

УДК: 616.31-085.831(091)

Фотодинамічна терапія: від давнини до сьогодні. Огляд літератури

Photodynamic Therapy: From the Antiquity to the Present Literature Review

Назарян Р.С.¹, д.мед.н., Спірідонова К.Ю.¹, ас., Піонтковська О.В.², головний лікар, Власов А.В.¹, ас.

¹Харківський національний медичний університет

²Харківська обласна дитяча клінічна лікарня №1

Nazarian R.S.¹, Spiridonova K.Yu.¹, Piontkovska O.V.², Vlasov A.V.¹

¹Kharkiv National Medical University

²Kharkiv Regional Child Clinical Hospital №1

Адреса для кореспонденції:
Спірідонова Ксенія Юріївна
e-mail: ksushaS_87@mail.ru

Мета: Описати історичний розвиток фотодинамічної терапії та проаналізувати один з її різновидів – антимікробну фотодинамічну терапію. **Методи:** Проведено огляд літератури за 2000–2012 роки, описано етапи становлення фотодинамічної терапії, проаналізовано сучасні фотосенсибілізатори та їхню класифікацію, розкрито механізм дії антимікробної фотодинамічної терапії, переваги та можливість застосування у стоматології. **Результати:** Метод фотодинамічної терапії є втручанням, яке ґрунтується на фотохімічній деструкції тканин при застосуванні фотосенсибілізатора і лазерного випромінювання. Сьогодні фотодинамічну терапію широко застосовують в онкології. До фотосенсибілізаторів належать барвники, яких відомо понад 400 різновидів, що розподіляються на три покоління. Описано механізм та особливості дії антимікробної фотодинамічної терапії, а також результати її застосування у стоматології. **Висновки:** В онкології фотодинамічну терапію застосовують для деструкції пухлин, антимікробну фотодинамічну терапію – у різних галузях медицини для лікування інфекційно-запальних захворювань. У стоматології антимікробну фотодинамічну терапію використовують для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта, а також ендодонтичної обробки кореневих каналів.

Ключові слова: історичний огляд, фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, лазерне випромінювання, антимікробна фотодинамічна терапія, фотоактивована дезінфекція, бактерицидна дія.

Purpose: Define the historical development of photodynamic therapy and to analyze a variety of photodynamic therapy – antimicrobial photodynamic therapy. **Methods:** It has been reviewed the references over the period of 2000–2012, the article describes stages of formation of photodynamic therapy, provided modern photosensitizers and their classification, mechanism of action of antimicrobial photodynamic therapy, the positive aspects and the possibility of use it in dentistry. **Results:** Method of photodynamic therapy is based on photochemical destruction of tissues by using the photosensitizer and laser light. At the moment it widely used in oncology. Group of photosensitizers includes dyes that are currently known to more than 400 and it subdivided into three generations. The article demonstrates the mechanism and peculiarities of action of antimicrobial photodynamic therapy and the results of its application in dentistry. **Conclusions:** In modern oncology practice for the destruction of tumors using photodynamic therapy, and its variety – antimicrobial photodynamic therapy using for the treatment of infectious and inflammatory diseases in various fields of medicine. In dentistry antimicrobial photodynamic therapy using for the treatment of diseases of the oral mucosa and for endodontic treatment of root canals.

Key words: historical review, photodynamic therapy, photosensitizer, laser radiation, antimicrobial photodynamic therapy, photoactivated disinfection, bactericidal action.

Вступ

Сучасні технології, зокрема лазерні, дають можливість використовувати нові методи лікування у різних галузях медицини. За останні роки широкого застосування набув метод фотодинамічної терапії та її різновид — антимікробна фотодинамічна терапія. Однак незважаючи на те, що про фотодинамічний ефект відомо давно, інтерес до його застосування на практиці посилювався порівняно нещодавно [16].

