

УДК 616-08-039.73:616.31

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-2-33-39



Применение низкоуровневых лазеров в качестве источников света возбуждения для фотодинамической терапии в лечении пародонтита

Д.К. Шуленин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

Современный комплексный метод терапии пародонтита – результат многолетних лабораторных и клинических исследований, проводившихся во множестве стран мира, чье применение до недавнего времени было единственным доказанно верным решением со стороны лечащего врача. Но давно замеченная специалистами проблема развивающейся у патогенных микроорганизмов резистентности к применяемым антибиотическим препаратам достигла воистину пугающих масштабов за последние несколько лет, глубоко затронув собой многие области медицины. Особое отражение она нашла в лечении пародонтита, где фактическое выпадение ключевой по своему значению этиотропной терапии значительно снизило эффективность всего комплекса, обострив ранее скомпенсированные недостатки и побочные эффекты. В этой связи пародонтологи вынуждены искать новые методы антимикробной и репаративной терапии. В этих поисках их внимание все чаще обращается к применению световых физиотерапевтических методов лечения, чьи терапевтические эффекты были давно отмечены, но не подвергались в должной мере изучению и клиническому тестированию. Целью данного исследования является рассмотрение эффектов применения низкоуровневых лазеров в качестве источников света возбуждения в фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения пациентов с пародонтитом. Основное внимание будет уделяться изучению подтвержденных эффектов светового воздействия низкоуровневых лазеров и продуктов фотохимических реакций на иммунные и соединительнотканые клетки человеческого организма и их значение в разрешении патологических процессов в пародонте. Исследование также направлено на освещение преимуществ сочетанного применения данной методики с конвенциональными методами комплексной терапии пародонтита, рассматривая выявленные современной медициной недостатки последних.

Ключевые слова: пародонтит, низкоуровневая лазерная терапия, фотодинамическая терапия, низкоуровневые лазеры, резистентность микроорганизмов, биомодуляция

Поступила в редакцию: 21.02.2025. Получена после доработки: 05.03.2025, 10.04.2025. Принята к публикации: 27.05.2025

Для цитирования: Шуленин Д.К. Применение низкоуровневых лазеров в качестве источников света возбуждения для фотодинамической терапии в лечении пародонтита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;2:33–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-2-33-39

Для корреспонденции: Шуленин Дмитрий Константинович – оператор научной роты на базе Военно-медицинской академии (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6); ORCID: 0009-0000-2393-9879; e-mail: virko-viktor@mail.ru

Application of low-level lasers as excitation light sources for photodynamic therapy in the treatment of periodontitis

D.K. Shulenin

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

A modern comprehensive method for the treatment of periodontitis is the result of many years of laboratory and clinical research conducted in numerous countries worldwide. Until recently, its application was considered the only proven and reliable solution by treating physicians. However, the long-recognized problem of pathogenic microorganisms developing resistance to commonly used antibiotic drugs has reached truly alarming proportions over the past few years, deeply affecting many areas of medicine. This issue is especially reflected in the treatment of periodontitis, where the effective loss of key etiological therapy has significantly reduced the overall effectiveness of the treatment regimen, exacerbating previously compensated shortcomings and side effects. In this context, periodontists are compelled to seek new methods of antimicrobial and reparative therapy. In their search, attention is increasingly turning to the use of light-based physiotherapeutic treatment methods, whose therapeutic effects have long been noted but have not been adequately studied or clinically tested. The objective of this study is to examine the effects of using low-level lasers as excitation light sources in photodynamic therapy (PDT) for the treatment of patients with periodontitis. A special focus will be placed on studying the confirmed effects of light exposure from low-level lasers and the products of photochemical reactions on immune and connective tissue cells of the human body, as well as their significance in resolving pathological processes in the periodontium. The study also aims to highlight the advantages of combining this method with conventional comprehensive treatment approaches for periodontitis, addressing the shortcomings of the latter identified by modern medicine.

Keywords: periodontitis, low-level laser therapy, photodynamic therapy, low-level lasers, microbial resistance, biomodulation

Received 21 February 2025; Revised 5 March, 10 April 2025; Accepted 27 May 2025

For citation: Shulenin D.K. Application of low-level lasers as excitation light sources for photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *Pacific Medical Journal*. 2025;2:33–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-2-33-39

Corresponding author: Dmitry K. Shulenin, the operator of the scientific company on the basis of the Military Medical Academy (Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 1940446, Russian Federation); ORCID: 0009-0000-2393-9879; e-mail: virko-viktor@mail.ru

Одна из главных глобальных проблем современной медицины – это стремительное появление в популяциях патогенных микроорганизмов штаммов устойчивых или полностью нечувствительных к применяемым антибиотическим препаратам. Давление отбора, созданное нерациональным и потребительским применением антибиотиков за последнее десятилетие [1], вызвало неконтролируемый рост резистентности и распространение ее в общей популяции микроорганизмов.

