

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИМЕГЛЮМИН ХЛОРИНА Е6 В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.Ю. Семенов¹, В.К. Шубин¹, Е.Ф. Странадко², Р.Н. Комаров³, М.В. Рябов², Ю.К. Богомазов¹,
В.А. Морохотов¹, А.Н. Щербюк¹, С.В. Морозов¹, Ю.И. Захаров¹,
Е.В. Бондаренко¹, Н.В. Карпов¹, П.Б. Флегонтов¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Данный обзор литературы демонстрирует возможности фотодинамической терапии при патологиях неопухолевого генеза с использованием в качестве фотосенсибилизатора димеглүмин хлорин Е6. Первоначально метод был изобретён для лечения опухолевых заболеваний, в борьбе с которыми продемонстрировал свою эффективность и безопасность. На сегодняшний день фотодинамическая терапия успешно используется в лечении рака бронхов, кожи, желудка, шейки матки, гортани и т.д. Но помимо лечения опухолей различной локализации в различных исследованиях продемонстрированы и другие положительные эффекты фотодинамической терапии: антимикробный, антимикотический, аутоиммунный, репаративный. В представленном обзоре литературы в качестве фотосенсибилизатора выступает димеглүмин хлорин Е6, который является производным хлорина е6. Препарат демонстрирует безопасность, высокую селективность накопления в тканях, характеризуется коротким периодом выведения из организма. Применение данного препарата позволяет значительно снизить количество побочных эффектов, связанных с длительной кожной светотоксичностью.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, димеглүмин хлорин Е6, антибактериальная терапия, аутоиммунные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Семенов Д.Ю., Шубин В.К., Странадко Е.Ф., Комаров Р.Н., Рябов М.В., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И., Бондаренко Е.В., Карпов Н.В., Флегонтов П.Б. Использование димеглүмин хлорина Е6 в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии неонкологических заболеваний. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):57–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.5>

DIMEGLUMIN CHLORIN E6 AS A PHOTO-SENSITIZER IN PHOTODYNAMIC THERAPY IN NON-ONCOLOGICAL DISEASES

D.Yu. Semenov¹, V.K. Shubin¹, E.F. Stranadko², R.N. Komarov³, M.V. Ryabov², Yu.K. Bogomazov¹,
V.A. Morokhotov¹, A.N. Shcherbyuk¹, S.V. Morozov¹, Yu.I. Zakharov¹,
E.V. Bondarenko¹, N.V. Karpov¹, P.B. Flegontov¹

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

²Scientific and Practical Center of Laser Medicine named after O.K. Skobelkin, Moscow, Russia

³First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. This review demonstrates the possibilities of photodynamic therapy in treatment of non-tumor pathologies using dimeglumine chlorin E6 as a photosensitizer. Initially, the method was invented for the treatment of cancer and demonstrated its effectiveness and safety. In present photodynamic therapy successfully used in the treatment of the bronchus, skin, stomach, cervix, larynx cancer. In addition to the treatment of different localization tumors, various studies demonstrated other positive effects of photodynamic therapy: antimicrobial, antimycotic, autoimmune, reparative. In the presented review, dimeglumine chlorin E6, which is a derivative of chlorin e6, acts as a photosensitizer. It demonstrates safety, high selectivity of accumulation in tissues, and is characterized by a short period of excretion from the body. Using of dimeglumine chlorin E6 can significantly reduce the number of side effects associated with long-term skin phototoxicity.

Key words: photodynamic therapy, dimeglumine chlorin E6, antibiotic therapy, autoimmune diseases.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Semenov D.Yu., Shubin V.K., Stranadko E.F., Komarov R.N., Ryabov M.V., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I., Bondarenko E.V., Karpov N.V., Flegontov P.B. Dimeglumine chlorin e6 as a photo-sensitizer in photodynamic therapy in non-oncological diseases. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(4):57–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.5>

Метод фотодинамической терапии разработан в 60-х годах XX века и по настоящее время демонстрирует высокую эффективность при лечении опухолей различных локализаций [1–3].

Механизм действия фотодинамической терапии основан на способности фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухолевых тканях в виду биохимических особенностей злокачественной клетки и при местном воздействии лазерного облучения фиксированной длины волны провоцировать синтез синглетного кислорода и иных активных радикалов, вызывающих цитотоксический эффект на клетку-мишень [4–9].

