

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS (LITERATURE REVIEW)

Каярлиев А.Р. Kayarliev A.R.
Кучев Р.Д. Kuchev R.D.
Рудаков Д.А. Rudakov D.A.
Телицкий С.Ю. Telitsky S.Yu.
Коржук М.С. Korzhuk M.S.
Бромберг Б.Б. Bromberg B.B.
Гирш А.О. Girsh A.O.
Черненко С.В. Chernenko S.V.
Зверев Д.П. Zverev D.P.
Суров Д.А. Surov D.A.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия,
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia,
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Цель — сформировать современные представления о влиянии фотодинамической терапии (ФДТ) на течение фаз раневого процесса, оценить эффективность данного метода в лечении гнойных ран мягких тканей.

Материалы и методы. Приведен обзор данных отечественной и зарубежной литературы с использованием таких баз данных, как PubMed, eLibrary.ru и Google Scholar. Временной промежуток поиска — 1990–2025 гг., рассматривались исследования от экспериментальных работ до клинического опыта применения ФДТ в лечении ран, актуального на момент написания статьи. Было проанализировано 129 источников, из них 47 включены в список литературы.

Результаты. Раскрыты общие механизмы фотобиологического воздействия на биологические структуры и микроорганизмы. Описаны механизмы влияния методики на состояние микроциркуляции и иммунитета. Показана эффективность применения ФДТ в лечении больных гнойно-воспалительными ранами мягких тканей.

Заключение. ФДТ эффективно воздействует на все фазы раневого процесса. Несмотря на хорошие результаты лечения ран методом ФДТ, необходимо совершенствование в области технологии его применения: обоснование выбора фотосенсибилизатора, его концентрации, дозировки и способа применения, определение длительности экспозиции, сроков начала процедуры и ее продолжительности, осуществление контроля параметров ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; фотосенсибилизаторы; раны; микроорганизмы; антибиотикорезистентность

Objective — to form modern ideas about the effect of photodynamic therapy on the course of the phases of the wound process, to evaluate the effectiveness of this method in the treatment of purulent wounds of soft tissues.

Materials and methods. This article provides an overview of the data of domestic and foreign literature using such sites as PubMed, eLibrary.ru and Google Scholar. The time period of the search was 1990–2025, covering research from experimental work to clinical experience in the use of photodynamic therapy in the treatment of wounds relevant at the time of writing. 129 sources were analyzed, of which 47 were included in the list of references.

Results. The general mechanisms of photobiological impact on biological structures and microorganisms have been revealed. The mechanisms of the technique's influence on the state of microcirculation and immunity are described. The effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent-inflammatory wounds of soft tissues has been shown.

Conclusion. Photodynamic therapy has effects on all phases of the wound process. Despite the good results of wound treatment by photodynamic therapy, it is necessary to improve the method in the field of application technology: substantiation of the choice of photosensitizer, its concentration, dosage and method of administration, duration of exposure, timing of the procedure and its duration, control parameters of photodynamic therapy.

Keywords: photodynamic therapy; photosensitizers; wounds; microorganisms; antibiotic resistance

Процесс заживления ран является комплексным набором клеточных и биохимических процессов, которые направлены на восстановление структурной и функциональной целостности пораженных участков. Данный процесс включает в себя постоянные взаимодействия как между клетками,



Для цитирования: Каярлиев А.Р., Кучев Р.Д., Рудаков Д.А., Телицкий С.Ю., Коржук М.С., Бромберг Б.Б., Гирш А.О., Черненко С.В., Зверев Д.П., Суров Д.А. ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2025. № 3. С. 109-116.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/613>

DOI: 10.24412/1819-1495-2025-3-109-116

так и между клетками и внеклеточным матриксом, что обуславливает существование определенных этапов в процессе заживления. Согласно концепции М.И. Кузина (1977), раневой процесс проходит три фазы: 1 — фаза воспаления, которая подразделяется на период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических тканей; 2 — фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; 3 — фаза реорганизации рубца и эпителизации.

В первой фазе раневого процесса происходит очищение раны от инородных тел, бактерий, вирусов и грибков. Она включает в себя два периода: период сосудистых изменений и непосредственно период очищения раны. В период сосудистых изменений наблюдается спазм сосудов, который сменяется их паралитическим расширением, повышается проницаемость сосудистой стенки для форменных элементов крови и быстро нарастает отек. Затем происходит первичное очищение раны от некротизированных тканей. В случае гнойных ран фаза воспаления затягивается из-за действия бактериальных эндотоксинов и требует лечебных мер для снижения обсемененности раны микроорганизмами. При этом главной проблемой становится приобретение бактериями антибиотикорезистентности и формирование биопленок. Микробные биопленки — это структурированные сообщества микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших), прикрепленных к поверхности и окруженных внеклеточным матриксом (полисахаридами, белками, ДНК). Они формируются как защитный механизм, позволяющий возбудителям выживать в неблагоприятных условиях. Внеклеточный матрикс защищает микроорганизмы от антибиотиков, антисептиков и иммунных клеток. Появление биопленок также приводит к деструкции здоровых тканей, нарушению ангиогенеза и эпителизации. Бактерии в биопленках способны выживать при концентрациях антибиотиков, во много раз превышающих минимальную подавляющую, что в большинстве случаев делает консервативные методы лечения ран неэффективными

и приводит к хронизации процесса и закономерному развитию осложнений [1, 2].