В особой мере это затрагивает терапию воспалительных заболеваний пародонта и, в частности, пародонтита. Именно бактериальная инфекция является ведущим этиологическим фактором патологического процесса при инфекционном пародонтите, а в случае травматического пародонтита или «пародонтального синдрома» при ряде соматических заболеваний ее практически непереносимое присоединение и последующее влияние на течение заболевания быстро затмевает изначальные.

Большая часть пародонтопатогенной микрофлоры представлена анаэробными микроорганизмами, обладающими разнообразием вирулентных свойств и способностью к колонизации [2]. Наиболее агрессивными представителями являются пародонтопатогенные виды первого порядка: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* («красный комплекс» по Socransky, 1998) и второго порядка – *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum/periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и др. [3]. Пародонтопатогены 1-го порядка имеют обширный арсенал факторов инвазии и нарушения структурной и функциональной целостности десневого эпителия [4]. Результатом упомянутого ранее нерационального назначения антимикробных препаратов становятся внушительные темы развития антибиотикорезистентности у пародонтопатогенной флоры и формирование структурированных биопленок, затрудняющих эффективность терапевтического лечения воспалительных заболеваний пародонта [5].

Специфичность анатомии и физиологии пародонта при глубокой и значительной его альтерации в ходе воспалительного и репаративного процессов вкупе с биофизической устойчивостью, создаваемой пародонтопатогенной флорой биопленки, требует крайне точного, своевременного и сочетанного применения хирургических и терапевтических методов лечения.

На данный момент «золотым стандартом» и основной терапией пародонтита является хирургическая обработка области поражения: кюретаж, скейлинг и рутпленнинг (СРП), завершаемые при необходимости лоскутной операцией [6]. Значимость этих методов заключается в иссечении измененных тканей, зубного камня и налета – основных буферов микробных единиц, их антигенов и избытка иммунных клеток [7]. Эффективность этих методов была многократно доказана в клинических исследованиях и не ставится под сомнение [8].

Однако хирургические вмешательства ввиду своей природы не способны полностью удалить патогенную флору и ее биопленки, особенно в глубоких пародонтальных карманах без адекватного доступа [9]. Кроме того, оно не может препятствовать проникновению этих микроорганизмов и их метаболитов в ткани пародонта. Помимо этого, за счет собственной инвазивности вмешательство само по себе провоцирует и расширяет очаг воспаления в ходе естественного ответа на повреждение тканей и создает риск расселения вегетативных и споровых форм микроорганизмов с антигенными частицами матрикса биопленки, тем самым предрасполагая пародонтит к обострению, полидромии и хронизации [10]. В глубоких пародонтальных карманах пародонтальные патогены, недоступные хирургическим методам, могут расти в биопленках, которые демонстрируют различные механизмы биофизической устойчивости, и, хотя до недавнего времени адьювантная антимикробная терапия и могла усиливать терапевтический эффект, воздействуя на патогены [11], с учетом освещаемой возросшей резистентностью искомым патогенов вопрос достаточности хирургических методов лечения стоит особенно остро. Отдельно стоит отметить способность некоторых персистентных видов проникать в эпителиальные клетки десны и скрываться в них, тем самым избегая воздействий клеточного и гуморального иммунитета хозяина и препаратов антимикробной терапии [12].

Рассматривая в схожем ключе оставшиеся элементы комплексной терапии пародонтита, стоит понимать, что эффективность применения препаратов патогенетической и саногенетической терапии первоочередно и прямо зависит от полноты подавления этиологического фактора воспаления – собственно бактериальной инфекции.

Кроме того, нельзя не указать на отрицательные стороны ключевой для патогенетической терапии пародонтита группы препаратов – стероидных гормонов. В условиях недостаточности антибактериальной терапии глубокое подавление иммунного ответа, вызываемое этими препаратами, крайне отрицательно сказывается на течении заболевания и репаративных процессах в тканях пародонта [13].

