomarev G.V. Analysis of efficiency of photodynamic teeth bleaching with the use of photosensitizer chlorine e6. *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(3), pp. 19–28. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-19-28 (In Russian).
 19. Filonenko E.V., Urlova A.N., Vakhobova Yu.V., Medvedev S.V., Matorin O.V., Grigorievykh N.I., Kaprin A.D. Multi-course photodynamic therapy of basal cell skin cancer of the central face area (clinical study). *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(4), pp. 47–52. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-4-47-52 (In Russian).
 20. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). – Moscow: MNIОI im. P. A. Herzen, 2019, 250p. (in Russian).
 21. Lebedev M.V., Son I.M., Kerimova K.I., Zakharova I.Yu. Patient routing system in the provision of specialized medical care in the field of "maxillofacial surgery" in the Penza region and ways of its optimization, *Uralsky medical journal*, 2020, No. 07(190), pp. 145–149 (In Russian).
 22. Lebedev M.V., Kerimova K.I., Zakharova I.Yu., Bakhturin N.A. The system of providing medical care to the population on the profile of "maxillofacial surgery" on the territory of the Russian Federation, *Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics»*, 2020, No. 1, pp. 383–402 (In Russian).
 23. Son I.M., Ivanova M.A., Sokolovskaya T.A., Vankov D.V., Ogrizko E.V., Zimina E.V. Pediatric cardiologists' sufficiency and their activities in Russian Federation, 2013–2017. *Russian Journal of Cardiology*, 2019, vol. 24(1), pp. 103–112 (In Russian).
 24. Starodubov V.I., Son I.M., Ivanova M.A., et al. Working hours expenses of doctors on an out-patient basis according to pho-

- ность в Российской Федерации, 2013–2017гг. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – 24(1). – С. 103–112.
24. Стародубов В.И., Сон И.М., Иванова М.А., и др. Затраты рабочего времени врачей амбулаторного звена по данным фотохронометражных исследований // Менеджер здравоохранения. – 2014. – 8. – С. 18–22.
25. Толмачев Д.А. Обеспеченность врачами функциональной диагностики в Российской Федерации, в 2009–2018гг. // Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2019. – №4. – С. 258–268.
- tochronometric researches. *Manager of Health Care*, 2014, vol. 8, pp. 18–22 (In Russian).
25. Tolmachev D.A. Provision of doctors with functional diagnostics in the Russian Federation, in 2009–2018. *Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics*, 2019, No. 4, pp. 258–268. 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 оригинальность статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подают 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 выполнял 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, гематологические, биохимические 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 микрофо-

тографиях 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. Использованные 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 // Соросовский 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 Автор 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.

Подавая 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 e₆[®]

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:



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 «ВЕТА-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

