



Яковенко А.С.¹✉, Дундаров З.А.²

¹ Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Роль фотодинамической терапии в лечении хронических ран: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, поиск и обзор литературы по теме, обсуждение полученных данных, редактирование – Яковенко А.С.; концепция и дизайн исследования, обсуждение полученных данных, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи – Дундаров З.А.

Подана: 19.04.2024

Принята: 31.07.2024

Контакты: dr.yakovenkoas@yandex.by

Резюме

Введение. Хронические раны являются серьезной проблемой в современной хирургии. Согласно действующей статистике, до 2% населения СНГ страдают хроническими ранами различного происхождения. Данная патология оказывает существенное влияние на физическое, функциональное и психологическое состояние пациента, тяжело поддается лечению, требует значительных экономических и временных затрат и надолго нарушает трудоспособность. Фотодинамическая терапия – относительно новый и перспективный метод лечения, который может оказывать положительный эффект на заживление хронических ран различной этиологии, в том числе и наиболее сложных в терапии – лучевых повреждений кожи и мягких тканей.

Цель. Проанализировать и систематизировать современные литературные данные о патогенезе раневого процесса и влиянии фотодинамической терапии на заживление хронических ран.

Материалы и методы. Изучены оригинальные статьи, содержащие информацию об общих принципах течения раневого процесса и о влиянии фотодинамической терапии на заживление хронических ран.

Результаты. Выделены наиболее важные аспекты современной литературы, касающиеся способности фотодинамической терапии стимулировать заживление хронических ран.

Заключение. Фотодинамическая терапия оказывает выраженный антибактериальный эффект, стимулирует местный иммунитет и репаративные процессы в хронических ранах, является активатором ангиогенеза и способствует образованию грануляций. Метод не имеет системных побочных эффектов, способен воздействовать на полирезистентную микробную флору, экономически целесообразен. Вместе с этим влияние фотодинамической терапии на заживление хронических ран требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: хроническая рана, лучевая язва, раневой процесс, фотодинамическая терапия



Yakovenko A.¹✉, Dundarov Z.²

¹Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Chronic Wounds

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, search and review of literature on the topic, discussion of the data obtained, editing – Yakovenko A.; concept and design of the study, discussion of the data obtained, verification of critical content, editing, approval of the written text – Dundarov Z.

Submitted: 19.04.2024

Accepted: 31.07.2024

Contacts: dr.yakovenkoas@yandex.by

Abstract

Introduction. Chronic wounds are a serious problem in modern surgery. According to current statistics, up to 2% of the CIS population suffers from chronic wounds of various origins. This pathology has a significant impact on the physical, functional and psychological state of the patient, is difficult to treat, requires significant economic and time costs and permanently impairs working capacity. Photodynamic therapy is a relatively new and promising treatment method that can have a positive effect on the healing of chronic wounds of various etiologies, including the most difficult in therapy – radiation damage to the skin and soft tissues.

Purpose. To analyze and systematize modern literature data on the pathogenesis of the wound process and the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds.

Materials and methods. Original articles containing information on the general principles of the wound process and the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds have been studied.

Results. The most important aspects of modern literature concerning the ability of photodynamic therapy to stimulate the healing of chronic wounds are highlighted.

Conclusion. Photodynamic therapy has a pronounced antibacterial effect, stimulates local immunity and reparative processes in chronic wounds, is an activator of angiogenesis and promotes the formation of granulations. The method has no systemic side effects, is able to affect the polyresistant microbial flora, and is economically feasible. At the same time, the effect of photodynamic therapy on the healing of chronic wounds requires additional study.

Keywords: chronic wound, radiation ulcer, wound process, photodynamic therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Рана – повреждение тканей, характеризующееся нарушением анатомической целостности кожи или слизистых оболочек на всю их толщ, часто сопровождающееся повреждением глубжележащих тканей или органов, вызванное, как правило, внешним воздействием [1]. Традиционное медицинское определение ран было основано

на этиологии, где причиной раны (сейчас она называется острой) было приложение внешней силы (нож, пуля и т. д.), а патологический процесс на коже, вызванный «внутренней патологией» (венозный застой с гипертензией и др.), называли язвой (сейчас она называется хронической раной) [2].

Все раны классифицируются на острые и хронические. Острые раны – результат одномоментного высокоэнергетического воздействия, нарушающего целостность кожи [2].

Единого определения термина «хроническая рана» (ХР) на сегодняшний день не существует. Можно встретить определения «длительно не заживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва» и др. Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозные, артериальные, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертонические (синдром Марторелла), при системных заболеваниях, нейротрофические, рубцово-трофические, застойные (на фоне недостаточности кровообращения), пиогенные, специфические и инфекционные, малигнизированные (опухоль Маржолена), лучевые, искусственные и язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов [3]. Единого временного критерия, позволяющего назвать рану хронической, сегодня нет. Разные авторы устанавливают сроки от 4 [4] до 8 недель [5] и более. Согласно мнению Европейского общества репарации тканей, хроническую рану можно охарактеризовать как рану, не заживающую в срок, являющийся нормальным для ран подобного объема и локализации, на фоне проводимого лечения. Также высказывается мнение, что хроническая рана – это рана, регенерация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [3].