Таким образом, становится явной проблема современной конвенциональной комплексной терапии пародонтита – фактическое «выпадение» этиотропной терапии из комплекса приводит к радикальному снижению его эффективности в связи с сохранением активности основного этиологического фактора в лице бактериальной инфекции и усугубляющимися на этом фоне ранее скомпенсированными побочными эффектами хирургической и лекарственной терапии.

Техническим решением данной проблемы является применение такого метода терапии, что при минимальной инвазии и опасности для пациента обладал бы значительным этиотропным действием, к которому

у патогенной флоры физически не может развиваться сопротивляемости – таковой является ФДТ, в частности ее вариант с применением низкоуровневых лазеров, что уже давно привлекло внимание специалистов в качестве альтернативного подхода к лечению пародонтита [14].

Для проведения данного литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cybeleninka. Поиск проводился с использованием ключевых слов: «фотодинамическая терапия», «пародонтит», «низкоуровневый лазер», «лечение», «оральная микрофлора».

Включение в обзор статей производилось по следующим критериям.

1. Тип исследования: клинические исследования, экспериментальные исследования, обзоры, метаанализы.

2. Язык: английский, русский.

3. Период публикации: с 2000 года по настоящее время.

4. Тематика: применение фотодинамической терапии в лечении заболеваний пародонта; влияние лазерного излучения на собственные и микробные клетки.

Из полученных результатов были отобраны статьи, отвечающие всем вышеперечисленным критериям.

Метод ФДТ заключается в нанесении специального светоактивируемого вещества, называемого фотосенсибилизатором, на участок пораженных тканей с последующей активацией его светом возбуждения, используя светодиод или лазеры с различной длиной волны. Активированный фотосенсибилизатор переходит в возбужденное состояние (альтернативно, фотосенсибилизатор может переходить в возбужденное триплетное состояние путем межсистемного пересечения) и реагирует с окружающими соединениями по одному из двух механизмов: реакция типа I происходит, когда заряженные частицы, такие как электроны, переносятся на окружающие субстраты (в данном случае собственные ткани и большей степени – бактериальные единицы, их антигены и матрикс биопленки), образуя радикалы из-за присутствия полученного неспаренного электрона. Молекулярный кислород прямо или косвенно участвует в этом пути реакции, образуя анионный радикал, известный как супероксидный анионный радикал (супероксид). Супероксидный радикал может быть дополнительно восстановлен с образованием перекиси водорода, которая также может быть восстановлена образованием высокоэнергетических свободных гидроксильных радикалов посредством реакций, подобных тем, что происходят с реагентом Фентона; в то время как в реакции типа II энергия передается триплетному молекулярному кислороду в основном состоянии, создавая синглетный кислород – возбужденную форму кислорода, которая намного более реакционноспособна, чем ее триплетный аналог в основном состоянии [15].

Активные формы кислорода, образующиеся во время этих реакций, взаимодействуют с рядом

биомолекул, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты, вызывая их окислительную инактивацию. Это приводит к значительному повреждению различных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибки, через внутриклеточные каскады [16].

Сила антибактериального эффекта ФДТ различается в зависимости от применяемого фотосенсибилизатора и типа источника света возбуждения. Однако при ближайшем рассмотрении и сравнении результатов различных исследований *in vitro* и *in vivo* становится видна тенденция усиления антибактериального воздействия при использовании вместо светодиодов источников с длиной испускаемой волны около диапазона в 600 нм – так называемых низкоуровневых лазеров (НЛ).

Так, Javali et al. провели эксперименты со светоизлучающим диодом (LED) при 430 нм в качестве источника света и двумя различными фотосенсибилизаторами, метиленовым синим (МВ) и оксидом титана (TiO_2), что привело к снижению *P. gingivalis* на 54,55 и 63,38% соответственно [17]. В то время как Park et al. возбуждали 0,3 мМ толуидинового синего О (ТВО) светодиодом при длине волны в 650 нм, что приводило к 99% снижению *P. gingivalis* [18]. Аналогично Lu et al. использовали лазер с длиной волны 650–660 нм для возбуждения катионного аминокислотно-порфиринового конъюгата 4i, что приводило к 99,95% снижению *P. gingivalis* [19]. Отдельно отмечаются результаты исследования Oruba et al., обнаруживших, что 0,001 мг/мл ТВО при активации красным светом (что соответствует излучению электромагнитной волны длиной примерно 625–740 нм) эффективно уничтожает планктонный *P. gingivalis* [20].