Енергію фотохімічних реакцій люди використовували з давніх-давен. Прототипом сучасної фотодинамічної терапії можна вважати лікування древніми єгиптянами захворювань шкіри світлочувливими речовинами, які містяться у рослинах та зумовлюють фотореакцію у тканинах. Так, у VI тис. до н.е. для лікування депігментованих ділянок шкіри (лат. *vitiligo*) лікарі використовували порошки, виготовлені з листя пастернаку, петрушки та звіробою, якими посипали уражені ділянки та активували сонячним світлом. Після процедури на шкірі з'являлася пігментація схожа на засмагу [11]. 1550 р. до н.е. фотодинамічні процедури були описані в Еберському папірусі та священній індійській книзі Atharvaveda [22]. У XIII ст. в арабських країнах для лікування депігментації шкіри використовували тинктуру з меду і порошку насіння ейетріллалі (лат. *Aatrillal*). Після злизування суміші хворий перебував під яскравими сонячними променями упродовж 1–2 год., щоб наситити світлом депігментовану шкіру. Пізніше ейетріллалу ідентифікували як *Ammi Majus* (аммі велика, або китайський кмин), з якої сьогодні отримали препарат Амміфурин® («Вилар», Росія), що використовують під час лікування вітіліго, псоріазу, червоного плескатоного лишая, нейродерміту. Лікувальна дія цих засобів полягає у наявності в їхньому складі фурокумаринів (псораленів) — речовин, які мають фо-

тосенсибілізуючу дію та стимулюють утворення меланіну в шкірі, сприяючи її пігментації [7]. Фотохімічні реакції із застосуванням псораленів відбуваються без кисню. Вперше кисневозалежний фотодинамічний ефект описав О. Raab (1900 р.) у лабораторії Н. von Tarpeiner у Мюнхенському університеті. Він встановив, що при опроміюванні парамецій (лат. *Paramecium* — рід найпростіших одноклітинних організмів) сонячними променями за допомогою акридинового помаранчевого та деяких інших барвників вони гинуть, тоді як при опроміюванні без використання барвників чи з їхнім використанням у темряві, парамеції виживають [2]. Отримані під час експерименту результати підштовхували вчених до терапевтичного застосування флюоресцентних субстанцій у комбінації з опроміюванням світлом. Подальші дослідження дерматолог Н. Jesionek та співавт. проводили на пацієнтах із туберкульозом та сифілісом. Висипання фотосенсибілізували змазуванням або ін'єкціями вогнища водним розчином еозину, після чого опроміювали сонячними променями або дуговою лампою. Внаслідок проведення цих процедур спостерігали суттєве поліпшення стану шкіри в осередках ураження [5].

1903 р. Н. von Tarpeiner і Н. Jesionek вперше провели фотодинамічну терапію хворому на рак шкіри, 1905 р. таким методом лікували 6 пацієнтів та досягли повної резорбції вогнищ у 4 пацієнтів без рецидиву упродовж 1 року. Як фотосенсибілізатор використовували розчин еозину, уражені ділянки опроміювали сонячними променями або штучним світлом за допомогою дугової лампи [15]. 1904 р. Н. von Tarpeiner запропонував термін фотодинамічна реакція для опису специфічної фотохімічної реакції внаслідок якої гинуть біологічні системи за умови опромінення світлом та використання

кисню і барвника, що поглинають випромінювання [4].

Поступом у фотодинамічній терапії було відкриття 1908 р. W.H. Hausmann нового фотосенсибілізатора — гематопорфірину. Подальші дослідження (F. Meyer-Betz, 1912 р.; A. Policard, 1924 р.; F.H.J. Figge, 1948 р.) підтвердили можливість фотодинамічного лікування раку з використанням порфіринів. Уперше системну дію гематопорфірину на організм людини випробував 1912 р. німецький лікар F. Meyer-Betz, провівши експеримент на собі. Тоді існувала гіпотеза, що гематопорфірин призводить до клінічних проявів *Hydroa vacciniformia* (різновид ендемічного дерматиту). 14 жовтня 1912 р. для підтвердження гіпотези F. Meyer-Betz увів собі 0,2 г гематопорфірину внутрішньовенно. Два дні потому під час подорожі у потязі у сонячну погоду зазнали опромінення права половина обличчя та ліва рука. Вже за 10 хв. з'явилися набряк, почервоніння та гіперпігментація, що зникли через два тижні. Подальші дослідження підтвердили, що системне застосування гематопорфірину зумовлює виражену фотосенсибілізацію різних тканин організму [5].