Вещество, подходящее на роль фотосенсибилизатора, должно обладать рядом свойств:

- иметь полосу в красной области спектра с высокой интенсивностью поглощения («терапевтическое окно»);
- селективно накапливаться в тканях, поражённых опухолью;
- не иметь токсичного воздействия на организм в целом;
- не агрегировать в водорастворимой среде, это приводит к снижению синтеза синглетного кислорода;
- для проведения параллельно флуоресцентной спектроскопии фотосенсибилизатор должен обладать высоким уровнем флуоресценции [10].

Определёнными минусами обладают представители фотосенсибилизаторов, которые производятся на основе гематопорфирина. К примеру, фотогем имеет невысокую интенсивность поглощения в полосе фотовозбуждения (625–640 нм). Ткань в этом случае поглощает большую часть световой волны и, как следствие, излучение не проникает глубоко, что затрудняет фотодинамическую терапию больших опухолей.

На сегодняшний день проводится активная разработка и поиск новых фотосенсибилизаторов. Большое внимание получают в первую очередь препараты на основе порфиринов. Одни из таких фотосенсибилизаторов – хлорины – вызывают повышение интенсивности полосы света длинной волны и перемещают её в красный спектр [11]. Хлорины и их производные характеризуются высокой избирательностью накопления, крайне низкой сенсибилизацией кожи [10]. Наиболее интересными среди хлоринов можно считать водорастворимые моно-L-аспартилхлорин е6 и другие формы хлорина е6, одна из которых представлена димеглюмин хлорин Е6 [10].

По мнению ряда авторов, димеглюмин хлорин Е6 – это один из самых безопасных и эффективных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на сегодняшний день [11–16]. По своему составу он является N-метилглуксаминовой солью хлорина Е6, обладает большой полосой светового поглощения в красном спектре в интервале 660–680 нм (максимум поглощения при длине волны – 662 нм). В данном волновом диапазоне ткани обладают большей флуороресценцией и пропускной способностью. Димеглюмин хлорин Е6 обладает высокой степенью растворимости в водной среде, не приводит к образованию агрегированных форм, что нельзя сказать о производных гематопорфирина. Также стоит отметить способность препарата связываться с мембраной опухолевых клеток, так как он обладает амфифильными свойствами.

Экспериментально было установлено, что эффективность димеглюмина хлорина Е6 зависит от дозы облучения лазером и количества введённого фотосенсибилизатора. В исследованиях также была продемонстрирована низкая токсичность препарата LD50 – 158 мг/кг веса, при этом средняя терапевтическая доза составила 0,8 мг/кг [17].

В ряде научных работ продемонстрированы бактериостатический и бактерицидный эффекты фотодинамической терапии. Механизм действия при этом обуславливается действием синглетного кислорода и образующихся в процессе фотохимической реакции перекисных радикалов. Фотохимические процессы происходят как внутри клетки, так и снаружи, и служат триггером для каскада реакций, приводящих к гибели бактерий или к невозможности их размножения. Данный механизм действия объясняет эффективность фотодинамической терапии в лечении различных ран – гнойных, длительно незаживающих, а также осложнённых ожогов, трофических язв [11, 17, 18].

В исследовании на мышах продемонстрировано преимущество фотодинамической терапии перед классическим местным лечением гнойных ран. В процессе эксперимента в межлопаточной области каждой мыши выделялся лоскут кожи 2×2 см, после чего дно раны раздавливали зажимом, затем с помощью инъекции колонии 1 мл суточной взвеси золотистого стафилококка и синегнойной палочки инфицировали. Все подопытные образцы делились на 5 групп по 20 особей. Первая группа получала классическое местное лечение – ежедневная смена повязок с водным раствором хлоргексидина. В остальных 4 группах проводились сеансы фотодинамической терапии с различными фотосенсибилизаторами в разных формах: димеглюмин хлорина Е6 в виде геля, димеглюмин хлорина Е6 в виде раствора, холосенс в виде геля и холосенс в виде раствора. Результат оценивался по следующим параметрам: размеры раны, цитологическая характеристика (биооптат раны), бактериальная обсеменённость (по данным бактериологического исследования). Фиксирование результатов проводилось на 3, 4, 5 и 10-е сутки. В итоге было доказано, что лучшие показатели в плане заживления и обсеменённости раны бактериями продемонстрировала фотодинамическая терапия. При этом наилучшие результаты в лечении были достигнуты при использовании димеглюмин хлорина Е6 в форме геля [19].

