

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-метилглюкаминовою 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 фотодитазинном, 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.