1924 р. А. Policard запропонував застосовувати фотодинамічну терапію в онкології, акцентуючи увагу на діагностичному значенні флюоресценції неопластичних тканин, яка також ґрунтується на використанні гематопорфірину [5]. У 1960-х рр. синтезували похідний гематопорфірину — фотосенсибілізатор з поліпшеними властивостями HpD (*Hematoporphyrin derivative*), що був удвічі ефективнішим, проте й удвічі токсичнішим за гематопорфірин [11]. Вперше фотодинамічне лікування раку молочної залози за допомогою HpD провели 1966 р., раку сечового міхура — 1976 р. На початку 1980-х рр. його почали використовувати у лікуванні пухлин стравоходу,

голови та шиї, ендобронхіального раку та хороїдальної меланоми [2].

Матеріал і методи

Фотосенсибілізатори I покоління

1984 р. У США Т.І. Dougherty отримав очищену активну фракцію гематопорфірину, згодом комерційно названу Фотофрин. Препарат був першим фотосенсибілізатором, який використовували для фотодинамічної терапії злюкисних пухлин. У результаті фотодинамічного лікування 113 шкірних та підшкірних злюкисних пухлин Т.І. Dougherty досяг часткового або повного некрозу у 111 випадках. 1993 р. у Канаді дали дозвіл на використання Фотофрину для лікування раку сечового міхура; 1997 р. у Нідерландах та Франції його почали використовувати у лікуванні обструктивних пухлин стравоходу та легень, у Німеччині та Японії – раку легень, шлунка та шийки матки [2]. 1999 р. в Росії у Московському державному інституті тонких хімічних технологій ім. М.В. Ломоносова розроблено та зареєстровано препарат Фотогем – аналог Фотофрину [5]. Отож Фотофрин (США), Фотогем (Росія) та Фотосан (Німеччина) належать до фотосенсибілізаторів I покоління [10].

Фотосенсибілізатори II покоління

Наступним етапом у розвитку фотодинамічної терапії стала розробка та вивчення нового класу фотосенсибілізаторів – хлоринів. Уперше використання водорозчинних похідних хлорофілу запропонував 1942 р. Е. Snyder (США). На відміну від порфіринів хлорини дуже добре абсорбують у червоній ділянці спектра. Активну поглинальну дію у червоному діапазоні мають і такі фотосенсибілізатори як бактеріохлорини та фталоціаніни [5]. Саме хлорини, бактеріохлорини, фталоціаніни (Фотосенс, Росія; Фотодитазин («Вета-Гранд», Росія), а також Лютекс (лютеція тексафі-

рин, США), Фоскан («Biolitec Pharma Ltd», Велика Британія), 5-амінолевулінова кислота, бензопорфіринове з'єднання, темпорфін належать до фотосенсибілізаторів II покоління [3]. У США хлорин Пурлітин (Purlytin, SnET2, США) застосовують у лікуванні шкірних метастазів раку молочної залози та саркоми Капоші у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [15]. Лютекс (США) має здатність значно накопичуватись у пухлинах, застосовують його для лікування злюкисних уражень шкіри – базальноклітинного і плоскоклітинного раку, метастазів раку молочної залози, саркоми Капоші [15]. У Європі для лікування пухлин голови та шиї застосовують Фоскан («Biolitec Pharma Ltd», Велика Британія) [2]. 1994 р. у Москві розробили фотосенсибілізатор Фотосенс® (сульфітований фталоціанін алюмінію; ГНЦ «НИ-ОПІК», Росія), призначений для лікування злюкисних пухлин різної локалізації. Ще одним препаратом класу фталоціанінів є Фотодитазин® («Интелмед», Росія), який виготовляють з мікрододорості *Spirulina platensis*, препарат має високу фотодинамічну активність [3].