Изучено действие фотодинамической терапии с использованием димеглюмина хлорина Е6 в лечении перитонита у крыс. Модель распространённого острого перитонита создавалась по методу В.А. Лазаренко с использованием 10 % фильтрованной каловой взвеси (0,5 мл на 100 г). В исследовании участвовало 168 особей, у которых клиническая картина перитонита развивалась на третьи сутки после введения в брюшную полость вышеуказанной взвеси. Также на третьи сутки животным под общей анестезией проводилась лапаротомия с последующей санацией брюшной полости. Особи были разделены на 8 групп (6 основных и 2 контрольных). В одной контрольной группе не проводилось введение сенсибилизатора, в другой у крыс с интактной брюшиной изучалось накопление препарата мезотелием. Особи в 6 основных группах отличались по времени, через которое проводили спектроскопию

(180, 150, 120, 90, 60, 30 минут). При этом было установлено, что пик концентрации димеглюмина хлорина Е6 в брюшине выявляется через 120 минут. С целью оценки эффективности лечения перитонита изучено 65 крыс (43 в основной, 22 в контрольной группе). Особи обеих групп в качестве антибактериальной терапии получали гентамицин в течение трёх суток. В основной группе санация проводилась с использованием фотодинамической терапии, а в контрольной – с помощью водного раствора хлоргексидина. Сравнивались данные бактериологического исследования посевов с брюшины, количество летальных случаев в каждой группе. По результатам в основной группе 9,5 % крыс умерло, при этом половина из них – в первые сутки, половина – на вторые. В контрольной группе погибло почти треть особей (27,3 %), смерть наступала в течение первых суток. На третьи сутки в основной группе определялись стерильные посевы из брюшной полости, а в контрольной – на седьмые. Средняя обсеменённость экссудата всех крыс *E. Coli* составила 10^7 – 10^8 микробных тел в 1 мл [20].

Также антибактериальный эффект фотодинамической терапии с использованием димеглюмина хлорина Е6 рассматривался в качестве оценки его возможности к стерилизации по сравнению с различными веществами: метиленового синего, эозина, хлорофиллина, фотодитазина, масла зверобоя. Стерилизации при этом подвергались культуры различных патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*).

Методом «газона» производили засевание культур на чашки Петри таким образом, что площадь каждой чашки делилась на две зоны, на которые симметрично наносили исследуемую культуру и вещество. Экспозиция при этом длилась 15 минут, после чего одну из зон подвергали лазерному облучению (в течение минуты, длина волны – 660 нм). Далее культуры выдерживали в термостате на протяжении суток. В итоге выяснилось, что димеглюмин хлорина Е6, метиленовый синий и хлорофиллин демонстрируют выраженный антибактериальный эффект, а эозин и масло зверобоя показывают низкую эффективность. Наибольшее сопротивление к данному методу стерилизации показали культуры *Proteus Vulgaris* и *Pseudomonas Aeruginosa*. Грибы рода *Candida* продемонстрировали среднюю резистентность к методу [22].

Немаловажными являются исследования эффективности фотодинамической терапии при лечении аутоиммунных заболеваний. Было проведено исследование с использованием димеглюмина хлорина Е6 при лечении псориаза, в котором приняли участие 36 пациентов (в основной группе – 20 человек, в контрольной – 16). Димеглюмин хлорина Е6 внутривенно вводится в дозе 0,3–9,4 мг/кг. Через 1,5 часа после введения фотосенсибилизатора проводился сеанс фотодинамической терапии при мощности 15 мВт и длительности 30 минут. В контрольной группе пациенты получали классическое лечение в виде препаратов кальция, седативных и антигистаминных средств, иммуномодуляторов. Критерии оценки эффективности были следующие: зуд, гиперемия, шелушение, появление новых

кожных элементов, инфильтрация кожи в области поражения. Выраженность этих признаков определялась по шкале от 0 до 4 баллов. Оценка результата проводилась через 14 и 30 дней после облучения. Все пациенты, прошедшие сеанс фотодинамической терапии, отмечали полное исчезновение зуда после 14 дней, частичное исчезновение сыпи, исчезновение гиперемии и инфильтрация псориазных бляшек. Через месяц ухудшений не отмечено ни у одного из пациентов, случаев обострения не выявлено. В контрольной группе подобный эффект наблюдался только лишь у 18 % [22].