Фаза регенерации включает миграцию фибробластов, образование коллагена, новообразование сосудов, уменьшение отека и экссудации, развитие грануляционной ткани. При этом ангиогенез и пролиферация фибробластов являются лимитирующими факторами данного процесса и, соответственно, при системных и местных нарушениях микроциркуляции данная фаза может затягиваться, приводя к некрозу тканей и рецидиву инфекционного процесса в ране.

Этапное лечение ран, основанное на понимании фазового характера течения раневого процесса, по-прежнему является золотым стандартом в хирургии, позволяющим минимизировать сроки восстановления пациента и снизить риск развития осложнений.

В фазу воспаления используют механическую очистку раны, гидрофильные мази, дренирование и системную антибиотикотерапию при наличии признаков генерализованной инфекции. В фазу регенерации, как правило, применяются ранозаживляющие мази и гели, физиопроцедуры, такие как лазеротерапия низкой интенсивности. В фазу реорганизации могут использоваться методы, позволяющие увеличить прочность рубца и предупредить его гипертрофию, например, инъекции кортикостероидов, ферментные препараты, такие как коллагеназа, и физиотерапия.

Одним из перспективных современных методов лечения гнойных ран, ориентированным в том числе и на борьбу с микробными биопленками, особенно в случаях хронических ран, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Ее эффективность связана со способностью разрушать как бактериальные клетки, так и внеклеточный матрикс биопленки. Помимо фотодинамической инактивации бактерий, ФДТ улучшает перфузию ткани и показатели местного и системного иммунитета, что делает ее эффективным способом лечения гнойных ран, обсемененных полирезистентной флорой.

Механизмы действия фотодинамической терапии

ФДТ представляет собой инновационный подход к лечению злокачественных образований и ран. Этот метод основывается на уникальной способности ряда фотосенсибилизирующих агентов, которые, поглощая кванты света, активируются и, вступая в реакцию с кислородом, инициируют фотодинамическую реакцию.

Таким образом, наличие трех компонентов — фотосенсибилизатора (ФС), света и кислорода — дает начало фотодинамическим реакциям, продукты которых инактивируют биомолекулы полирезистентных возбудителей хирургических инфекций.

К. Фут в 1991 г. предложил разделить фотодинамические реакции на два типа. Возбужденные светом молекулы ФС реагируют с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы, — реакции по механизму I типа. Затем радикалы взаимодействуют с кислородом, что инициирует цепное перекисное окисление с образованием супероксид-аниона и других активных форм кислорода. Супероксид-анион $O_2^{\cdot -}$, как и другие активные формы кислорода (АФК), в результате окисления приводят к повреждению биомембран возбудителя раневой инфекции.

В процессе фотодинамических реакций II типа молекула ФС осуществляет передачу своей возбужденной энергии на молекулы кислорода. Это взаимодействие приводит к образованию синглетного кислорода, который, в свою очередь, вступает в реакцию с разнообразными биологическими молекулами. В результате этих процессов происходит окисление фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к образованию свободных радикалов и перекисей. Синглетный кислород образуется в молекулах липидов и белков мембран клеток и внутриклеточных органелл. При этом синглетный кислород разрывает атомарные связи с другими атомами, входящими в состав молекулы. Данные литературы свидетельствуют о том, что фотодинамические реак-

ции, как правило, протекают по обоим маршрутам образования активных форм кислорода, при этом традиционно доминантным считается вклад второго пути. Однако в дальнейшем было установлено, что маршрут фотодинамической реакции во многом определяется биоокружением молекулы ФС. Так, в слабополярном окружении, например, в липидных или митохондриальных мембранах, реакции II типа становятся фактически единственными возможными. В полярных жидкостях, например в клеточном цитозоле, будут преобладать реакции I типа [3, 4].

В целом данные литературы свидетельствуют, что благодаря изложенным выше физиологическим процессам фотодинамическая технология обеспечивает реализацию трех основных механизмов терапевтического воздействия при лечении ран, осложненных хирургической инфекцией: антибактериального, иммуномодулирующего и сосудистого.

Механизмы антибактериального действия фотодинамической терапии

ФДТ оказывает влияние на все фазы раневого процесса. Наиболее значимой с клинической точки зрения является фаза воспаления, поскольку именно снижение бактериальной контаминации раны является ключевым фактором, определяющим эффективность лечения в целом.

Принципиально важным отличием ФДТ от антибактериальной терапии является вариативность механизмов инактивации патогенных микроорганизмов [5]. Во многом данный факт обусловлен наличием значительного количества мишеней в бактериальных клетках, которые могут быть подвержены атаке АФК, образующихся при облучении светом определенной длины волны. Это выгодно отличает ФДТ от антибиотикотерапии, которая, как правило, ориентирована на одну-две внутриклеточных мишени [5].

Основными мишенями грамположительных микроорганизмов являются клеточная стенка, ДНК и/или РНК и транспортные белки. Если

ФС посредством либо пассивного, либо активного транспорта удастся проникнуть через клеточную стенку патогенной бактерии, то основной мишенью может служить ДНК и/или РНК клетки, повреждение которой часто ведет к ее быстрой гибели [6]. Особо важной мишенью являются транспортные белки в цитоплазматической мембране, которые ответственны за возникновение систем эффлюкса, играющие важную роль при формировании резистентности к антимикробным препаратам [5, 6].