Основные патологии, приводящие к возникновению хронической раны – ХВН, ХАН, СДС. В 90% случаев хронические раны локализуются на нижних конечностях. По глубине язвенного дефекта различают: I степень – поверхностная язва (эрозия) в пределах дермы; II степень – язва, достигающая подкожной клетчатки; III степень – язва, проникающая до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустав [3].

■ ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Длительно не заживающие раны проходят на своем пути все те же стадии, что и острые: гемостаз, воспаление, регенерация и пролиферация и ремоделирование [6].

Фаза гемостаза, в отличие от острых ран, выражена меньше за счет меньшей интенсивности кровотечения, при поверхностных эрозиях кожи она вообще выражена незначительно. В эту фазу происходит активация коагуляционного каскада, направленного на образование первичного тромботического сгустка. В ответ на нарушение целостности кожи происходит первичный контакт коллагена с кровью. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (ФРТ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β) [7–9]. Эти протеины инициируют процесс раневого заживления. Содержащиеся в тромбоцитах микроактивные амины, такие как серотин, вызывают экссудацию жидкости в окружающие рану ткани и местный отек [10].

Фаза воспаления играет ведущую роль в патогенезе хронических ран. Цель ее состоит в том, чтобы ликвидировать или инактивировать эти повреждающие факторы,



очистить ткань и создать предпосылки для последующих пролиферативных процессов [11]. После остановки кровотечения в рану мигрируют лейкоциты, созревая в лимфоциты и раневые макрофаги. Выбрасывая в рану гидролитические ферменты, они уничтожают бактерии. Макрофаги могут оставаться в ране в течение всего раневого процесса, однако их количество все равно постепенно снижается, что сопровождается замедлением очищения раны и истощением внеклеточного матрикса. Выраженные нейротрофические нарушения вместе с уменьшением числа лейкоцитов в ране создают предпосылки для присоединения вторичной инфекции и циклического перезапуска фазы воспаления. Длительность и интенсивность воспалительной реакции определяет количество и плотность формирующейся рубцовой ткани [3, 11].

Ведущий компонент фазы пролиферации – неоангиогенез и образование грануляций и реэпителизация. Образование сосудов начинается от интактных капилляров у края раны. В результате стимуляции факторами роста клетки эндотелия приобретают способность разрушать свою базальную мембрану, мигрировать в окружающие рану ткани и сгусток фибрина. В ходе дальнейших клеточных делений они образуют там трубковидное образование, которое снова делится на своем конце, имеющем вид почки. Отдельные сосудистые почки растут по направлению друг к другу и соединяются, образуя капиллярные сосудистые петли, которые в свою очередь продолжают ветвиться до тех пор, пока они не наткнутся на более крупный сосуд, в который могли бы впасть [11]. Процесс сопровождается синтезом коллагена и образованием рыхлой грануляционной ткани. В норме она прозрачна, розовый цвет ей придает выраженная капиллярная сеть. Если неоангиогенез недостаточен – процесс заживления приостанавливается [3].

Основной процесс фазы ремоделирования – контракция рубца. Это центростремительное сближение краев раны за счет перестройки направления коллагеновых волокон с хаотичного на анатомически правильное, что обеспечивает прочность рубца. Параллельно с этим прекращается ангиогенез [11].

Особенностью выступает то, что при хронических ранах восстановительные процессы накладываются друг на друга и протекают параллельно в разных участках раневого поля. Наиболее часто в хронических ранах процесс тормозится на этапе фазы воспаления и/или регенерации [12].

Перспективным методом лечения хронических ран на сегодняшний день является фотодинамическая терапия (ФДТ).

■ ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Фотодинамическая терапия – эффективный метод лечения злокачественной и предопухоловой патологии, а также инфекционной патологии кожи и подкожно-жировой клетчатки. ФДТ была первой комбинацией лекарственных средств и приборов, одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) почти 2 десятилетия назад, но и по сей день остается недостаточно используемой в клинической практике [13].

Фотодинамическая терапия – метод лечения, основанный на избирательной фотодеструкции предварительно сенсибилизированной ткани под воздействием светового луча определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения препарата. Механизм действия представлен несколькими этапами:

1. Введение фотосенсибилизатора в организм (внутривенно, аппликационно).
2. Накопление фотосенсибилизатора в заинтересованной ткани.
3. Облучение сенсibilизированной ткани при помощи световой установки.
4. Непосредственная реализация терапевтического эффекта [14].