Однако фотодинамическая терапия обладает не только антибактериальным и иммуномодулирующим эффектами, но и оказывает стимулирующее воздействие на регенерацию тканей. В одном из исследований данный эффект доказан при лечении гнойных ран фотодинамической терапией с использованием димеглюмина хлорина Е6. Оценивался результат лечения 100 пациентов, разделённых поровну на основную и контрольную группу. В основной группе помимо классического местного лечения проводился сеанс фотодинамической терапии с нанесением на раневую поверхность димеглюмина хлорина Е6 в форме геля. Рана покрывалась стерильной полиэтиленовой повязкой на 40–50 минут, затем проводилась фотодинамическая терапия при следующих параметрах: длина волны – $661 \pm 0,03$ нм, плотность мощности – $1,0$ Вт/см², плотность энергии – 25–30 Дж/см². При изучении биоптатов ран результаты в обеих группах были схожи: стенки и дно раны представлены деструктивными некротическими тканями, обильно инфильтрированными полиморфно-ядерными лейкоцитами. По итогам исследования продемонстрировано, что очищение раны и формирование грануляционной ткани при использовании фотодинамической терапии происходит уже на 7-е сутки. При исследовании биоптатов раны отмечено уменьшение объёма фибринозно-лейкоцитарного слоя, созревание грануляционной ткани с увеличением количества макрофагов, фибробластов. В контрольной же группе на этих сроках картина биоптата раны отстает: отмечается лишь сокращение раневого канала, уменьшение объёма фибринозно-некротических масс и степени нейтрофильной инфильтрации, появление грануляционной ткани на границе с неизмененными тканями. Таким образом продемонстрировано, что по результатам морфологических исследований лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с димеглюмина хлорина Е6 в виде геля по сравнению с традиционным лечением способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, эффективному снижению бактериальной обсеменённости тканей, ускорению формирования и созревания грануляционной ткани [16].

Также фотодинамическая терапия с использованием димеглюмина хлорина Е6 демонстрирует антимикотическую активность [23–27].

В одном из исследований сравнивалось воздействие фотодинамической терапии с димеглюмина хлорина Е6 на различные колонии грибов: *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. Tropicalis*. Грибы были представлены как в виде биоплёнок, так и в виде планктонных культур. Водный раствор димеглюмина хлорина Е6 в различных концентрациях

(25, 50, 75 мг/л – для планктонных культур и 75, 100, 125 мг/л – для биопленок) наносился на колонии. Воздействие осуществлялось различными дозами лазерного излучения: 18; 25,5; 37,5 Дж/см². В соответствии с дозами фотосенсибилизатора и дозами излучения все культуры были разделены на опытные подгруппы. В контрольной группе были представлены интактные колонии. По итогам исследования выявлена более высокая устойчивость к фотодинамической терапии у грибов в виде биопленок. Планктонная культура *C. Albicans* была полностью уничтожена концентрациями димеглюмина хлорина Е6 50 и 75 мг/л при дозе 37,5 Дж/см², в то время как та же культура в виде биопленки значимо не снижала количество микробных тел даже при высоких концентрациях фотосенсибилизатора – 100 и 125 мг/л. *C. glabrata* и *C. tropicalis* оказались более устойчивыми к сеансам фотодинамической терапии как в биопленках, так и в планктонных культурах колоний [28].

Вышеописанные исследования демонстрирует широкий спектр возможностей фотодинамической терапии, а также подтверждают высокую эффективность и безопасность фотосенсибилизатора димеглюмина хлорина Е6.

Принимая во внимание противовоспалительный, иммуномодулирующий, репаративный и антибактериальный эффект, фотодинамическую терапию следует рассматривать как потенциально эффективный метод в лечении различных заболеваний неопухолового генеза. Перспективным направлением в данном случае можно считать трудно поддающиеся консервативной терапии воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), где тяжесть заболевания обусловлена не только аутоиммунными процессами, но и вовлечением в воспалительные реакции бактериальной флоры тонкой и толстой кишки. Также стоит рассмотреть противовоспалительный эффект фотодинамической терапии при лечении язвенного проктита культы прямой кишки у пациентов, подвергшихся колэктомии, с целью их подготовки к реконструктивному этапу хирургического лечения. Использование при этом в качестве фотосенсибилизатора димеглюмина хлорина Е6 является оптимальным в виду доказанной низкой фототоксичности препарата, его быстрого периода полувыведения и особенностей накопления в тканях.