В грамотрицательных микроорганизмах основными мишенями становятся внешняя и цитоплазматическая мембраны, а также транспортные белки, находящиеся в слое пептидогликана. ФДТ может также поражать внутриклеточные транспортные белки ДНК и РНК, однако для этого нужно, чтобы молекула ФС попала внутрь клетки, что происходит не во всех случаях.

Таким образом, ФДТ эффективно инактивирует грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Механизм действия ФДТ не зависит от метаболизма бактерий и имеет множество внутриклеточных мишеней, что позволяет преодолеть антибиотикорезистентность возбудителя хирургической инфекции. Кроме того, помимо бактерий АФК окисляют внеклеточные полимерные вещества, нарушая структуру микробных биопленок.

Сосудистые механизмы фотодинамической терапии

В фазу регенерации рана претерпевает ключевые изменения, происходит активная пролиферация фибробластов и ангиобластов. Формируется капиллярная сеть (незрелая грануляционная ткань содержит до 50 капилляров на 1 мм²). Синтезируется коллаген III типа (до 70 % от общего объема белка). Раневой дефект постепенно заполняется матриксом, необходимым для дальнейшей эпителизации. Ключевым этапом является формирование новой капиллярной сети.

При местном нанесении ФС АФК не повреждают эндотелий сосудов, а лазерное излучение улучшает основные параметры микроциркуляции. Наибольшее количество

исследований посвящено красному и инфракрасному спектру излучения, которые демонстрируют возможности применения монохроматического лазерного света с целью фотобиомодуляции, чаще для стимуляции кровотока в различных органах [7]. Параметры лазера, используемые в исследованиях, различаются в широких пределах. Оптимальной дозировкой света для лазеров в красном диапазоне спектра для достижения улучшения кровоснабжения необходимо 5 и более Дж/см² [8].

ФДТ оказывает значительное положительное влияние на параметры микроциркуляции, такие как показатель микроциркуляции, вазомоторная активность сосудов. Она также способствует устранению застойных процессов и шунтированию крови.

После ФДТ показатели кровотока в системе микроциркуляции увеличиваются, что способствует усилению транкапиллярного обмена и улучшению тканевого дыхания. Например, некоторые исследователи сообщают, что прирост показателя микроциркуляции (М) может достигать 64 %, а активность кровотока (индекс σ) увеличиваться на 47 % [9]. При этом показатель Кв (вазомоторной активности), характеризующий способность сосудов к адаптации, увеличивался на 48 %, что свидетельствует о восстановлении функциональности микроциркуляторного русла [9].

Кроме того, АФК активируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуя образованию новых капилляров. В частности, N. Guo и соавт. в своем исследовании продемонстрировали повышение уровней VEGF и CD31, играющих важную роль в ангиогенезе и нормализации проницаемости сосудов [10].

В результате проведенного анализа можно выделить ключевые объекты, на которые направлено лазерное воздействие в системе микроциркуляции. К таким объектам относятся гладкомышечные клетки и эндотелий сосудов. Важно отметить, что на сегодняшний день наиболее подробно исследовано воздействие ФДТ на сократительную функцию гладкомышечных клеток,

так как именно благодаря их спонтанной активности обеспечивает поддержание основного тонуса микрососудов. Эти изменения способствуют ускорению заживления тканей, улучшению трофики и восстановлению их физиологической функции. Таким образом, ФДТ является перспективным методом нормализации микроциркуляции в рамках комплексной терапии гнойных ран.

Иммунологические механизмы фотодинамической терапии

Помимо сосудистых и антимикробных механизмов, ФДТ оказывает существенное положительное влияние на параметры местного иммунитета в гнойной ране.

В ряде исследований было продемонстрировано, что ФДТ может модифицировать иммунный статус гнойной раны [11, 12]. АФК оказывают значительное влияние на миграцию иммунных клеток: после ФДТ нейтрофилы скапливаются в ране в большем количестве, чем при традиционном лечении, что отчасти обусловлено повышенной экспрессией фактора некроза опухоли (TNF)- α после ФДТ [13]. ФДТ как метод лечения способствует выделению воспалительных цитокинов различными клетками, что, в свою очередь, активизирует другие элементы врожденной иммунной системы и приводит к накоплению моноцитов, макрофагов и тучных клеток в тех областях, которые подверглись воздействию данной терапии [14]. Далее происходит активация CD8⁺ Т-клеток и уничтожение поврежденных клеток и тканей [15, 16]. Одним из важнейших цитокинов, участвующих во всех фазах раневого процесса, является трансформирующий фактор роста (TGF)- β . В частности, он играет ключевую роль в процессе эпителиально-мезенхимального перехода, что, в свою очередь, инициирует перемещение кератиноцитов от периферии раны к ее центру. Кроме того, он активирует хемотаксис фибробластов, направляя их к раневому ложу, что способствует активному синтезу коллагена и дифференцировке их в миофибробласты.