Также в своем исследовании планктонного роста Javali et al. использовали светодиодный свет с длиной волны 430 нм и 0,01% МВ или TiO_2 , что привело к элиминации 65,04% и 70,19% планктонных *A. actinomycetemcomitans* соответственно. И вновь Park et al. обнаружили, что 0,3 мМ ТВО и светодиодный свет с длиной волны 650 нм эффективно снижают жизнеспособность планктонных *A. actinomycetemcomitans* на значительные 90%. И хотя, исследуя случаи, когда *A. actinomycetemcomitans* образует биопленку, Etemadi et al. использовав диодный лазер с длиной волны 635 нм для активации 125 мкг/мл фитоцианина, получили гораздо более скромные результаты в уменьшении популяции – лишь 40,07%, в это же время Su et al. обнаружили, что ФДТ позволяет достичь уровня ликвидации в 98% [21, 22].

Помимо этого, Javali et al. обнаружили, что светодиодный свет (430 нм), активированный 0,01% МВ, может привести к снижению *F. nucleatum* в состоянии фитопланктона на 56,18%, в то время как, когда он активируется 0,01% TiO_2 – на 62,63%. Park et al. также обнаружили, что 0,3 мМ ТВО в комбинации со светодиодным светом (650 нм) уменьшали популяцию *F. nucleatum* примерно на 99%. Отличительно, Mang et al. продемонстрировали, что использование 40 мкг/мл

порфира натрия в сочетании с диодным лазером 630 нм при 100 J/cm² может уничтожить почти 100% единиц *F. Nucleatum* [23]. Эффективность данного лечения варьировалась в зависимости от модели роста патогенных микроорганизмов (планктонная или биопленка), причем фотодинамическая терапия показала большую эффективность против бактерий при планктонном росте.

Стоит отметить, что помимо вышеупомянутых наиболее распространенных в пациентах пародонтопатогенных видов множество исследований показали, что ФДТ с НЛ оказывает очевидное антибактериальное действие и на многие другие патогенные для пародонта виды. Abuderman et al. сообщили, что лечение с ее помощью оказалось более эффективным, чем обособленное применение конвенциональных методов, для удаления *Campylobacter rectus* из зубных бляшек у пациентов с пародонтитом стадии II [24]. Кроме того, она значительно ингибировала рост *P. intermedia*. В собственном исследовании команда Nie et al. также обнаружила, что такая ФДТ оказалась эффективна в снижении жизнеспособности мультиштаммовых биопленок оральной микрофлоры *in vitro* [25].

Столь явный перевес эффективности при применении источников света возбуждения с большей длиной волны объясняется спецификой распространения света в тканях. Проникновение сквозь них света – крайне сложный физический процесс, поскольку световая волна либо рассеивается, либо поглощается основными клеточными элементами, а степень обоих процессов зависит от типа ткани (ее биохимического состава) и в особенности – от длины волны проникающего света [26]. Характеристики поглощения света тканями уменьшаются с увеличением длины волны, следовательно, более длинные волны света более эффективно проникают через живую ткань [27].

Наглядно это можно увидеть, обратив внимание на результаты клинических испытаний лазерной ФДТ в пациентах, прошедших СРП, проведенных Muzahed et al., применявших активируемый лазером Метиленовый синий в концентрации 0,05 мг/мл [28]. Исследуя состав бактериального налета после различных по числу повторений вариантов применения лазерной ФДТ, им удалось добиться средней элиминации различных штаммов пародонтопатогенной флоры в 76% и выше.

Помимо сильнейшего бактерицидного действия низкоуровневое лазерное облучение отличается рядом биомодуляционных эффектов на собственные клетки человека, инструментальных в стабилизации и разрешении патологического процесса при пародонтите.

Прежде всего отмечается их способность в ходе ФДТ уменьшать инфильтрацию тканей пародонта макрофагами – одних из самых важных клеток во врожденной иммунной системе, играющих особую роль в адаптивном иммунном ответе [29].

Репрограммирование макрофагов в тканях пародонта в неагрессивный фенотип M2 является одной из новых перспективных методик лечения пародонтита,

доказывающая важность смены этих клеточных популяций для нормализации процессов репарации [30]. Применение же ФДТ с НЛ позволяет добиться аналогичного эффекта на ранних этапах лечения, индуцировав апоптоз нежелательных агрессивных макрофагов фенотипа M1 через митохондриальный путь и снизить тем самым объем их повреждающего действия на альвеолярную кость и мягкие ткани [31].