Фотосенсибілізатори III покоління

До фотосенсибілізаторів III покоління належать препарати, у складі яких є радіоактивний радикал, тому речовини можуть зв'язуватися лише з певними білковими носіями (моноклональними антитілами, системами рецепторів тощо). Завдяки цьому фотосенсибілізатори III покоління мінімально накопичуються у здорових тканинах та забезпечують стійкість до патологічних тканин [10].

За хімічною будовою усі фотосенсибілізатори, які використовують у медицині для фотодинамічної терапії, можна поділити на три групи:

1) тетрациклічні барвники з різноманітними мезоатомами (профлавін, рибоф-

лавін, еозин, еритрозин, метиленовий синій, толуїдиновий синій);

2) фурукумарини (Псорален («India ayur vedic», Індія) та його метокси-похідні Ксантотоксин («ГНИИСКЛС», Росія) і бергаптен);

3) тетрапіроли (порфірини та похідні: хлорофіл, філоеритрин, фталоціаніни) [10].

Новий виток у розвитку фотодинамічної терапії припав на 60-ті роки ХХ ст., на початку медичного застосування лазерів. Фізичні параметри лазерного випромінювання дозволяють використовувати оптимальну для цього фотосенсибілізатора довжину хвилі, що значно збільшує інтенсивність фотохімічних реакцій. Відтоді фотодинамічну терапію вважають втручанням, яке полягає у фотохімічній деструкції при поєднаному впливі фотосенсибілізатора та низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжиною хвилі, що відповідає спектру поглинання сенсibilізатора [13]. Лабораторні дослідження довели, що ефективно лише поєднане застосування обох компонентів фотодинамічної терапії, – фотосенсибілізатора та лазера [14].

Онкологія – одна з перших галузей застосування фотодинамічної терапії. Сьогодні цей метод використовують для лікування доброякісних та злюкисних утворень будь-якої локалізації, переважно при захворюваннях шкіри, шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів. Фотодинамічна терапія є ефективною у лікуванні пухлин, які локалізуються у важкодоступних ділянках або ж, якщо операція може призвести до значних косметичних змін і функціональних порушень обличчя, очей та порожнини рота [8]. При подальших дослідженнях встановили здатність вибіркового накопичення фотосенсибілізаторів в енергодефіцитних клітинах (пухлинних, мікробних, пошкоджених). Відтак визначили ймовірність застосування фотодинамічної те-

рапії для знищення вогнищ інфекції патогенної мікрофлори [20].

Ефект пригнічення світлом сенсibilізованої патогенної мікрофлори назвали бактеріотоксичним світловим ефектом (БТС-ефект). Метод лікування, який ґрунтується на цьому ефекті має назву БТС-терапія, або ж ВТL-терапія (Bacterio Toxic Light), антимікробна фотодинамічна терапія, фотоактивована дезінфекція [1]. Та незважаючи на велику кількість антимікробних препаратів, проблема інфекційних захворювань, зокрема інфікованих ран і трофічних виразок нижніх кінцівок, є актуальною та потребує вирішення. Найагресивнішими та найстійкішими до антибактеріальних препаратів є такі поширені патогени як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Streptococcus*. Стьйкість збудників до антибіотиків і необхідність проведення системного лікування зумовлюють виникнення вторинних проблем – нефротоксичності, гепатотоксичності та нейротоксичності.

З огляду на вищезазначені проблеми, у Р. Eglіk на початку ХХ ст. виникла ідея «чарівної кулі», за якою «чарівна куля» – це антимікробний засіб, який застосовується у вогнищі ураження і взаємодіє лише зі збудником інфекційного захворювання, а не з тканинами та клітинами організму хазяїна. Цим антимікробним засобом є фотодинамічна терапія [5]. Механізм антимікробної дії фотодинамічної терапії полягає у тому, що молекули фотосенсибілізатора кріпляться до мембрани бактерій, далі активуються під дією світла, внаслідок чого утворюється синглетний кисень. При цьому розривається ланцюг молекули, молекула руйнується з утворенням вільних радикалів, відтак руйнування зазнає мембрана мікробної стінки [13]. Оскільки руйнівна дія фотохімічного процесу зумовлена вільнорадикальними реакціями, мікробна стійкість до фотодинамічної терапії майже

виключена. До того ж фотосенсибілізатори, на відміну від антибіотиків, не мають токсичної та мутагенної дії, що сприяє появі резистентних штамів. Бактерицидна ж дія є локальною, оскільки охоплює лише ділянку лазерного опромінення сенсibilізованих тканин. При цьому вдається уникнути характерного для антисептиків та антибіотиків ураження нормальної мікрофлори у ділянках, які не піддаються лікуванню [11].