Исследования, включенные в этот систематический обзор, пока-

зали, что ФДТ гнойных ран повышает уровень β -фактора роста фибробластов, TGF- β 1 и VEGF, а также снижает уровень интерлейкина (IL)-6, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, малонового диальдегида, Toll-подобного рецептора-4, NF- κ B и TNF- α [10, 12, 17].

В четырех исследованиях оценивалось влияние ФДТ на динамику уровня различных цитокинов в инфицированных ранах [18–21]. Они показали, что ФДТ значительно повышала уровни в ранах β -фактора роста фибробластов [18, 20], TGF- β 1 [20], VEGF [10, 20, 21], гидроксипролина [20], щелочной фосфатазы [18], фактора роста фибробластов-2 [18], фактора роста тромбоцитов [21] и циклооксигеназы-2 [21], при этом значительно ($p < 0,05$) снижая уровни в ране IL-6 [19, 20], IL-1 α [18], IL-1 β [18], IL-2 [18], малонового диальдегида [20], TNF- α [19, 20]. N. Nafee и соавт. было показано, что при нанесении гиперицина на наночастицы он более заметно снижает экспрессию TNF- α ($p < 0,05$), чем при обработке раны той же концентрацией гиперицина, разбавленной в диметилсульфоксиде [21].

Было выявлено стимулирующее влияние ФДТ на фагоцитоз в ране, что проявляется увеличением количества нейтрофилов, повышением их поглотительной способности за счет активации местных клеточных факторов врожденного иммунитета. Активация клеточного иммунитета происходила посредством увеличения популяции CD3⁺ Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4⁺ Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса при одновременном снижении уровня CD8⁺ Т-цитотоксических лимфоцитов, CD25⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих рецептор к IL-2, и CD95⁺ активированных Т- и В-лимфоцитов, несущих Fas-рецептор.

ФДТ также приводила к снижению уровня IgA и возрастанию IgM к 7-м суткам. Одновременно с этим регистрировалось уменьшение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и CH50 в экссудате [22]. IgM имеет пентамерную структуру и регистрируется на ранних этапах иммунного ответа. IgM за счет своей структуры эф-

фективно агглютинирует бактерии и благодаря опсонизации усиливает фагоцитоз.

Таким образом, ФДТ влияет на клеточный и гуморальный иммунитет в ране, ускоряет миграцию иммунных клеток в рану, создает более адекватный ответ за счет повышения вклада врожденного иммунитета в ране. При этом ФДТ регулирует баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что позволяет избежать избыточной активности нейтрофилов и ускоряет переход раневого процесса в фазу пролиферации.

Экспериментальное и клиническое обоснование применения фотодинамической технологии в лечении гнойных ран

В доступной литературе присутствует значительная вариативность экспериментальных и клинических исследований по применению ФДТ в лечении ран. В обзоре подобрано 28 научных статей и 2 диссертационные работы, в которых описаны результаты применения ФДТ в лечении гнойных, огнестрельных и ожоговых ран различной локализации. Глубина научного поиска составила 23 года (2002–2025 гг.). Исследования проводились в России [23–34], США [35–41], Индии [18, 19], Китае [10, 20, 42, 43], Японии [44, 45], Турции [46], Египте [21] и Италии [47]. Объектом исследования в 15 работах были мыши, в 8 — крысы, в 7 — пациенты. Структура хирургической патологии была различной: флегмоны и абсцессы различной локализации [24], гнойные трофические язвы различной этиологии [25], осложненные формы диабетической стопы [25], гнойные раны, образовавшиеся в результате гнойных заболеваний мягких тканей (фурункул, карбункул, гидраденит, панариций, рожа) [28], инфекции в области хирургического вмешательства [30], огнестрельные раны [31, 32, 34]. В источниках литературы, где объектом исследования служили лабораторные животные, моделью раны стали: стандартное огнестрельное ранение мягких тканей в области средней трети право-

го бедра крысы [26], многослойная плоскостная рана на ее дорсальной поверхности [10, 27–29, 33], резаная рана [18, 19, 21, 39–45, 47], ожоговая рана [20, 23, 37, 38] и ссадина [35, 36, 46]. Во всех работах имел место высокий уровень бактериальной контаминации ран: 1 мл экссудата содержал в среднем $1 \cdot 10^{6-9}$ КОЕ. Среди патогенной микрофлоры были как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и др.

В большинстве исследований ФС применялись местно, в одном исследовании — путем подкожной инъекции [20] и внутривенной инъекции в другом исследовании [45]. В одном исследовании ФС с целью ФДТ ожоговой раны применяли путем одновременного местного нанесения и паравульварной инъекции [38]. Способ нанесения не был описан в трех исследованиях [21, 42, 46]. Длительность периода экспозиции составляла от 15 [37] до 90 минут [43]. В исследованиях применялись, как правило, препараты второго и третьего поколений. Препараты второго поколения — 0,5% раствор фотодитазина, фотосенс, метиленовый синий, 5-аминолевулиновая кислота, фоторан е6. Препараты третьего поколения — 0,1% гель фотодитазина микрокапсулированной формы, комплексированный с амфифильными полимерами и гидроксипатитом, 0,5% фотодитазин, комплексированный с амфифильными полимерами, фоторан е6 в эмульсионной форме, фотодитазин с плуроником F127, комплекс с плуроником F127 и наночастицами золота (1,8%), фотодитазин с хитозаном (2,7%), хлорин е6 конъюгированный с полиэтиленгликолем.