Также воздействие лазерного излучения в ходе ФДТ «рекрутирует» лимфоциты. Xie et al. подтвердили, что ее проведение может активировать иммунитет, опосредованный Т-лимфоцитами [32]. Модель пародонтита в крысах Wistar показала высокий уровень экспрессии лимфоцитов в тканях пародонта через 3 дня после лечения ФДТ с НЛ [33]. Совместно с этим она значительно снижает число клеток Лангерганса в затронутых тканях [34].

Особое терапевтическое значение имеет влияние НЛ на фибробласты десны человека – самые распространенные в ней клетки, играющие важную роль в прогрессии пародонтита, регулируя воспалительные каскады и репаративные процессы [35]. В упомянутом выше исследовании на модели Wistar команда Astuti et al. выявила прямую корреляцию между применением лазерной ФДТ и увеличением содержания десневых фибробластов в пародонте зараженных крыс. В то время как Asl et al. отметили, что она усиливает в фибробластах экспрессию генов, связанных с заживлением ран, таких как регуляторы синтеза интерлейкина-6 (IL-6), фибронектина (FN), коллагена типа I и факторы роста фибробластов [36].

Специфичны также эффекты ФДТ с НЛ на поведение остеобластов и остеокластов альвеолярной кости – ускоряя дифференциацию первых и угнетая активность вторых [37]. В целом исследования *in vivo* показывают заметное улучшение состояния альвеолярных костей при пародонтите в случае совместного применения ФДТ и хирургических методов [38].

Преимущества применения низкоуровневых лазеров для заживления повреждений мягких тканей давно и многократно подтверждались многими исследованиями [39]. Не меньше контролируемых клинических исследований оценивали влияние фотобиомодуляционной терапии низкоуровневыми лазерами (ФБТ) в качестве дополнительной терапии к нехирургическому лечению пародонтита. И хотя научное сообщество остается несколько скептическим к данному методу, ряд авторов сообщили, что результаты являются многообещающими в связи с продемонстрированным положительным эффектом этой терапии в краткой и среднесрочной перспективе [40].

Экспериментальные исследования, оценивавшие эту терапию как дополнение к лечению заболеваний пародонта, экспериментально индуцированных у животных, доказали эффективность ФБТ. Garcia и Theodoro с коллегами наблюдали снижение потери альвеолярной кости у животных, системно модифицированных кортикостероидами (дексаметазоном),

химиотерапией, никотином, истощением эстрогена. По их мнению, данные эффекты обусловлены способностью низкоуровневых лазеров стимулировать ангиогенез, контролировать пролиферацию воспалительного процесса и, следовательно, ускорять процессы регенерации тканей. Ими также была отмечена зависимость уровня контроля потери альвеолярной кости, воспаления и модуляции иммунновоспалительного ответа от количества сеансов ФБТ [41].

Особое внимание стоит обратить на доказанное влияние облучения низкоуровневыми лазерами и образующихся в ходе происходящих при нем фотохимических реакций АФК на экспрессию генов клеток человека.

Облучение НЛ вызывает сдвиг общего окислительно-восстановительного потенциала клеток в направлении большего окисления и увеличения генерации АФК и окислительно-восстановительной активности клеток [42]. Изменения в последней влияют на активность межклеточных сигнальных путей, контролирующей активацию синтеза нуклеиновых кислот, белка, активацию ферментов и ускоряют прогрессирование клеточного цикла. Помимо этого было доказано, что активность ряда факторов транскрипции напрямую зависит от окислительно-восстановительного потенциала клетки [43].

Именно основываясь на способности НЛ модулировать клеточный метаболизм и изменять факторы транскрипции, было обнаружено, что они изменяют экспрессию генов [44]. Последующие исследования доказали, что облучение НЛ стимулирует рост клеток непосредственно через регуляцию экспрессии генов, связанных с пролиферацией клеток, и косвенно через подавление генетически обусловленных процессов апоптоза и регуляции экспрессии генов, связанных с миграцией и ремоделированием клеток, синтезом и восстановлением ДНК, потенциалом ионных каналов и мембран, а также метаболизмом клеток [45].

При столь обширном спектре положительных эффектов применения низкоуровневых лазеров как в ФДТ в качестве источника света возбуждения, так и отдельно в виде ФБТ, не вызывают удивления многочисленные положительные отзывы об улучшении эффективности терапии пародонтита при их использовании совместно с конвенциональными методами.

