

А.Ю. Курочкина, В.Ю. Плавский, Н.А. Юдина

Классификации фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии заболеваний периодонта

*Белорусская медицинская академия последипломного образования
Институт физики НАН Беларуси*

Цель исследования: построение классификации фотосенсибилизаторов, отвечающей уровню современных знаний о методе антимикробной фотодинамической терапии, доступного в Республике Беларусь оборудования и реактивов, зарегистрированных в Фармкомитете РБ.

Материалы и методы: анализ литературных данных и имеющихся на сегодняшний день классификаций фотосенсибилизаторов

Результаты: предложена классификация фотосенсибилизаторов и схема назначения курсов антимикробной фотодинамической терапии

Заключение: предлагаемая нами классификация и схема определения длительности курса лечения позволит облегчить выбор конкретной методики для каждого пациента в зависимости от клинической картины болезней периодонта и имеющегося оснащения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, болезни периодонта, классификация

Необходимость поисков новых эффективных и безопасных методик антимикробного воздействия при лечении стоматологических заболеваний стала причиной широкого изучения антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) за рубежом и в нашей стране. Многие исследовательские коллективы обосновали применение этого способа лечения в эксперименте *in vitro* и *in vivo*. На сегодняшний день ведутся клинические испытания АФДТ.

Как известно [1], АФДТ основана на фотохимической деструкции патогенных микроорганизмов при сочетанном воздействии фотосенсибилизатора (ФС) и оптического излучения с длиной волны, соответствующей спектру поглощения сенсбилизатора. К объектам АФДТ принято относить вирусы, бактерии, грибы и простейшие.

В качестве ФС чаще всего выступают ароматические соединения, имеющие интенсивные полосы поглощения в видимой и ультрафиолетовой областях спектра, и способные после возбуждения светом переходить в длительно существующие триплетные состояния. Идеальный ФС должен быть нетоксичным и проявлять локальную токсичность только после активации светом.

Известно более 1 000 соединений, способных выступать в качестве фотосенсибилизаторов [2]. Среди них как специально разработанные красители-ФС (хлорин еб, фотолон, фотосенс), так и традиционные лекарственные препараты, способные выполнять функции ФС и использоваться для проведения АФДТ [3,4]. Для их классификации в литературе предложено несколько различных принципов (R.Ebermann et al., 1996; M. Wainwright, 1998; P. Meisel et

al. 2005; L.V. Josefsen, R.W. Boyle, 2008). Однако в доступных литературных источниках нами не найдено единой классификации, включающей все химические соединения, которые можно использовать в АФДТ.

Ebermann et al., (1996) разделили все ФС на следующие группы

Таблица 1 – Классификация ФС (Ebermann et al, 1996) [5]

Химическая группа ФС	Представители
продукты распада хлорофилла	Хлорин
продукты распада полиацетеленов	
продукты распада тиофенов	
продукты распада хинонов	Церкоспорин
продукты распада атрахинонов	фагопирин, гиперицин
псоралены	9-метоксипсорален

В статье M.Wainwright (1998) представлена более полная и развернутая классификация ФС [6].

Таблица 2 – Классификация ФС (M. Wainwright, 1998)

Химическая группа ФС	Химическая подгруппа	Представители
Фотосенсибилизаторы, относящиеся к катионным азинам	Фенотиазины	метиленовый синий, толуидиновый синий
	Феназины	нейтральный красный
	Акридины	профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин
цианины и мероцианин 540		пирвиниум, стилбазиум
макроциклические фотосенсибилизаторы	порфирины	гематопорфирин, бензопорфирин
	фталоцианины=тетрабензотетраазапорфирины	Al-фталоцианин, Ga-фталоцианин, Zn-фталоцианин
природные ФС	псоралены==фуранокумарины	Аминометилтриметил псорален
	периленквиноноидные пигменты	гиперицин, экстракт <i>Hurocrella bambusae</i> , содержащий гипокрелин
	другие ФС природного происхождения	терфиофены, бензофенантридины

Wainwright приводит длины волн источников света, оптимальные для активации различных классов ФС.

Таблица 3 – Максимум абсорбции ФС

Тип ФС	λ_{max} (нм)
Фенотиазины	620-660
Феназины	500-550
Акридины	400-500
Цианины	500-600
Порфирины	600-650
Фталоцианины	660-700
Псорален	300-380
Периленхиноноид	600-650

Последние исследования позволили предложить практическому здравоохранению целый ряд новых ФС: различные лекарственные формы хлорина еб, другие препараты на основе хлорофилла (хлорофиллипт, галенофиллипт и другие) [7-12]. Выраженность фотосенсибилизирующего действия этих препаратов подтверждена лабораторными и клиническими исследованиями.