Длины волн света, которые использовались в большинстве исследований, относились к красному диапазону. В двух исследованиях использовались светодиоды (LED) с длиной волны 410 нм, в одном применялся диодный лазер с длиной волны 808 нм. При использовании видимого света

плотность мощности составляла от 6 [44] до 450 Дж/см² [46], а мощность излучения — от 84 [38] до 300 мВт/см² [20]. Для диодного лазера с длиной волны 808 нм плотность мощности составляла 450 Дж/см² [46].

В одиннадцати исследованиях изучалось влияние ФДТ на скорость заживления гнойных ран [19, 21, 35, 38, 40–46]. Как и ожидалось, несколько исследований показали, что бактерии замедляют заживление ран [19, 45]. В то же время в одном из 11 исследований было продемонстрировано отсутствие влияния ФДТ на динамику размера гнойной раны [41]. В подавляющем большинстве работ было отмечено значительное сокращение продолжительности фазы воспаления в гнойных ранах, подвергшихся лазерному воздействию, и, как следствие, сокращение сроков их очищения и заживления в целом.

Следует особо обратить внимание на два исследования, в ходе которых ФДТ уменьшала размер гнойной раны настолько эффективно, что была аналогична размеру неинфицированных контрольных ран в большинстве временных точек [44, 45]. Данные исследования также показали, что изменение параметров ФДТ влияло на ускорение заживления ран: ФДТ с более высокими концентрациями ФС или световыми потоками уменьшала размер гнойной раны лучше, чем когда эти параметры были установлены на более низких уровнях [44, 45]. Эффективность ФДТ существенно повышается в случаях применения наночастиц. В частности, N. Nafee и соавт. было показано, что при нанесении ФС второго поколения (гиперицина) на наночастицы размер раны уменьшался намного быстрее, чем при обработке раны той же концентрацией ФС, стандартным образом разбавленного в диметилсульфоксиде (ДМСО) [21].

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований изучалось влияние ФДТ на степень бактериальной обсемененности ран, и был продемонстрирован выраженный антибактериальный эффект ФДТ. В частности, гнойные раны, обработанные ФДТ,

в результате имели достоверно более низкий титр возбудителя раневой инфекции ($p < 0,05$) на протяжении всего периода наблюдения, чем в контрольных группах, где раны не подвергались комплексному лечению или обрабатывались только ФС либо только антисептиками.

Таким образом, анализ литературы позволяет сделать вывод о заметном бактерицидном действии ФДТ, которое значительно усиливается при нанесении ФС на наночастицы-носители [21, 33].

Большое количество исследований посвящено не только изучению влияния изменения параметров ФДТ на антибактериальную активность ФДТ, но и роли ФС в повышении ее эффективности. В частности, было показано, что ФДТ с использованием 0,01% ФС RLP68/Cl (Zn-фталотиоцианин) не снижает количество бактерий в ране, но ФДТ с использованием 0,1% или 0,3% RLP68/Cl обеспечивает уменьшение бактериальной обсемененности раны на ≥ 83 % ($p < 0,05$). Напротив, ФДТ с использованием 0,5% RLP68/Cl не снижает количество бактерий (40). В то же время другое исследование показало, что ФДТ с использованием ФС ICG (индоцианиновый зеленый) в концентрациях 500, 1000 и 2000 мкг/мл одинаково хорошо снижает жизнеспособность бактерий ($p > 0,05$) [38]. Кроме того, N. Nafee и соавт. (2013) показали, что наночастицы, содержащие гиперицин (ФС третьего поколения), снижают количество бактерий в большей степени ($p < 0,05$), чем та же концентрация гиперицина, растворенная в ДМСО [21].

Таким образом, множество исследований показывают, что ФДТ имеет высокую эффективность в лечении гнойных ран, которая в первую очередь обусловлена выраженным бактерицидным эффектом и способностью ФДТ обеспечить быструю деконтаминацию. Кроме того, ФДТ значительно улучшает перфузию тканей и обладает четко очерченным иммунокорректирующим эффектом. В то же время обращает на себя внимание очевидный дефицит работ, посвященных изучению зависимости эффективности ФДТ от режимов облучения,

типа ФС, его концентрации и технологии применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФДТ оказывает дифференцированное действие на все фазы раневого процесса. В фазу воспаления ФДТ достоверно снижает бактериальную нагрузку в ране за счет непосредственного действия АФК на бактерии и их биопленки и активацию клеточного иммунитета. В фазу регенерации ФДТ стимулирует ангиогенез, улучшает микроциркуляцию, активизирует фибробласты и синтез коллагена. В фазу реорганизации ФДТ снижает активность металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс,

ускоряет миграцию кератиноцитов от краев раны в центр, стимулирует синтез зрелого коллагена I типа, регулирует баланс TGF- β 1/TGF- β 3, предотвращая избыточное рубцевание.