Z. Malik *in vivo* досліджував міжклітинну взаємодію активованого фотосенсибілізатора та інфекційного збудника. Під час експерименту було встановлено бактерицидну дію фотодинамічної терапії на *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, грамнегативні мікроорганізми та дріжджоподібні грибки [1]. Перші позитивні результати застосування антимікробної фотодинамічної терапії отримали при лікуванні гнійних ран, трофічних виразок, синуситів, тонзилітів. Таким способом лікували й виразкові хвороби шлунка зумовлені патогенними мікроорганізмами *Helicobacter pylori* [11].

Результати та їх обговорення

Сьогодні антимікробну фотодинамічну терапію застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань у гінекології, урології, хірургії, оториноларингології та стоматології [12]. Упродовж останніх років антимікробну фотодинамічну терапію успішно застосовують у пародонтології та імплантології, при лікуванні периімплантитів, захворювань слизової оболонки (хейлітів, стоматитів), карієсу та його ускладнень [19]. Важливим аспектом фотоактивованої дезінфекції є те, що її застосування призводить до загибелі лише патогенної бактеріальної флори, при цьому нормальна мі-

крофлора порожнини рота не порушується завдяки селективним властивостям фотосенсибілізатора. За даними різних авторів, при використанні антимікробної фотодинамічної терапії кількість патогенних бактерій знизилась на понад 92% [18].

До мікроорганізмів, які усувають із застосуванням антимікробної фотодинамічної терапії належать віруси, бактерії, найпростіші та гриби [10]. За допомогою фотоактивованої дезінфекції усувають типових представників мікрофлори: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomyces*, *Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* [1].

Сучасні можливості дозволяють фотоінактивувати безоболонкові віруси, зокрема вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), з використанням фотосенсибілізатора метиленового синього. За даними досліджень, достатньо ефективною є фотодинамічна інактивація грибів, а саме спор [5]. Зазвичай фотосенсибілізаторами є ароматичні сполуки (барвники), з інтенсивними смугами поглинання у видимій та ультрафіолетовій ділянках спектра, здатні внаслідок опромінення світлом переходити у довготривалі триплетні стани. Ідеальний фотосенсибілізатор має бути нетоксичним і проявляти локальну токсичність тільки після активації світлом [17]. Сьогодні, за даними різних авторів, налічують понад 400 [11] та понад 1000 [10] речовин, які мають фотосенсибілізуючу дію. Такими речовинами є як спеціально розроблені для антимікробної фотодинамічної терапії барвники-фотосенсибілізатори (хлорин е6, Фотолон® (РУП «Белмед-препараты», Білорусь), Фотосенс® (ГНЦ «НИОПИК», Росія), так і традицій-

ні лікарські препарати, що здатні виконувати функції фотосенсибілізатора (хлорофіл, еритрозин, флюоресцин, рибофлавін) [9]. У стоматології для фотоактивованої дезінфекції застосовують такі різновиди фотосенсибілізаторів: толоніум хлорид (толуїдиновий синій); метиленовий синій; Радохлорин® («Рада-Фарма», Росія); Фотолон® (РУП «Белмедпрепараты», Білорусь); Фотодитазин® («Вета-Гранд», Росія). Вони мають виражений ефект у боротьбі з численними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, зокрема основними карієсогенними патогенами порожнини рота, як-от *Streptococcus mutans* і *Streptococcus sanguinis* [21].