Более поздняя публикация Р. Meisel и Т. Kocher (2005) также содержит классификацию ФС, однако и в ней не представлены все используемые на сегодняшний день фотосенсибилизаторы.

Таблица 4 – Классификация фотосенсибилизаторов [1]

Химическая группа	Представители
Тетрациклические красители с различными мезоатомами	Профлавин, рибофлавин, эозин, эритрозин, метиленовый синий, толуидиновый синий
фурокумарины	Псорален и его метокси-производное ксантотоксин, бергаптен
тетрапирролы	Порфирины, их производные, хлорофилл, филлоэритрин, фталоцианины.

Как видно, все представленные классификации основаны на химической структуре ФС, при этом существенно отличаются друг от друга.

В некоторых последних публикациях ФС разделены на поколения:

1-е поколение – наиболее широко используемый и известный представитель Фотофрин.

2-е поколение – 5-аминолевулиновая кислота, бензопорфириновое соединение, лютеция тексафрин, темопорфин, тинэтилтопурпурин, натрия талапорфин. Фоскан наиболее сильный ФС второго поколения

3-е поколение – включает препараты, наличие радиоактивного радикала в составе которых позволяет связываться только с определенными белковыми носителями (моноклональные антитела, системы рецепторов и др). Исследования 3-го поколения ФС продемонстрировали минимальную аккумуляцию в здоровых

тканях с высокой специфичностью по отношению к патологически измененным тканям [13,14].

Мы разработали и предлагаем для использования свой вариант классификации ФС, основанный на химической структуре препаратов, их спектрах поглощения света с учетом доступной информации о новых ФС (таблица 5).

При составлении классификации использованы источники [7-9,15].

Преимуществом представленной классификации является возможность обоснованного выбора препарата в зависимости от характеристик имеющегося оборудования. Синий спектр света оказывает поверхностное воздействие, поэтому сочетание ФС и источника света с длиной волны 390-465 нм показано при различных формах гингивита и хроническом простом периодонтите (легкой и средней степени тяжести). Это позволит добиться желаемых результатов при минимизации побочных эффектов. При тех клинических состояниях, где требуется более глубокое проникновение (тяжелые формы болезней периодонта с глубокими периодонтальными карманами и вовлечением фуркации зубов) более эффективной будет схема лечения АФДТ с использованием лазера красного спектра и ФС.

Таблица 5 – Классификация фотосенсибилизаторов с учетом химической структуры и максимума абсорбции (Курочкина А.Ю., Плавский В.Ю., Юдина Н.А., 2010)

Группа ФС	Химический класс препаратов	представители	Длина волны источника света (максимум абсорбции), нм	Приборы лазерной техники с необходимыми параметрами, зарегистрированные в Республике Беларусь
тетрациклины	антимикробные вещества	доксциклин, хлортетрациклин	280-325	Нет
Сульфанилами-ды		Сульфаниламид		
производные нитрофурана,		фурагин, фуразолидон		
фторхинолоны		ципрофлоксацин, норфлоксацин		
фурокумарины	природные ФС	псорален и его метокси-производное ксантотоксин	300-380	Нет
экстракты лекарственных		хлорофиллипт; 20% настойка листьев	390-465, 650-690	«Айболи т КН-15»

растений на основе хлорофилла		эвкалипта на 70% спирте, галенофиллипт		«Родник-1» «Ромашка» «Сенс»
акридины	красители (катионные азины)	профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин	400-500	«Родник-1» «Ромашка» «Сенс»,
феназины		нейтральный красный	500-550	«Ромашка»
цианины	макроциклические ФС	пирвиниум, стилбазиум	500-600	«Ромашка»
порфирины		Гематопорфирины, бензопорфирины	600-650	«Айболит КН-5» «Айболит КН-15» «Родник-1»
Периленквиноноид		природные ФС	гиперицин, экстракт <i>Nurocella bambusae</i> , содержащий гипокрелин	
фенотиазины	красители (катионные азины)	метиленовый синий, толуидиновый синий	620-660	«Айболит КН-15» «Родник-1» «Ромашка» «ФДТ-лазер»
хлоринсодержащие препараты	природные ФС	хлорин еб (коммерческое название «Фотодитазин», «Фотолон»)		
фталоцианины	макроциклические ФС	Al фталоцианин, силикон фталоцианин	660-700	«Родник-1» «Айболит КН-15» «ФДТ-лазер» (РБ), Beam 660 (Израиль)

Длительность курса лечения определяется индивидуально, зависит от формы процесса, чувствительности тканей периодонта к проводимым манипуляциям и составляет от 1 до 3 сеансов (Табл.6).