Метод имеет ряд преимуществ, среди которых в первую очередь следует отметить отсутствие системных побочных эффектов, формирования резистентности микроорганизмов, возможность многократного применения ФДТ и ее безопасность. В то же время необходимо отметить очевидную целесообразность уточнения технологии применения ФДТ (обоснование выбора ФС, его концентрации, дозировки и способа применения,

определение длительности экспозиции, сроков начала процедуры и ее продолжительности, осуществление контроля параметров ФДТ и т. д.), что не только повысит ее клиническую эффективность, но и в перспективе может послужить основанием для включения данного метода в клинические рекомендации по лечению ран.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chebotar IV, Mayanskiy AN, Konchakova ED, Lazareva AV, Chistyakova VP. Antibiotic resistance of biofilm bacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(1): 51-58. Russian (Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Кончакова Е. Д., Лазарева А. В., Чистякова В. П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 51-58.)
2. Khryanin AA. Biofilms of microorganisms: modern ideas. *Antibiotics and chemotherapy*. 2020; 65(5-6): 70-77. Russian (Хрянин А. А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, №5-6. С. 70-77.)
3. Dabrowski JM. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem*. 2017; 70: 343-394.
4. Vakrat-Haglilil Y, Weiner L, Brumfeld V, Brandis A, Salomon Y, McLlroy B, et al. The microenvironment effect on the generation of reactive oxygen species by Pd-bacteriopheophorbide. *J. Am. Chem. Soc*. 2005; 127(17): 6487-6497.
5. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Teges GP, et al. Photoantimicrobials - are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):e49-e55. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30268-7.
6. Liu Y, Qin R, Zaat SAJ, Breukink E, Heger M. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *J Clin Transl Res*. 2015;1(3):140-167.
7. Terman OA, Kozlov VI. Pathophysiological justification of the use of various doses and modes of NILI for photostimulation of microcirculation. *Laser Medicine*. 1998. (2): 43-46. Russian (Терман О. А., Козлов В. И. Патофизиологическое обоснование применения различных доз и режимов НИЛИ для фотостимуляции микроциркуляции // Лазерная медицина. 1998. № 2. С. 43-46.)
8. Kozlov VI. Mechanisms of laser photobiostimulation. *Morphological Bulletin*. 2010; (4): 7-14. Russian (Козлов В. И. Механизмы лазерной фотобиостимуляции // Морфологические ведомости. 2010. №4. С. 7-14.)
9. Losev FF, Krechina EK, Ivanova EV, Kuksa EYu, Guseva IE. The use of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic generalized moderate periodontitis. *Stomatology*. 2023; 102(2):1115. Russian (Лосев Ф. Ф., Кречина Е. К., Иванова Е. В.,
10. Kuksa E. Yu., Guseva I. E. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени // Стоматология. 2023. Т.102, № 2. С.1115.)
11. Guo N, Chen J, Kong F, Gao Y, Bian J, Liu T, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for chronic wound infection in rats with diabetes. *Biomed Pharmacother*. 2024;178:117132. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117132.
12. Reginato E, Wolf P, Hamblin MR. Immune response after photodynamic therapy increases anticancer and antibacterial effects. *World J Immunol*. 2014;4(1):1-11.
13. Grandi V, Bacci S, Corsi A, Sessa M, Puliti E, Murciano N, et al. ALAPDT exerts beneficial effects on chronic venous ulcers by inducing changes in inflammatory microenvironment, especially through increased TGFbeta release: a pilot clinical and translational study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21:252-256.
14. Anzengruber F, Avci P, de Freitas LF, Hamblin MR. T-cell mediated antitumor immunity after photodynamic therapy: why does it not always work and how can we improve it? *Photoch Photobio Sci*. 2015;14(8):1492-1509.
15. Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer*. 2003;88(11):1772-1779. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600864.
16. Corsi A, Lecci PP, Bacci S, Cappugi P, Pimpinelli N. Early activation of fibroblasts during PDT treatment in leg ulcers. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(3):223-229.
17. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):250-281.
18. Weber CE, Li NY, Wai PY, Kuo PC. Epithelial-mesenchymal transition, TGF-beta, and osteopontin in wound healing and tissue remodeling after injury. *J Burn Care Res*. 2012;33(3):311-318.
19. Sahu K, Sharma M, Gupta PK. Modulation of inflammatory response of wounds by antimicrobial photodynamic therapy. *Laser Ther*. 2015;24(3):201-208.
20. Sahu K, Sharma M, Bansal H, Dube A, Gupta PK. Topical photodynamic treatment with poly-L-lysine-chlorin p6 conjugate improves wound healing by reducing hyperinflammatory response