Клинические исследования показали, что хирургическое лечение при поддержке ФДТ с низкоуровневыми лазерами приводит к значительному снижению уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α и MMP-8, вместе с увеличением экспрессии противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, в десневой жидкости в сравнении с обособленным их применением [46, 47]. Также Garg et al. обнаружили, что лазерная ФДТ также ассоциирована со стимуляцией различных иммунных процессов, таких как реакция острой фазы, каскад комплемента и производство хемокинов [48].

В целом множество работ подтверждают, что применение лазерной ФДТ совместно с СРП приводит к гораздо более значимому снижению ключевых показателей тяжести пародонтита (глубина пародонтального зондирования, гингивальный индекс, индекс зубной бляшки и т. д.), чем изолированное применение СРП [49]. Нельзя также игнорировать и экономические предпосылки для внедрения метода с таким высоким соотношением результативности к затратам на применение, что лишь обостряется в контексте эпидемиологической значимости пародонтита, как одной из самых распространенных патологий челюстно-лицевой области [50].

Выводы

В заключение стоит еще раз отметить, что современная медицина нуждается в активном внедрении новых эффективных методов лечения. Фотодинамическая терапия обладает исключительным антибактериальным действием, не затрагиваемым резистентностью бактерий, а также выказывает потенциальные биологические модуляторные эффекты, ингибируя медиаторы воспаления и цитокины, способствуя хемотаксису клеток, уменьшая потерю и способствуя восстановлению альвеолярной кости, тем самым способствуя заживлению пародонта. Применение же в ее составе низкоуровневого лазера в качестве источника света возбуждения для фотосенсибилизатора не только решает проблему снижения эффективности воздействия в глубоких пародонтальных карманах за счет большей пробивной способности лазера по сравнению с используемыми светодиодными источниками видимого спектра, но и усиливает биомодуляционные эффекты, в частности регулируя экспрессию генов клеток затронутых тканей. И хотя дальнейшие исследования необходимы для частного определения эффективности фотодинамической терапии с низкоуровневыми лазерами обособленно или совместно с конвенциональными методами терапии пародонтита, современные достижения в синтезе бактериоспецифичных фотосенсибилизаторов и совершенствовании протокола и аппаратного обеспечения данного метода все больше расширяют перспективы его применения в составе комплексной терапии пародонтита.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):508–514. [Ilyina SV. Irrational use of antibiotics in medicine. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(6); 508–514 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834