Табл.6 Определение длительности курса лечения по клиническим и лабораторным данным (Курочкина А.Ю., Юдина Н.А., Плавский В.Ю., 2010)

Клинический диагноз	Клиническая картина	Результаты ПЦР-диагностики	Количество сеансов
Хронический простой маргинальный гингивит хронический простой периодонтит (ВОЗ, 1994), (легкой и средней степени тяжести; ААР, 1999 [16]).	глубина зондирования до 7 мм, равномерная горизонтальная резорбция, вовлечения фуркации нет или 1 ст, подвижности нет или 1-2 степени	1-2 периодонтопатогена, за исключением А. actynomicetamcomitans	1 сеанс
Хронический простой периодонтит (ВОЗ, 1994) (тяжелой степени тяжести, ААР, 1999). Хронический сложный периодонтит (средней и тяжелой степени)	глубина зондирования более 7 мм, горизонтальная и вертикальная резорбция, вовлечение фуркации 2-3 степени, подвижность зубов 2-3 степени	2-5 периодонтопатогенов	2 сеанса
Агрессивные (быстро прогрессирующие) и рефрактерные формы болезней периодонта (ААР, 1999)	молодой возраст пациентов, агрессивное течение заболевания, выраженные карманы, подвижность, резорбция костной ткани, подвижность	Наличие А. Actynomicetamcomitans и В.forsithus или общее число периодонтопатогенов 3-5.	3 сеанса

Выводы: Предлагаемая нами классификация ФС может способствовать более простому выбору конкретной методики АФДТ при лечении заболеваний

периодонта, исходя из имеющихся реактивов и оборудования и клинической картины пациента.

Литература

1. Meisel, P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of art / P. Meisel, T. Kocher. *J Photochem photobiol* 79 (2005) 159–170.
2. Миронов, А. Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений / А. Ф. Миронов // *Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ.* М.: ВИНТИ, 1990. Т. 3. С. 5–62.
3. Лозовская, Е. Л. [и др.] // *Биофизика*. 1997. № 3. С. 549–557.
4. Лозовская, Е. Л. [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. 1998. № 2. С. 118–134.
5. Ebermann, R. [et al.]. Natural products derived from plants as potential drugs for the photodynamic destruction of tumor cells. *J Photochem Photobiol B* 36 (1996) 95–97.
6. M. Wainwright photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT), *Journal of antimicrobial chemotherapy* 1998-42, 13–28.
7. Плавский, В. Ю. Перспективы использования полупроводниковых лазеров и сверхярких светодиодов для антимикробной фотодинамической терапии. Полупроводниковые лазеры и системы на их основе: сб. статей 7-го Белорусско-Российского семинара. 1–5 июня 2009 / В. Ю. Плавский [и др.]. Минск: Институт физики НАН Беларуси, 2009. С. 239–242.
8. Плавский, В. Ю. Фотодинамическая активность лекарственных препаратов на основе экстрактов эвкалипта. Материалы научно-практической конференции «Лазерная медицина XXI века», 9–10 июня 2009 г. / В. Ю. Плавский [и др.]. М.: ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины», 2009. С. 154.
9. Плавский, В. Ю. Перспективы использования лекарственных препаратов на основе экстрактов эвкалипта и зверобоя в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии. XVII Международная конференция «Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии и геоэкологии – 2009», п. Абрау-Дюрсо: тез. докл. / В. Ю. Плавский [и др.]. Новороссийск, 2009.
10. Наумович, С. А. Фотодинамическая терапия в лечении заболеваний периодонта (экспериментальное исследование) / С. А. Наумович, А. В. Кувшинов // *Медицинский журнал*. 2007. № 1. С. 71–75.
11. Кречина, Е. К., Ефремова, Н. В., Маслова, В. В. // *Стоматология*. 2006. № 4. С. 20–25.
12. Рисованная, О. Н. экспериментально-клиническое обоснование бактериотоксической светотерапии воспалительных заболеваний тканей периодонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Н. Рисованная. М., 2005.
13. L B Josefsen¹ and R W Boyle. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? // *British Journal of Pharmacology* 154 (2008) 1–3.
14. Верле, Д. Фотодинамическая терапия рака: второе и третье поколение фотосенсибилизаторов / Д. Верле [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 1998. № 5. С. 836–845.

15. Каталог приборов, аппаратуры и компонентов лазерной техники, разработанных и изготовленных по Государственной научно-технической программе «Лазерные системы» / под ред. П. А. Апанасевича. Минск, 2006.
16. Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions / G. C. Armitage // Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1–6.