Список використаної літератури

- Бургонский В.Г. Лазерные технологии в стоматологии / В.Г. Бургонский // Медицинская техника и стоматология. — 2012. — №2 (9). — С. 11–14.
- Гейниц А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А.В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. — 2007. — Т. 11, вып. 3. — С. 42–46.
- Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия с Фотодитазином в комбинированном лечении трахеобронхиального рака и рака пищевода / М.Л. Гельфонд, А.И. Арсеньев, А.С. Барчук // Рос. Биотерапевт. журн. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 49–50.
- Гинали Н.В. Коммерческий анализ использования стоматологического комплекса для фотодинамической терапии Fotosan / Н.В. Гинали, Д.А. Наконечный, И.В. Сызмас // Стоматология сегодня. — 2012. — №1. — С. 42–43.
- Ищук А.В. Фотодинамическая терапия: история развития метода и его практическое применение в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А.В. Ищук // Медицинский журнал. — 2007. — №4. — С. 120–125.
- Карандашов В.И. Фототерапия: руководство для врачей / Под ред. Н.Р. Палева. — М.: Медицина. — 2001.
- Корабоев У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: дисс. . . д-ра мед. наук. — М., 2001. — 178 с.
- Кочиева Е.В. Фотодинамическая терапия в онкологической практике / Е.В. Кочиева, В.А. Привалов // Лазерная медицина. — 2005. — №9, вып. 3. — С. 7–13.
- Кречина Е.К. Патогенетическое обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова, В.В. Маслова // Стоматология. — 2006. — №4. — С. 20–25.
- Курочкина А.Ю. Классификация фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии заболеваний пародонта / А.Ю. Курочкина, В.Ю. Плавский, Н.А. Юдина // Медицинский журнал. — 2010. — №2. — С. 131–133.
- Наумович С.А. Новое в лечении заболеваний пародонта: фотодинамическая терапия / С.А. Наумович [и др.] // Современная стоматология: Международный научно-практический и информационно-аналитический журнал. — 2007. — №2. — С. 27–29.
- Пальчун В.Т. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию / В.Т. Пальчун // Вестник оториноларингологии. — 2007. — №3. — С. 4–6.
- Рисованный С.И. Лазерные технологии — стратегия успеха эндодонтического лечения / С.И. Рисованный, О.Н. Рисованная // Дентал Юг. — 2008. — №2. — С. 28–31.
- Бонсор С.Дж. Микробиологическая оценка фотоактивируемой дезинфекции в эндодонтии (Исследование in vivo) / С.Дж. Бонсор, Р. Ничол, Т.М.С. Райд // Стоматолог инфо. — 2007. — №1. — С. 22–26.
- Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко // Лазерная медицина. — 2002. — №1. — С. 4–8.
- Юдина Н.А. Антимикробная терапия при лечении болезней пародонта / Н.А. Юдина, А.В. Люговская, А.Ю. Курочкина — Минск: БелМАПО. — 2009. — 44 с.
- Юдина Н.А. Антимикробная фотодинамическая терапия болезней с использованием экстрактов лекарственных растений на основе хлорофилла: инструкция по применению / Н.А. Юдина, В.Ю. Плавский, А.Ю. Курочкина // Минск. — Белорусская медицинская академия последипломного образования, Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси. — 2010. — С. 6.
- Alexiades-Armenakas M.R. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic cheilitis / M.R. Alexiades-Armenakas, R.G. Geronemus // J. Drugs Dermatol. — 2004. — №5. — Vol. 3. — P. 548–551.
- Hamblin M.R. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? / M.R. Hamblin, T. Hasan // Photochem. Photobiol. Sei. — 2004. — Vol. 3. — P. 436–450.
- Meisel P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art / P. Meisel, T. Kocher. // J. Photochem. Photobiol. — 2005. — №79. — P. 159–170.
- Williams J.A. The effect of variable energy input from anovel lights our ceon the photoactivated bactericidal action of toluidine blue on Streptococcus mutans / J.A. Williams [and etc.] // Caries Res. — 2003. — Vol. 37. — P. 190–193.
- Wyss P. History of photomedicine / P. Wyss [and etc.] // Photomedicine in Gynecology and Reproduction // Basel: Karger. — 2000. — P. 4–11.

Стаття надійшла в редакцію 16 квітня 2015 року