Обязательное условие для достижения фотодинамического эффекта – наличие фотосенсибилизатора, света и кислорода.

В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие излучать свет определенной длины волны и высокой интенсивности. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимическим реакциям, в результате которых образуется большое количество высокоактивных кислородсодержащих радикалов, в частности – синглетного кислорода [14, 15]. Механизмы, приводящие к заживлению ран после ФДТ, до конца не изучены.

Развивающееся в облученной зоне асептическое воспаление запускает процессы фагоцитоза. В результате повреждения клеточных и митохондриальных мембран, ферментативной инактивации и остановки процессов клеточного дыхания, а также высвобождения цитохрома С происходит активация каскада каспаз [16, 17]. До момента полного «выгорания» фотосенсибилизатора данная биохимическая цепь повторяется. Этот эффект называется фотобличингом [18]. Оставшееся межклеточное вещество и обломки клеток согласно теории E.H. Starling удаляются через венозные и лимфатические капилляры.

На сегодняшний день применение ФДТ в лечении хронических ран ограничено, несмотря на имеющиеся исследования эффективности данного метода. Это обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о данном методе оказания медицинской помощи, отсутствием его в клинических протоколах.

■ ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Согласно современным литературным данным, ФДТ оказывает существенное влияние на купирование воспалительного процесса, как острого, так и хронического. Все больше публикаций посвящаются антибактериальному эффекту ФДТ. Метод имеет ряд существенных преимуществ в сравнении с системной антибиотикотерапией. Так, фотодинамическая терапия абсолютно лишена побочных эффектов, в то время как системное применение антибактериальных препаратов является довольно токсичным. Метод остается одинаково эффективен при многократном применении [19, 20].

Z. Luksiene, C. Wilder-Smith описали бактерицидный эффект ФДТ в отношении наиболее часто встречающихся представителей полирезистентной микрофлоры: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* [21–23].

Важным преимуществом антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) является тканевая специфичность. В клетках, не обработанных фотосенсибилизатором, не подвергшихся воздействию света, не проявляется антибактериальный эффект. Это связано с преимущественным поглощением фотосенсибилизатора клетками-мишенями, в то время как необлученная либо лишенная фотосенсибилизатора ткань остается фармакодинамически пассивной [19, 24]. Таким образом, метод можно эффективно применять локально, не повреждая резидентную флору или здоровую ткань.



Имеются литературные данные о том, что, помимо антибактериального, ФДТ оказывает и антигрибковый эффект. Так, A. Zambounis в эксперименте описал биологический эффект фотосенсибилизатора фагопитина на оомицете *Phytophthora citrophthora*. Автор описывает выраженный фунгистатический эффект после четырехкратного применения ФДТ с интервалом 2 сут. [26]. Данное направление является новым в фотодинамической медицине и, несомненно, подлежит дополнительному изучению.

A.L. Monjo исследовал противовирусный эффект ФДТ. Автором в исследовании был описан выраженный эффект ФДТ с ортохином в отношении вируса простого герпеса [24]. Помимо этого, есть данные об эффективном использовании ФДТ в отношении коронавирусной инфекции COVID-19 при помощи фотосенсибилизаторов метиленового синего и порфиринового ряда [27].

Несколько исследований продемонстрировали использование ФДТ на основе хлорина с антибактериальной целью на животных моделях с раневой инфекцией. Фотосенсибилизаторы хлорина обеспечивают лучшее проникновение в бактерии и достаточное образование АФК, что было подтверждено в эксперименте *in vivo* [28]. Кроме того, ФДТ, опосредованная хлорином, также снижает гипервоспалительные цитокиновые реакции в ранах, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, и снижает активность бактериальных протеаз, что приводит к снижению уровня IL-6 и TNF- α (важнейших медиаторов воспаления при хронических ранах) [29].

U. Romeo в эксперименте эффективно лечил периимплантит ротовой полости методом ФДТ. Фотосенсибилизатором выступал метиленовый синий, лазерная установка работала на следующих параметрах: длина волны – 670 нм, мощность – 75 МВт/см², плотность энергии – 25 Дж/см², поглощенная энергия – 1592 Дж, движения световода – круговые. По мнению автора, этот тип движений способствует наилучшей активации молекул красителя лазерным излучением и передает их энергию местному кислороду [30]. По данным A.B. Ищук, оптимальная длина волны должна составлять 800 нм, что будет способствовать наибольшему проникновению излучения в ткани. Однако используемые на сегодняшний день фотосенсибилизаторы 1-го и 2-го поколения могут обеспечить эффект лишь на длине волны 620–680 нм, что ограничивает глубину проникновения на 4–6 мм [31].