- in *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds of mice. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2):465-471.
20. Mai B, Gao Y, Li M, Wang X, Zhang K, Liu Q, et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant bacterial burn infection in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5915-5931.
 21. Nafee N, Youssef A, El-Gowelli H, Asem H, Kandil S. Antibiotic-free nanotherapeutics: hypericin nanoparticles thereof for improved in vitro and in vivo antimicrobial photodynamic therapy and wound healing. *Int J Pharm.* 2013;454(1):249-258.
 22. Chernyak LA, Garelik PV, Goretskaya MV, Sheybak VM. State of local immunity in phlegmons of the maxillofacial region and neck on the background of local photodynamic therapy. *Problems of health and Ecology.* 2023; (1):56-64. Russian (Черняк Л. А., Гарелик П. В., Горецкая М. В., Шейбак В. М. Состояние местного иммунитета при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи на фоне локальной фотодинамической терапии // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т.20, №1. С. 56-64.)
 23. Shin FE, Tolstykh PI, Stranadko EF, Solovyeva AB, Ivanov AV, Eliseenko VI, et al. Photodynamic therapy of experimental burn wounds. *Laser Medicine.* 2009; 13(3):55-60. Russian (Шин Ф. Е., Толстых П. И., Странадко Е. Ф., Соловьева А. Б., Иванов А. В., Елисеенко В. И. и др. Фотодинамическая терапия экспериментальных ожоговых ран // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, № 3. С. 55-60.)
 24. Tolstykh PI, Derbenev VA, Kuleshov IV. Laser photodynamic therapy of purulent wounds with a photosensitizer of the chloride series. *Surgery. The N.I. Pirogov journal.* 2010; (12): 17-22. Russian (Толстых П. И., Дербенев В. А., Кулешов И. Ю. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоридного ряда // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2010. № 12. С. 17-22.)
 25. Radjabov AA, Derbenev VA, Ismailov GI, Spokoyny AL. Antibacterial photodynamic therapy of purulent wounds of soft tissues. *Laser Medicine.* 2017; 21(2):46-49. Russian (Раджабов А. А., Дербенев В. А., Исмаилов Г. И., Спокойный А. Л. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей // Лазерная медицина. 2017. Т. 21, № 2. С. 46-49.)
 26. Shin EF, Duvanovsky VA, Eliseenko VI. Photodynamic therapy of experimental soft tissue gunshot wounds. *Laser Medicine.* 2017; 21(1):33-38. Russian (Шин Е. Ф., Дуванский В. А., Елисеенко В. И. Фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей // Лазерная медицина. 2017. Т. 21, № 1. С. 33-38.)
 27. Solovyeva AB, Spokoyny AL, Rudenko TG, Shekhter AB, Glagolev NN, Aksenova NA, et al. The effect of water-soluble polymers on the activity of photodiazine in photodynamic therapy of purulent soft tissue wounds in the experiment. *Clinical Practice.* 2016; 2 (26):45-49. Russian (Соловьева А. Б., Спокойный А. Л., Руденко Т. Г., Шехтер А. Б., Глаголев Н. Н., Аксенова Н. А. и др. Влияние водорастворимых полимеров на активность фотодитазина при фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей в эксперименте // Клиническая практика. 2016. № 2 (26). С. 45-49.)
 28. Sagdiev RD, Tuisin SR. Application of photodynamic therapy in the complex treatment of purulent wounds. *Ural Medical Journal.* 2018; (7):102-104. Russian (Сагдиев Р. Д., Туйсин С. Р. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных ран // Уральский медицинский журнал. 2018. № 7. С. 102-104.)
 29. Eliseenko VI, Shin EF, Sorokaty AA. Morphological assessment of photodynamic therapy of purulent wounds with a photosensitizer complexed with amphiphilic polymers. *Hospital Medicine: Science and Practice.* 2019;1(1):49-52. Russian (Елисеенко В. И., Шин Е. Ф., Сорокатый А. А. Морфологическая оценка фотодинамической терапии гнойных ран с фотосенсибилизатором комплексированным с амфифильными полимерами // Госпитальная медицина: наука и практика. 2019. Т. 1, № 1. С. 49-52.)
 30. Ismailov GM, Slovokhodov EK, Yarema VI, Polsachev VI, Nikolaev NM, Chekanov VN. Results of treatment of infection in the area of surgical intervention by photodynamic therapy. *Endoscopic Surgery.* 2016;22(3):28-36. Russian (Исмаилов Г. М., Словоходов Е. К., Ярема В. И., Полсачев В. И., Николаев Н. М., Чеканов В. Н. Результаты лечения инфекции в области хирургического вмешательства методом фотодинамической терапии // Эндоскопическая хирургия. 2016. Т. 22, № 3. С. 28-36. DOI: 10.17116/endoskop201622328-36.)
 31. Shiryayev AA, Ivankov MP, Kalyagina NA, Voitova AV, Efendiev KT, Kuznetsov MR, et al. Photodynamic inactivation of antibiotic-resistant microflora of gunshot wounds under fluorescent control. *Surgery. Pirogov Journal.* 2025;(2):50-59. Russian (Ширяев А. А., Иванков М. П., Калягина Н. А., Войтова А. В., Эфендиев К. Т., Кузнецов М. Р. и др. Фотодинамическая инактивация антибиотикорезистентной микрофлоры огнестрельных ран под флуоресцентным контролем // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2025. № 2. С. 50-59.)
 32. Shin EF. Experimental substantiation of laser photodynamic therapy of gunshot wounds of soft tissues: specialty 14.01.17 "Surgery": abstracts of candidate of medical sciences. Moscow, 2018. 22 p. Russian (Шин Е. Ф. Экспериментальное обоснование лазерной фотодинамической терапии огнестрельных ран мягких тканей: специальность 14.01.17 «Хирургия»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 22 с.)
 33. Spokoyny AL. Optimization of photodynamic therapy of purulent wounds of soft tissues: abstracts of candidate of medical sciences. Moscow. 2014. 118 p. Russian (Спокойный А. Л. Оптимизация фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей: дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2014. С. 118.)
 34. Shiryayev A, Ivankov M, Voitova A, Kalyagina N, Efendiev K, Pisareva T, et al. Photodynamic therapy under diagnostic control of wounds with antibiotic-resistant microflora. *Photonics.* 2024;11:594. DOI:10.3390/photonics11070594.
 35. Vecchio D, Dai TH, Huang LY, Fantetti L, Roncucci G, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion. *J Biophotonics.* 2013;6(9):733-742.
 36. Dai TH, Tegos GP, Zhiyentayev T, Mylonakis E, Hamblin MR. Photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a mouse skin abrasion model. *Laser Surg Med.* 2010;42(1):38-44.
 37. Dai T, Tegos GP, Lu Z, Huang L, Zhiyentayev T, Franklin MJ, et al. Photodynamic therapy for *Acinetobacter baumannii* burn infections in mice. *Antimicrob Agents Ch.* 2009;53(9):3929-3934.
 38. Lambrechts SAG, Demidova TN, Aalders MCG, Hasan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for *Staphylococcus aureus* infected burn wounds in mice. *Photoch Photobiol Sci.* 2005;4(7):503-509.
 39. Demidova TN, Gad F, Zahra T, Francis KP, Hamblin MR. Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria. *J Photoch Photobiol B.* 2005;81(1):15-25.
 40. Hamblin MR, Zahra T, Contag CH, McManus AT, Hasan T. Optical monitoring and treatment of potentially lethal wound infections in vivo. *J Infect Dis.* 2003;187(11):1717-1725.