Литература [References]

- 1 Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.Я. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии). *Лазерная медицина*. 2010;14(2):52–56. [Stranadko E.F., Kuleshov I.Yu., Karakhanov G.Ya. Photodynamic effects on pathogenic microorganisms (current state of the problem of antimicrobial photodynamic therapy). *Laser medicine*. 2010;14(2):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. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2016.
- 3 Yano T., Wang K.K. Photodynamic therapy for gastrointestinal cancer. *Photochem Photobiol*. 2019.
- 4 Civantos F.J., Karakullukcu B., Biel M. et al. A Review of Photodynamic Therapy for Neoplasms of the Head and Neck. *Advances in Therapy*. 2018;35:324–340.
- 5 Kwiatkowski S., Knap B., Przysupski D. et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1098–1107.
- 6 Shen Y., Li M., Sun F., Zhang Y., Qu C., Zhou M., Shen F., Xu L. Low-dose photodynamic therapy-induced increase in the metastatic potential of pancreatic tumor cells and its blockade by simvastatin. *J. Photochem Photobiol B*. 2020:207.
- 7 Mallidi S., Anbil S., Bulin A.L., Obaid G., Ichikawa M., Hasan T. Beyond the barriers of light penetration: strategies, perspectives and possibilities for photodynamic therapy. *Theranostics*. 2016;6:2458–2487.
- 8 Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future. *Chem. Rec*. 2017;17:775–802.
- 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;32:1–10.
- 10 Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013;3. [Lukyanets E.A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2013;3. (In Russ)].
- 11 Zharova T.A. et al. Gonarthitis photodynamic therapy with chlorin e6 derivatives. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2016;15:88–93.
- 12 Zharova T.A. et al. Correlation of synovial caspase-3 concentration and the photodynamic effectiveness in the osteoarthritis treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020.
- 13 Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. et al. Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervi with photosensitisers of chlorine raw. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2008;5(S1):45.
- 14 Turubanova V.D., Balalaeva I.V. Immunogenic cell death induced by a new photodynamic therapy based on photosens and photodithazine. *J Immunother Cancer*. 2019;16:350.
- 15 Дуванский В.А., Дзагидзе Н.С., Бисеров О.В. и др. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Лазерная медицина*. 2007;11(1):46–49. [Duvansky V.A., Dzagnidze N.S., Biserovo O.V., etc. Microcirculation of purulent wounds according to laser Doppler flowmetry. *Laser medicine*. 2007;11(1):46–49. (In Russ)].
- 16 Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Сорокаты А.А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазиним, комплексированным с амфифильными полимерами на репаративные процессы. *Лазерная медицина*. 2017;21(3):31–35. [Shin E.F., Eliseenko V.I., Sorokaty A.A. The effect of photodynamic therapy with photodithazine complexed with amphiphilic polymers on reparative processes. *Laser medicine*. 2017;21(3):31–35. (In Russ)].
- 17 Толстых М.П. Проблемы комплексного лечения гнойных ран различного генеза (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001:42. [Tolstykh M.P. Problems of complex treatment of purulent wounds of various genesis (experimental clinical study): autoref. dis. ... Doctor of Medical Sciences. M., 2001:42. (In Russ)].
- 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;13(4):112–123. [Tolstykh P.I., Tamrazova O.B., Pavlenko V.V., Kuleshov I.Yu., Tolstykh M.P. Long-term non-healing wounds and ulcers (pathogenesis, clinic, treatment). *Laser medicine*. 2009;13(4):112–123. (In Russ)].
- 19 Толстых П.И., Соловьева А.Б., Дербенев В.А., Спокойный А.Л., Аксенова Н.А., Тимашев П.С. и др. Сравнительная эффективность лекарственных форм сенсибилизаторов. *Лазерная медицина*. 2014;18(2):8–12. [Tolstykh P.I., Solovyova A.B., Derbenev V.A., Calm A.L., Aksenova N.A., Timashev P.S., etc. Comparative effectiveness of medicinal forms of sensitizers. *Laser medicine*. 2014;18(2):8–12. (In Russ)].