Z. Zhao *in vivo* продемонстрировал способ лечения хронической раны, инфицированной метициллинрезистентным стафилококком, полирезистентными *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, сочетанием ФДТ и антибиотикотерапии. В выводах автор обосновывает местный антибактериальный эффект ФДТ в сочетании с системным антибактериальным эффектом [32].

Согласно M. Fernández-Guarino, ФДТ купирует острую воспалительную реакцию, увеличивая в ране количество нейтрофилов, TNF-альфа и IL6. Кроме этого, индуцируется неоваскуляризация в фазе пролиферации [33]. Исследования показали, что ранняя активация фибробластов и повторная эпителизация, а также увеличение индекса дегрануляции тучными клетками играют решающую роль в заживлении хронических ран. Взаимодействие иммунной и нервной систем играет значительную роль в регуляции процессов заживления ран. Недавние исследования продемонстрировали воздействие фотосенсибилизатора на выработку нейротрансмиттеров. Недостаток последних часто встречается в хронических ранах [34, 35].

Следует отметить, что ФДТ на основе фотосенсибилизаторов хлоринового ряда обладает меньшей эффективностью против грамотрицательной флоры. Так, S.T. Alam в исследовании описал более низкую эффективность ФДТ против *Pseudomonas aeruginosa* в монорежиме. В то же время комбинация антибактериальной ФДТ с мембраноповреждающими антибиотиками значительно увеличивала эффективность лечения [35].

В ранний период после ФДТ заметна реакция клеточного инфильтрата в обрабатываемой хронической ране. Предполагается, что максимальный эффект наблюдается на ранних стадиях заживления, особенно в зоне эпителиально-мезенхимального перехода. Следствием этого является миграция кератиноцитов от границ раны к ее основанию. Также были обнаружены межклеточные взаимосвязи между плазмодиоидными дендритными клетками и Т-регуляторными клетками [36].

Некоторые исследования сообщают, что ФДТ увеличивает количество фибробластов по сравнению с контрольной группой с необработанными ранами. Это подтверждает, что одним из механизмов этого метода может быть купирование хронического воспаления через активацию ферментативных систем, которые продуцируются клетками-мишенями, стимулируемыми ФДТ, и в конечном итоге приводят к заживлению хронической раны [37].

С другой стороны, ФДТ обладает антибактериальной активностью, воздействуя на биопленку, которая является непосредственным участником хронического воспалительного процесса [38]. Биопленки – это подвижные, непрерывно изменяющиеся гетерогенные сообщества. Они могут состоять из одного вида бактерий или грибов или, что встречается более часто, могут быть полимикробными, например, содержать многочисленные разнообразные виды микроорганизмов [39]. В основном биопленки можно охарактеризовать как бактерии, внедренные в толстый слизистый слой, состоящий из сахаров и протеинов. Этот пленочный барьер защищает микроорганизмы от внешних воздействий [40]. Биопленки также обнаруживают в ранах, и предполагается, что они в некоторых случаях замедляют процесс заживления. Электронная микроскопия показала, что 60% биоплатов, взятых из хронических ран, содержали биопленки, в то время как образцы из свежих – лишь 6% [29, 31]. И.Г. Тиганова доказала эффективность ФДТ в отношении *Pseudomonas aeruginosa* в биопленках. После облучения раны лазером с длиной волны 675–715 нм число жизнеспособных бактерий в биопленке снижалось в 105 раз [40].

Нерациональное применение антибиотиков привело к появлению новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к основным группам препаратов. Чаще всего это относится к *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Зачастую данные микробы бывают чувствительны лишь к антибиотикам резерва, которые относятся к дорогостоящим препаратам [41].

А. Варьер изучил влияние ФДТ на полирезистентного *Streptococcus mutans* в составе биопленок на поверхности ран. Он описал способность ФДТ преодолевать традиционные механизмы резистентности, тем самым снижая частоту развития лекарственной устойчивости за счет уменьшения количества колониеобразующих единиц и общей биомассы [42]. М. Гарсия также описывала ФДТ как эффективный метод в борьбе со *Streptococcus mutans* в составе биопленок зубной эмали. Лазерное облучение в отсутствие фотосенсибилизатора не снижало количество клеток *Streptococcus mutans*, что указывает на то, что лазер сам по себе не обладает антимикробной активностью [43].