41. Hamblin MR, O'Donnell DA, Murthy N, Contag CH, Hasan T. Rapid control of wound infections by targeted photodynamic therapy monitored by in vivo bioluminescence imaging. *Photochem Photobiol.* 2002;75(1):51-57.
42. Chen Z, Zhang Y, Wang D, Li L, Zhou S, Huang JH, et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using zinc phthalocyanine derivatives in treatment of bacterial skin infection. *J Biomed Opt.* 2016;21(1):18001.
43. Fu XJ, Zhu YQ, Peng YB, Chen YS, Hu YP, Lu HX, et al. Enzyme activated photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection both in vitro and in vivo. *J Photoch Photobio B.* 2014;136:72-80.
44. Katayama B, Ozawa T, Morimoto K, Awazu K, Ito N, Honda N, et al. Enhanced sterilization and healing of cutaneous pseudomonas infection using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer with 410-nm LED light. *J Dermatol Sci.* 2018;90(3):323-331.
45. Morimoto K, Ozawa T, Awazu K, Ito N, Honda N, Matsumoto S, et al. Photodynamic therapy using systemic administration of 5-Aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice. *Plos One.* 2014;9(8):e105173.
46. Topaloglu N, Guney M, Yuksel S, Gulsoy M. Antibacterial photodynamic therapy with 808-nm laser and indocyanine green on abrasion wound models. *J Biomed Opt.* 2015;20(2):28003.
47. Simonetti O, Cirioni O, Orlando F, Alongi C, Lucarini G, Silvestri C, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with a single treatment of RLP068/cl in an experimental model of *Staphylococcus aureus* wound infection. *Brit J Dermatol.* 2011;164(5):987-995.

Сведения об авторах:

Каярлиев А.Р., слушатель 2-го факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0006-1105-3548

Кучев Р.Д., к.м.н., преподаватель кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-2449-1011

Рудаков Д.А., адъюнкт кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0004-0414-4471

Телицкий С.Ю., к.м.н., преподаватель кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-9127-7731

Коржук М.С., д.м.н., профессор, профессор кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-4579-2027

Бромберг Б.Б., к.м.н., врач-хирург клиники военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5296-3456

Гирш А.О., д.м.н., профессор, профессор общей хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-6503-096X

Черненко С.В., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-2257-4748

Зверев Д.П., к.м.н., доцент, начальник кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3333-6769

Суров Д.А., д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-4519-0018

Адрес для переписки:

Кучев Рафик Джабраилович, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044
Тел: +7 (981) 970-63-32
E-mail: dag_vmrg@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.07.2025

Рецензирование пройдено 25.07.2025

Подписано в печать 05.08.2025

Information about authors:

Kayarliyev A.R., student of the 2nd faculty of medical training, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0009-0006-1105-3548

Kuchev R.D., candidate of medical sciences, lecturer of department of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2449-1011

Rudakov D.A., adjunct of department of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0009-0004-0414-4471

Telitsky S.Yu., candidate of medical sciences, lecturer of department of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-9127-7731

Korzhuk M.S., MD, PhD, professor, professor of department of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-4579-2027

Bromberg B.B., candidate of medical sciences, surgeon of clinic of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5296-3456

Girsh A.O., MD, PhD, professor, professor of general surgery department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6503-096X

Chernenko S.V., candidate of medical sciences, associate professor, chief of general surgery department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2257-4748

Zverev D.P., candidate of medical sciences, associate professor, head of department of physiology of underwater diving, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3333-6769

Surov D.A., MD, PhD, professor, chief of department of naval surgery, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-4519-0018

Address for correspondence:

Kuchev Rafik Dzhabrailovich, Academica Lebedeva str., 6, St. Petersburg, Russia, 194044
Tel: +7 (981) 970-63-32
E-mail: dag_vmrg@mail.ru

Received 18.07.2025

Review completed 25.07.2025

Passed for printing 05.08.2025