2. Zarco MF, Vess TJ, Ginsburg GS. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral diseases*. 2012;18(2):109–120. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x
3. Тамарова Э.Р., Масагутова Н.Р. Молекулярно-генетическая характеристика микрофлоры полости рта при пародонтите. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013;7(298):70–71. [Tamarova ER, Masagutova NR. Molecular and genetic characteristics of the microflora of the oral cavity in parodontitis. *Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2013;7(298):70–71 (In Russ.)].
4. Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Петрова Е.В., Орехова Н.С., Щербаклова Т.Е., Левченкова Н.С. Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2019; 2(62):93–98. [Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Nesterova M.M., Petrova E.V., Orekhova N.S., Scherbakova T.E., Levchenkova N.S. Should antibiotics be used in complex therapy of chronic inflammatory periodontal diseases? (literature review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2019; 2(62):93–98 (In Russ.)].
5. Булкина Н.В., Моргунова В.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита. *Фундаментальные исследования*. 2012;2(2):416–420 [Bulkinina NV, Morgunova VM. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Features of clinical manifestations of refractory periodontitis. *Fundamental Research*. 2012;2(2):416–420 (In Russ.)].
6. Hosaka Y, Saito A, Maeda R, Fukaya C, Morikawa S, Makino A, Ishihara K, Nakagawa T. Antibacterial activity of povidone-iodine against an artificial biofilm of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Arch Oral Biol*. 2012;57(4):364–368. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.09.005
7. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001;28(5):411–418. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028005411.x
8. Iwahara K, Kuriyama T, Shimura S, Williams DW, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. Detection of *cfxA* and *cfxA2*, the β -lactamase genes of *Prevotella* spp., in clinical samples from dentoalveolar infection by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):172–176. doi: 10.1128/JCM.44.1.172-176.2006
9. Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planning. *J Periodontol*. 2021;92(10):1370–1378. doi: 10.1002/JPER.20-0839
10. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(10):962–970. doi: 10.1111/j.1600-051x.2012.01925.x
11. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol*. 2005;76(5):749–759. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.749
12. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology*. 2010;52(1):68–83. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00323.x
13. Якушева Л.В. Гормонозависимые механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях. *Acta Medica Eurasica*. 2019;(2):29–43. [Yakusheva LV. Hormone-dependent mechanisms of development of inflammatory-destructive processes in periodontal tissues. *Acta Medica Eurasica*. 2019;(2):29–43 (In Russ.)].
14. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1299. doi: 10.3389/fmicb.2018.01299
15. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, Kotlińska J, Michel O, Kotowski K, Kulbacka J. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1098–1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049
16. Shui S, Zhao Z, Wang H, Conrad M, Liu G. Non-enzymatic lipid peroxidation initiated by photodynamic therapy drives a distinct ferroptosis-like cell death pathway. *Redox Biol*. 2021;45:102056. doi: 10.1016/j.redox.2021.102056
17. Javali MA, AlQahtani NA, Ahmad I, Ahmad I, Niger J. Antimicrobial photodynamic therapy (light source; methylene blue; titanium dioxide): bactericidal effects analysis on oral plaque bacteria: an in vitro study. *Clin Pract*. 2019;22(12):1654–1661. doi: 10.4103/njcp.njcp_189_19
18. Park D, Kim M, Choi JW, Baek JH, Lee SH, Baek K. Antimicrobial photodynamic therapy efficacy against specific pathogenic periodontitis bacterial species. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30:101688. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101688
19. Lu H, Luan X, Wu X, Meng L, Zhang X, Wang Y, Han Y, Wang X, Sun L, Bi L. Antimicrobial photodynamic therapeutic effects of cationic amino acid-porphyrin conjugate 4i on *Porphyromonas gingivalis* in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102539. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102539
20. Oruba Z, Gawron K, Bereta GP, Sroka A, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Antimicrobial photodynamic therapy effectively reduces *Porphyromonas gingivalis* infection in gingival fibroblasts and keratinocytes: an in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102330. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102330
21. Etemadi A, Eftekhari Bayati S, Pourhajibagher M, Chiniforush N. In vitro effect of antimicrobial photodynamic therapy with phycocyanin on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm on SLA titanium discs. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:102062. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102062
22. Su CT, Chen CJ, Chen CM, Chen CC, Ma SH, Wu JH. Optical profile: a key determinant of antibacterial efficacy of photodynamic therapy in dentistry. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;35:102461. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102461
23. Mang T, Rogers S, Keinan D, Honma K, Baier R. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) induction of biofilm matrix architectural and bioadhesive modifications. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;13:22–28. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.11.007
24. Abuderman AWA, Muzaheed. Antibacterial effectiveness of scaling and root planing with and without photodynamic therapy against *Campylobacter rectus* counts in the oral biofilm of patients with periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;33:102170. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102170
25. Nie M, Deng DM, Wu Y, de Oliveira KT, Bagnato VS, Crielgaard W, Rastelli ANS. Photodynamic inactivation mediated by methylene blue or chlorin e6 against *Streptococcus mutans* biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101817. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101817
26. Algorri JF, Ochoa M, Roldán-Varona P, Rodríguez-Cobo L, López-Higuera JM. Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review. *Cancers*. 2021;13(14):3484–3549. doi: 10.3390/cancers13143484
27. Yoon I, Li JZ, Shim YK. Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy. *Clin Endosc*. 2013;46(1):7–23. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.7
28. Muzaheed, Acharya S, Hakami AR, Allemailem KS, Alqahtani K, Al Saffan A, Aldakheel FM, Divakar DD. Effectiveness of single versus multiple sessions of photodynamic therapy as adjunct to scaling and root planing on periodontopathogenic bacteria in patients with periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:102035. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020
29. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020;877:173090. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090
30. Юсупова Ю.И., Румянцев В.А., Шиманский Ш.Л., Егорова Е.Н., Будашова Е.И. Влияние репрограммирования макрофагов на морфофункциональные изменения тканей пародонта у больных хроническим пародонтитом. *Вятский*