Г.М. Исмаилов в своем исследовании описал эффективность ФДТ в отношении вторично инфицированных послеоперационных ран. Основной группой выступили 40 пациентов с инфицированными ранами кожи и мягких тканей, которые помимо дебридмента и антибиотикотерапии были пролечены методом ФДТ с мощностью 1500 мВт и плотностью 40 мВт/см². Группой сравнения являлись 40 пациентов с аналогичной патологией, в лечении которых метод ФДТ не применялся. В качестве критериев эффективности были выделены общие (интоксикация, гипертермия) и местные проявления (гиперемия, отечность, инфильтрация мягких тканей, характер и объем раневого отделяемого). В 1-й группе сроки полного очищения составили $7,3 \pm 0,8$ сут., появления грануляций – $10,4 \pm 1,2$ сут., во 2-й группе $10,6 \pm 1,1$ и $15,3 \pm 1,4$ сут. соответственно. По данным автора, в основной группе удалось закрыть дефект хирургическим путем на $5,2 \pm 0,2$ сут. раньше в сравнении с контрольной группой [19]. Сходные данные приводит П. Толстых в применении ФДТ в отношении первичной гнойно-воспалительной патологии мягких тканей. В основной группе инфильтрация и перифокальное воспаление, интоксикация и гипертермия купировались быстрее [20].

Анализируя данные авторов, можно сделать вывод, что ФДТ обладает мощным противомикробным действием, что может быть особенно актуально в отношении полирезистентной бактериальной микробной флоры.

■ ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Согласно S. Roy, одной из основных причин возникновения труднозаживающих ран является хронический окислительный стресс, при котором уровень активных форм кислорода остается высоким в течение продолжительного времени [8]. Окислительный стресс развивается из-за действия целого ряда факторов, характерных для большинства хронических ран: бактериального обсеменения, локальной гипоксии тканей и старческих изменений [9]. Старение практически всегда сопровождается окислительным стрессом и изменениями в иммунной системе [7]. На ранних стадиях раневые ткани всегда находятся в состоянии гипоксии. Это происходит из-за повреждения сосудов, что приводит к нарушению кровоснабжения, а также активному потреблению кислорода метаболически активными клетками. Временная гипоксия после повреждения запускает процесс ранозаживления, однако длительная или хроническая гипоксия приводит к нарушению этого процесса [44]. Если оксигенация раны не восстанавливается, то процесс эпителизации затягивается. На молекулярном уровне гипоксия тканей приводит в первую очередь к нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях, что снижает выработку АТФ, необходимой для осуществления практически всех метаболических процессов в клетках. В результате высвобождаются цитокины воспаления и хемокины, привлекающие к месту повреждения иммунные клетки.

По данным Р.А. Зиновкина, концентрация пероксида водорода в раневом экссудате на фазе воспаления достигает сотен микромолей на литр и затем постепенно снижается [18]. В фазе регенерации активные формы кислорода (АФК) в низких концентрациях стимулируют образование грануляционной ткани и ангиогенез [7]. Значительное превышение уровня активных форм кислорода является причиной окислительного стресса в ране. Автор отмечает, что для нормального ранозаживления требуется тонкий баланс между положительной ролью АФК и его потенциально деструктивным

действием. Помимо этого, гипоксия приводит к индукции экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии. Основной их компонент – кластер дифференцировки 54 (CD54), который способствует проникновению нейтрофилов и макрофагов к месту повреждения [7]. Длительная экспрессия этих молекул останавливает репаративные процессы в зоне воспаления за счет избыточной инфильтрации иммунных клеток.

Н. Красносельский описал способность ФДТ поддерживать системный антиоксидательный гомеостаз при локальном применении фотодинамической терапии на область инфицированной *Staphylococcus aureus* лучевой язвы в экспериментальном исследовании. Установлено, что активность супероксиддисмутазы (СОД) на ранних сроках после облучения не изменялась по сравнению с нормой. В более отдаленные сроки наблюдения (14–21 сут.) показатель снижался в среднем на 25–50%. По мере заживления лучевой язвы отмечалась тенденция к восстановлению фермента. Инфицирование лучевой язвы снижало активность СОД как по отношению к норме, так и к показателям в только облученном контроле. После проведения сеанса ФДТ на инфицированную лучевую язву *Staphylococcus aureus* активность СОД не снижалась, а сохранялась на уровне нормальных значений вплоть до конца наблюдений, значимо превышая соответствующий показатель в нелеченых группах. Локальное облучение сопровождалось с первых суток выраженным подъемом уровня активности каталазы (К) на 34% и развитием грануляций. Богатая сосудами грануляционная ткань заполняла практически всю область раневого дефекта, в ней располагались более зрелые и регулярно ориентированные коллагеновые волокна, в то время как очаги лейкоцитарной инфильтрации выявлялись значительно реже [45].

При инфицировании лучевой язвы *Staphylococcus aureus* не наблюдалось существенного изменения активности каталазы по сравнению с группой, только подвергшейся лучевому воздействию. У животных с инфицированной язвой и лечением с помощью ФДТ наблюдалось восстановление уровня активности антиоксидантного фермента каталазы вплоть до 45-х суток наблюдения. Из этого следует, что применение ФДТ на область инфицированной лучевой язвы способствует восстановлению потенциала антиоксидантной защиты с нормализацией показателей как антирадикального, так и антиперекисного звена (СОД, К) [35].

■ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОНИЧЕСКИХ РАНАХ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

По данным П. Толстых, в масштабном исследовании влияния ФДТ на гнойные раны стенки последних представлены некротическими тканями. В большом количестве присутствуют полиморфноядерные лейкоциты, отмечается отечность тканей, выраженное венозное и капиллярное полнокровие. Встречаются точечные периваскулярные кровоизлияния. Причем описанные изменения сохраняются на протяжении длительного периода, фазы раневого процесса накладываются одна на другую, воспалительные процессы преобладают над процессами репарации. Все это создает предпосылки для нарушения развития грануляций и эпителизации. При морфологическом исследовании биоптатов из стенок хронических ран выявляются следующие закономерности: гистологическое исследование трофической язвы нижней конечности при варикозном расширении вен демонстрирует наличие утолщенного и находящегося в состоянии гиперплазии края эпидермиса, примыкающего к основанию язвы, покрытому экссудатом, содержащим некротический детрит [20].



П. Толстых отмечает ускоренное очищение ран после ФДТ, уменьшение выраженности расстройств микроциркуляции. Поверхность раны представлена фиброзно-лейкоцитарным слоем, бактериальные биопленки отсутствуют. На 3-и сутки появляются первые грануляции. На 5-е сутки описано истончение фиброзно-лейкоцитарного слоя, начинаются процессы замещения грануляций отдельными коллагеновыми волокнами. Выявленная метахромазия межучного вещества свидетельствует об усилении синтеза гликозаминогликанов и начале процессов контракции. На 7-е сутки отмечается начало дифференцировки краевого эпителия на слои, базальная мембрана становится более выраженной. Количество капилляров снижается, изолированные коллагеновые волокна трансформируются в зрелые пучки. К 10-м суткам остаются единичные локусы грануляций, преобладает слой фуксифильных коллагеновых пучков.

При цитологическом исследовании отмечается выраженное уменьшение микроорганизмов в препаратах. Процент нейтрофилов уменьшается с 93,6 до 80,2 от общего числа клеток. Доля фибробластов среди клеточных форм составляет в исследуемой группе 8,7% в сравнении с контрольной 2,2%. Данные изменения цитограмм характеризуются как воспалительно-регенераторные. Начиная с 5-х суток при цитологическом исследовании в мазках-отпечатках практически не встречаются микроорганизмы. Доля макрофагов и фибробластов составляет 11,8% и 13,2%. С 7-х суток в мазках основными клеточными элементами становятся макрофаги и фибробласты, встречаются эпителиальные клетки, что позволяет отнести мазки к регенераторному типу [20].

Анализируя представленные данные, можно предположить, что ФДТ значительно ускоряет заживление раны за счет более быстрого ее очищения, раннего и более активного появления грануляций, стимуляции неоангиогенеза, ускорения появления коллагена.

■ ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ

Отдельно следует остановиться на лучевых язвах. Патогенез данных повреждений отличается от хронических ран. На начальных этапах наблюдается повреждение капиллярного звена, сопровождающееся первоначально функциональными (стаз, спазм), а затем и морфологическими нарушениями. Увеличение давления в капиллярном русле сопровождается нарушением микроциркуляции. В результате часть крови, минуя капилляры, попадает из артериального русла в венозное, что вызывает тканевую гипоксию. Развившийся в результате этого склероз окружающих тканей только усиливает ишемию, поддерживая порочный круг [46].

Основной проблемой заживления лучевых повреждений кожи является выраженное нарушение трофики в краях и стенках дефекта. Осложнения лучевой терапии трудно поддаются лечению, поскольку облучение способствует ишемии, вызывает фиброз и непосредственно ухудшает потенциал клеточной репарации в облученных тканях. В лучевых язвах отмечались снижение ангиогенеза и устойчиво высокие концентрации матриксной металлопротеиназы, которые отражают неблагоприятную молекулярную среду для репликации клеток после повреждения [46]. Заживление их всегда идет путем образования грануляционной ткани и эпителизации. Репаративная фаза лучевой язвы сопровождается выраженной воспалительной

экссудативной реакцией и цикличностью на данном этапе. Исходом таких язв выступает атрофический кожный рубец, который выражено пигментирован, истончен. Микроскопически отмечается гиперкератоз, фактически отсутствует сетчатый слой, коллагеновые волокна располагаются более редко, неупорядоченно, гипертрофированы. При повреждениях глубже дермы, т. е. классических лучевых язвах, грануляционная ткань некротизируется и образуется вновь и процесс «заключивается» на данном этапе. Количество фибробластов низкое [46].