- 20 Гейниц А.В., Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Кизевадзе Р.И. Фотодинамическая терапия в лечении перитонита (экспериментальное исследование). *Лазерная медицина*. 2012;16:58–62. [Geynits A.V., Mustafaev R.D., Tikhov G.V., Kezevadze R.I. Photodynamic therapy in the treatment of peritonitis (experimental study). *Laser medicine*. 2012;16:58–62. (In Russ)].
- 21 Шубина А.М., Катан М.А. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин для лечения псориаза. *Российский биотерапевтический журнал*. 2005;4(3). [Shubina A.M., Katan M.A. Possibilities of photodynamic therapy using photodithazine photosensitizer for the treatment of psoriasis. *Russian Biotherapeutic journal*. 2005;4(3). (In Russ)].
- 22 Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2013;17(1):35–37. [Shishkina O.E., Butakova L.Yu., Ivanchenko Yu.O., Antonov S.S. Microbiological substantiation of the effectiveness of photosensitizers in photodynamic therapy. *Laser medicine*. 2013;17(1):35–37. (In Russ)].
- 23 Carmello JC, Dovigo LN, Mima EG, Jorge JH, de Souza Costa CA, Bagnato VS, Pavarina AC. Correction: In vivo evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine against *Candida albicans*. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16.
- 24 Carmello JC, Alves F, Mima EGO, Jorge JH, Bagnato VS, Pavarina AC. Corrigendum to "Photoinactivation of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species using Photodithazine. *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2017;17:194–199.
- 25 Alves F, Carmello JC, Mima EGO, Costa CAS, Bagnato VS, Pavarina AC. Photodithazine-mediated antimicrobial photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans* in vivo. *Medical Mycology*. 2019;57(5):609–617.
- 26 Panariello BHD, Klein MI, Alves F, Pavarina AC. DNase increases the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy on *Candida albicans* biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:124–130.
- 27 Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C, Aboud Barbugli P, de Sousa Costa CA, Mima EGO, Pavarina AC. 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;12:3.
- 28 Dovigo LN, Carmello JC, Carvalho MT, Mima EG, Vergani CE, Bagnato VS, Pavarina AC. Photodynamic inactivation of clinical isolates of *Candida* using Photodithazine. *Biofouling*. 2013;29:1057–1067.

Авторская справка**Семенов Дмитрий Юрьевич**

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0003-2130-2940; semenov@gmail.com

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Шубин Валерий Константинович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0002-7372-8161; shubinval@mail.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Странадко Евгений Филиппович

Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина, ул. Студенческая, д. 40, Москва, Россия, 121165.

ORCID 0000-0002-1589-7661; stranadko@mail.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Комаров Роман Николаевич

Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, Россия, 119991.

ORCID 0000-0003-0720-9934; komarovroman@rambler.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Рябов Михаил Владимирович

Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина, ул. Студенческая, д. 40, Москва, Россия, 121165.

ORCID 0000-0002-4768-1005; riabov@narod.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Богомазов Юрий Константинович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0002-4388-2213; bogomaz2008@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Морохотов Владимир Александрович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0003-2130-2940; morvik76@gmail.com

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Author's reference**Dmitriy Y. Semenov**

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0003-2130-2940; semenov@gmail.com

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Valeriy K. Schubin

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0002-7372-8161; shubinval@mail.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Evgeniy F. Stranadko

O.K. Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine, 40 Studentskaya str., Moscow, 121165, Russia.

ORCID 0000-0002-1589-7661; stranadko@mail.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Roman N. Komarov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.

ORCID 0000-0003-0720-9934; komarovroman@rambler.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Mikhail V. Ryabov

O.K. Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine, 40 Studentskaya str., Moscow, 121165, Russia.

ORCID 0000-0002-4768-1005; riabov@narod.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Yuriy K. Bogomazov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0002-4388-2213; bogomaz2008@yandex.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Vladimir A. Morokhotov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0003-2130-2940; morvik76@gmail.com

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Щербюк Александр Николаевич

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0003-2845-1703; ans1951@bk.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Морозов Сергей Валентинович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0003-0720-9934; msv150362@mail.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Захаров Юрий Иванович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0002-2546-2362; zakharov-69@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Бондаренко Екатерина Владимировна

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0003-2122-2297; bondarenko@mail.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Карпов Николай Владимирович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0002-7560-0524; kens3@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Флегонтов Петр Борисович

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110.

ORCID 0000-0002-3796-5530; flegontov1991@mail.ru

Вклад автора: анализ данных, подготовка текста раздела работы.

Alexander N. Shcherbyuk

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0003-2845-1703; ans1951@bk.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Sergey V. Morozov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0003-0720-9934; msv150362@mail.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Yuriy I. Zakharov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0002-2546-2362; zakharov-69@yandex.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Ekaterina V. Bondarenko

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0003-2122-2297; bondarenko@mail.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Nikolay V. Karpov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0002-7560-0524; kens3@yandex.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.

Petr B. Flegontov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina, Moscow, 129110, Russia.

ORCID 0000-0002-3796-5530; flegontov1991@mail.ru

Author's contribution: analyzing data, preparing the text of the section of the paper.