- медицинский вестник. 2018;58(2);76–80. [Yusupova YI, Romyantsev VA, Shimansky SH, Egorova EN, Budashova EI. Influence of macrophage reprogramming on morphological and functional changes in the periodontal tissue in chronic periodontitis. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;58(2);76–80 (In Russ.)].
31. Jiang C, Yang W, Wang C, Qin W, Ming J, Zhang M, Qian H, Jiao T. Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces macrophage apoptosis via ROS and Reduces bone resorption in periodontitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;1529520. doi: 10.1155/2019/1529520
32. Xie F, Yu HS, Wang R, Wang D, Li YM, Wen HY, Du JB, Ba W, Meng XF, Yang J, Lin BW, Li HJ, Li CX, Zhang LG, Fang XD, Zhao H. Photodynamic therapy for genital warts causes activation of local immunity. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4);370–379. doi: 10.1177/1203475419838548
33. Astuti SD, Utomo IB, Setiawatie EM, Khasanah M, Purnobasuki H, Arifianto D, Alamsyah KA. Combination effect of laser diode for photodynamic therapy with doxycycline on a wistar rat model of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1);80. doi: 10.1186/s12903-021-01435-0
34. Segulier S, Souza SL, Sverzut AC, Simioni AR, Primo FL, Bodineau A, Corrêa VM, Coulomb B, Tedesco AC. Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *J Photochem Photobiol B*. 2010;101(3);348–354. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2010.08.007
35. Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol*. 2018; 233(9);6393–6400. doi: 10.1002/jcp.26521
36. Asl RM, Ghoraeian P, Monzavi A, Bahador A. Analysis of gene expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following photodynamic therapy in human gingival fibroblasts. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;20;144–147. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.09.010
37. Kushibiki T, Tu YP, Abu-Yousif AO, Hasan T. Photodynamic activation as a molecular switch to promote osteoblast cell differentiation via AP-1 activation. *Sci Rep*. 2015;5;13114. doi: 10.1038/srep13114
38. Su X, Zhuang D, Zhang Y, Lv H, Wang Y, Luan X, Bi L. Influence of photodynamic therapy on the periodontitis-induced bone resorption in rat. *Lasers Med Sci*. 2021;36(3);675–680. doi: 10.1007/s10103-020-03126-8
39. Theodoro LH, Marcantonio RAC, Wainwright M, Garcia VG. LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Brazilian Oral Research*. 2021;35(S2);e099. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0099
40. Mokeem S. Efficacy of adjunctive low-level laser therapy in the treatment of aggressive periodontitis: A systematic review. *J Invest Clin Dent*. 2018;9(4);e12361. doi: 10.1111/jicd.12361
41. Garcia VG, Fernandes LA, de Almeida JM, Bosco AF, Nagata MJ, Martins TM, Okamoto T, Theodoro LH. Comparison between laser therapy and non-surgical therapy for periodontitis in rats treated with dexamethasone. *Lasers Med Sci*. 2010;25(2);197–206. doi: 10.1007/s10103-009-0678-z
42. Lavi R, Shainberg A, Friedmann H, Shneyvays V, Rickover O, Eichler M, Kaplan D, Lubart R. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J Biol Chem*. 2003;278(42);40917–40922. doi: 10.1074/jbc.M303034200
43. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low-level light therapy. *Proc. of SPIE*. 2006;6140;614001-614012. doi: 10.1117/12.646294
44. Byrnes KR, Wu X, Waynant RW, Ilev IK, Anders JJ. Low power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med*. 2005;37(2);161–171. doi: 10.1002/lsm.20202
45. Zhang Y, Song S, Fong CC, Tsang CH, Yang Z, Yang M. cDNA Microarray Analysis of Gene Expression Profiles in Human Fibroblast Cells Irradiated with Red Light. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(5);849–857. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12133.x
46. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med Sci*. 2008;23(3);331–335. doi: 10.1007/s10103-007-0491-5
47. Kharkar VV, Kolte AP, Kolte RA, Bawankar PV, Lathiya VN, Bodhare GH. Influence of adjunctive photodynamic therapy on Interleukin-6, Interleukin-8, and Interleukin-10 gingival Crevicular fluid levels in chronic periodontitis – a randomized controlled trial. *Contemp Clin Dent*. 2021;12(3);235–240. doi: 10.4103/ccd.ccd_510_20
48. Garg AD, Nowis D, Golab J, Agostinis P. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis*. 2010;15(9);1050–1071. doi: 10.1007/s10495-010-0479-7
49. Soundarajan S, Rajasekar A. Comparative evaluation of combined efficacy of methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy (a-PDT) using 660 nm diode laser versus erbium-chromium-yttrium-scandium-gallium-garnet (Er, Cr: YSGG) laser as an adjunct to scaling and root planing on clinical parameters in supportive periodontal therapy: a randomized split-mouth trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;39;102971. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102971
50. Кузин А.А., Емельянов В.Н., Губанов А.П. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(1);74–76. EDN: ADZZUS. [Kuzin AA, Emelyanov VN, Gubanov AP. The use of a medical-economic approach in assessing the socio-epidemiological significance of respiratory diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1);74–76 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-74-76