Н. Красносельский в эксперименте на животных показал, что использование метода ФДТ на область инфицированной лучевой язвы способствует ее заживлению за счет стимуляции антиоксидантной защиты с нормализацией показателей как антирадикального, так и антиперекисного звена. Автор доказал, что уровень СОД и каталазы остается в нормальных пределах на всех периодах заживления ран в сравнении с контрольной группой. В среднем заживление лучевых дерматитов и лучевых ран у исследуемой группы животных произошло на 28% и 17% быстрее соответственно [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФДТ может быть полезной при лечении хронических ран за счет множества механизмов (прямое уничтожение бактерий и снижение гипервоспалительной реакции). Метод имеет ряд преимуществ, среди которых отсутствие системного эффекта, резистентности, возможность многократного применения, безопасность. Недостатком может служить отсутствие метода в клинических протоколах по лечению ран. Как метод лечения хронических ран фотодинамическая терапия используется мало и имеет ряд нерешенных проблем, что осложняется малым количеством исследований, посвященных данной теме. В частности, требует дополнительного изучения эффект в отношении постлучевых повреждений кожи, эффективность метода в разные периоды раневого процесса, сравнительный анализ внутривенных и аппликационных сенсibilizаторов, эстетических и функциональных результатов данного лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gain Y., Tretyak S., Bogdan V. *Chronic wound*. The National Academy of Sciences of Belarus, Department of Medical Sciences. Minsk: Belarusskaya navuka. 2023:367. (in Russian)
2. Zavrazhnov A., Gvozdev M., Krutova V. Wounds and wound process. *Educational and methodical manual*. Krasnodar, 2016:29. (in Russian)
3. Obolensky V., Rodoman G., Nikitin V. Trophic ulcers of the lower extremities – an overview of the problem. *RMJ*. 2009;25:1647. (in Russian)
4. Khramilin V. Modern aspects of local treatment of chronic wounds of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2005;8(4):26–30. Available at: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5962> (in Russian)
5. Abaev Yu. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical News*. 2003;6:3–10. (in Russian)
6. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Healing chronic wounds. *BMJ*. 2002;324:160. doi: 10.1136/bmj.324.7330.160
7. Zinovkin R., Popova E., Pletjushkina O. Prospects for Drugs Based on the Mitochondria-Targeting Antioxidant SkQ1 in Treatment of Wounds with Impaired Healing. *General Reanimatology*. 2018;14(2):69–86. Available at: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-69-86> (in Russian)
8. Roy S., Khanna S., Sen C.K. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: Hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(2):180–92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.025.
9. Mustoe T.A., O'Shaughnessy K., Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):35S–41S. doi: 10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b
10. Torre J.J., Chambers J.A. *Wound healing, chronic wounds* [Electronic resource]. 2008. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452> (accessed 08.04.2024)
11. Bordakov V. Wound. Wound process. *Principles of wound treatment*. Studies. – the method. manual. Minsk, BSMU. 2014:30. (in Russian)
12. Vinnik Yu., Salmina A., Drobushchevskaya A. Features of the pathogenesis of long-term non-healing wounds. *News of surgery*. 2011;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-patogeneza-dlitelno-nezazhivayuschih-ran> (accessed 04.05.2024). (in Russian)
13. Stranadko E. A historical sketch of the development of photodynamic therapy. *Laser medicine*. 2002;6(1):4–8. (in Russian)
14. Kashchenko V., Raspereza D., Tvorogov D. Photodynamic therapy: from fundamental research to practice. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2015;11(1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-ot-fundamentalnyh-issledovaniy-k-praktike> (accessed 04.07.2024). (in Russian)



15. Ishchuk A. Photodynamic therapy: the history of the development of the method and its practical application in the treatment of purulent wounds and trophic ulcers of the lower extremities. *Medical Journal*. 2007;4:120–125. Available at: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/3540> (in Russian)
16. Grandi V., Corsi A., Pimpinelli N. Cellular Mechanisms in Acute and Chronic Wounds after PDT Therapy: An Update. *Biomedicines*. 2022;10(7):1624. doi: 10.3390/biomedicines10071624.
17. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D.S.S.L., Oyama J. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;21:294–305. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015
18. Maximova N., Tikhonov V. Evaluation of the effectiveness of photodynamic antibacterial therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients in need of orthodontic treatment. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016;11(83):99–107. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-fotodinamicheskoy-antibakterialnoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-hronicheskogo-generalizovannogo> (accessed 04.07.2024). (in Russian)
19. Ismailov G., Slovkhodov E., Yarema V. Results of infection treatment in the field of surgical intervention by photodynamic therapy. *Endoscopic surgery*. 2016;22(3):28–36. Available at: <https://doi.org/10.17116/endoskop201622328-36> (in Russian)
20. Tolstykh P., Derbenev V., Kuleshov I. Laser photodynamic therapy of septic wounds. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;12:17–22. (in Russian)
21. Luksiene Z. New Approach to Inactivation of Harmful and Pathogenic Microorganisms by Photosensitization. *Food Technology and Biotechnology*. 2005;43(4):411–418.
22. Wilder-Smith C.H., Wilder-Smith P., Grosjean P. Photoeradication of *Helicobacter pylori* using 5-aminolevulinic acid: preliminary human studies. *Lasers Surg Med*. 2002;31(1):18–22. doi: 10.1002/lsm.10066
23. Salmin R., Stenko A., Zhuk I. The main directions of photodynamic therapy in medicine. *News of surgery*. 2008;39(1636):155–162. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-fotodinamicheskoy-terapii-v-meditcine> (accessed 04.07.2024). (in Russian)
24. Monjo A.L.A., Pringle E.S., Thornbury M. *Photodynamic inactivation of herpes simplex viruses*. 2018;10:532. doi: 10.20944/preprints201809.0125.v1
25. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D.S.S.L., Oyama J. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;21:294–305. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015
26. Zambounis A., Sytar O., Valasiadis D. Effect of photosensitisers on growth and morphology of phytophthoracitrophthora coupled with leaf bioassays in pear seedlings. *Plant Protection Science*. 2020;56:74–82. doi: 10.17221/102/2019-PPS
27. Almeida A., Faustino M.A.F., Neves M.G.P.M.S. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Control of COVID-19. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):320. doi: 10.3390/antibiotics9060320
28. Polat E., Kang K. Natural Photosensitizers in Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(6):584. doi: 10.3390/biomedicines9060584
29. Sahu K., Sharma M., Bansal H. 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):465–71. doi: 10.1007/s10103-012-1083-6
30. Romeo U., Nardi G.M., Libotte F. The Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Dent*. 2016;2016:7692387. doi: 10.1155/2016/7692387
31. Mironova N. Functional modeling of the production of a new third-generation photosensitizer for photodynamic cancer therapy. *Bulletin of the Lomonosov Moscow Art Institute*. 2013;8(2):95–100. (in Russian)
32. Zhao Z., Ma J., Wang Y. Antimicrobial Photodynamic Therapy Combined With Antibiotic in the Treatment of Rats With Third-Degree Burns. *Front Microbiol*. 2021;12:622410. doi: 10.3389/fmicb.2021.622410
33. Fernández-Guarino M., Bacci S., Pérez González L.A. The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7487. doi: 10.3390/ijms24087487
34. Bacci S. Fine Regulation during Wound Healing by Mast Cells, a Physiological Role Not Yet Clarified. *Int J MolSci*. 2022;23(3):1820. doi: 10.3390/ijms23031820
35. Alam S.T., Le T.A.N., Park J.S. Antimicrobial Biophotonic Treatment of Ampicillin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* with Hypericin and Ampicillin Cotreatment Followed by Orange Light. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):641. doi: 10.3390/pharmaceutics11120641
36. Afnogenova A., Darovskaya E. Microbial biofilms of wounds: the status of the issue. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;3:119–125. (in Russian)
37. Corsi A., Lecci P.P., Bacci S. Early activation of fibroblasts during PDT treatment in leg ulcers. *G ItalDermatolVenereol*. 2016;151(3):223–9.
38. Oyama J., Fernandes Herculano Ramos-Milare Á.C., Lopes Lera-Nonose D.S.S. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2020;30:101682. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101682
39. James G.A., Swogger E., Wolcott R. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x
40. Tiganova I., Meerovich G., Negrimovsky V. Photodynamic therapy of bacterial biofilms using holosens. *Photodynamic therapy and photodiagnosics*. 2014;3(1):26–27. (in Russian)
41. Jusupov Zh., Abdullazhanov B. Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of long-term non-healing purulent wounds of soft tissues (literature review). *Re-health journal*. 2021;1(9):181–186. doi: 10.24411/2181-0443/2021-10032
42. Warriar A., Mazumder N., Prabhu S. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2021;33:102090. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102090
43. Terra Garcia M., Correia Pereira A.H., Figueiredo-Godoi L.M.A. Photodynamic therapy mediated by chlorine-type photosensitizers against *Streptococcus mutans* biofilms. *PhotodiagnosisPhotodynTher*. 2018;24:256–261. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.012
44. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care*. 2008;17(9):399–402. doi: 10.12968/jowc.2008.17.9.30937
45. Krasnoselsky N., Pushkar E. The effect of photodynamic therapy on the state of the AO system of the body in animals with infected radiation ulcers. *Ukrainian Radiological Journal*. 2019;27(4):244–249. (in Russian)
46. Alyabyev F., Skorokhodova M., Lyubina T. *Forensic medical examination of radiation injury. A study guide*. Tomsk. SibSMU. 2016:92. Available at: <http://hdl.handle.net/20.500.12701/2431> (in Russian)