

DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_2\_76

[И.Ю. Чаусская](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии

[А.Ю. Дробышев](#)<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии

[Д.Э. Никогосова](#)<sup>1</sup>,

старший лаборант кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии

[В.Н. Царев](#)<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

[М.С. Подпорин](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ

[М.С. Амриева](#)<sup>1</sup>,

аспирант кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии

[В.В. Кириленко](#)<sup>1</sup>,

ординатор кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии

[А.М. Куличенко](#)<sup>2</sup>,

инженер

[Р.З. Саберов](#)<sup>1</sup>,

ассистент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии

<sup>1</sup> Российский университет медицины, 127473, Москва, Россия<sup>2</sup> Институт общей физики РАН, 119991, Москва, Россия

## Противомикробная активность новой липосомной формы фотосенсибилизатора на основе куркумина в отношении *Staphylococcus aureus*: исследование in vitro

**Реферат.** Во многих областях медицины применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ). Он основан на доставке фотосенсибилизаторов (ФС) в патологические клетки и облучении их светом с длиной волны в диапазоне максимального поглощения ФС, что приводит к избирательной клеточной гибели. Актуальным остается вопрос создания таких форм ФС, которые обеспечат его максимально эффективную доставку внутрь клеток. Нами разработана новая липосомная форма ФС на основе куркуминоидов, повышающая их биодоступность. **Материалы и методы.** Исследована противомикробная активность липосомной формы ФС с концентрацией куркумина 1% (I группа) и 2% (II группа) в отношении *S. aureus* после воздействия излучения с длиной волны 445 нм. Измеряли степень фотообесцвечивания клеточной культуры, измеряли оптическую плотность микробной смеси после облучения в ходе 48-часового культивирования. **Результаты.** Степень фотообесцвечивания для образцов II группы превысила пороговое значение в 50% и достигла 54,2±0,4%, что достоверно больше 30,2±0,2% образца I группы. При культивировании чистой культуры оптическая плотность микробной взвеси в точке развития α (10-й час) составила 4,33 ед. McF, в точке развития β (12-й час) — 5,06 ед. McF. При культивировании образца I группы оптическая плотность микробной взвеси в точке развития α (10-й час) составила 3,54 ед. McF, в точке развития β (12-й час) — 4,76 ед. McF. Для II группы оптическая плотность микробной взвеси в точке развития α (12-й час) составила 3,4 ед. McF, в точке развития β (14-й час) — 4,0 ед. McF, что статистически значимо ниже, чем в I группе. **Заключение.** Фотоактивация лазерным излучением ФС липосомной формы 2% куркумина ведет к более выраженному снижению интенсивности роста микроорганизмов, чем при применении ФС с 1% куркумина. Воздействие излучения на ФС с 2% куркумина запускает более активные процессы гибели микробных клеток. Новая липосомная форма ФС с куркумином показала свою перспективность для дальнейшего изучения и внедрения в стоматологическую клиническую практику.

**Ключевые слова:** фотосенсибилизатор, куркумин, липосомы, флуоресцентная спектроскопия

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Чаусская И.Ю., Дробышев А.Ю., Никогосова Д.Э., Царев В.Н., Подпорин М.С., Амриева М.С., Кириленко В.В., Куличенко А.М., Саберов Р.З. Противомикробная активность новой липосомной формы фотосенсибилизатора на основе куркумина в отношении *Staphylococcus aureus*: исследование in vitro. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (2): 76—82. DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_2\_76

[I.Yu. Chausskaya](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Maxillofacial and plastic surgery Department

[A.Yu. Drobyshev](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Maxillofacial and plastic surgery Department

[D.E. Nikogosova](#)<sup>1</sup>,

senior laboratory technician at the Maxillofacial and plastic surgery Department

## Antimicrobial activity of novel curcumin-based photosensitizer in liposomal form against *Staphylococcus aureus* strain: in vitro study

**Abstract.** Photodynamic therapy (PDT) is applied in many medical fields. It is based on photosensitizer (PS) delivery within pathological cells and subsequent irradiation of appropriate laser leading to selective cell death. The creation of such forms of photosensitizers providing most efficient PS delivery into the cell is still relevant. The novel liposomal form which increases the bioavailability of curcumin-based photosensitizer is developed. **Materials and methods.** Antimicrobial activity of PS in liposomal form with curcumin at a concentration of 1% (group I) and 2% (group II) after

**V.N. Tsarev**<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Microbiology, virology, immunology department, director of the Medico-dental research Institute

**M.S. Podporin**<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, researcher at the Molecular biology research Laboratory of the Medico-dental research Institute

**M.S. Amrieva**<sup>1</sup>,

postgraduate at the Maxillofacial and plastic surgery Department

**V.V. Kirilenko**<sup>1</sup>,

resident at the Maxillofacial and plastic surgery Department

**A.M. Kulichenko**<sup>2</sup>,

engineer

**R.Z. Saberov**<sup>1</sup>,

assistant at the Maxillofacial and plastic surgery Department

<sup>1</sup> Russian University of Medicine, 127473, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Russia

445 nm laser exposure against *S. aureus* strain has been analyzed during the research. The degree of photobleaching of the cell culture was assessed, and the optical density of the microbial mixture was measured after irradiation during 48-hour cultivation. **Results.** The photobleaching level of group II exceeded the threshold of 50% and reached  $54.2 \pm 0.4\%$ , which is significantly more than  $30.2 \pm 0.2\%$  for the sample of group I. When cultivating a pure culture the optical density of the microbial suspension at the development point  $\alpha$  (10<sup>th</sup> hour) was  $4.3 \pm 0.3$  MFU, at the development point  $\beta$  (12<sup>th</sup> hour) —  $5 \pm 0.3$  MFU. When cultivating a sample of group I the optical density of the microbial suspension at the development point  $\alpha$  (10<sup>th</sup> hour) was 3.54 MFU, at the development point  $\beta$  (12<sup>th</sup> hour) — 4.76 MFU. For group II the optical density of the microbial suspension at the development point  $\alpha$  (12<sup>th</sup> hour) was 3.4 MFU, at the development point  $\beta$  (14<sup>th</sup> hour) — 4.0 MFU, which is statistically significantly lower than in group I. **Conclusion.** Photoactivation of PS with 2% curcumin in liposomes by laser radiation leads to a more pronounced decrease in the intensity of microorganism growth compared to PS with 1% curcumin. The effect of laser on PS with 2% curcumin triggers more active processes of microbial cell death. The novel liposomal form of PS with curcumin has shown its promise for further investigation and implementation in dental clinical practice.

**Key words:** photosensitizer, curcumin, liposomes, fluorescence spectroscopy

**FOR CITATION:**

Chausskaya I.Yu., Drobyshev A.Yu., Nikogosova D.E., Tsarev V.N., Podporin M.S., Amrieva M.S., Kirilenko V.V., Kulichenko A.M., Saberov R.Z. Antimicrobial activity of novel curcumin-based photosensitizer in liposomal form against *Staphylococcus aureus* strain: in vitro study. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (2): 76—82 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_2\_76

**ВВЕДЕНИЕ**

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является неинвазивным методом лечения пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта, механизм действия которого основан на селективном накоплении фотосенсибилизаторов (ФС) в патологических клетках с их последующим облучением светом с длиной волны, находящейся в диапазоне максимального поглощения ФС. Под действием света возбужденный ФС претерпевает два типа реакции. Первый тип происходит за счет переноса электрона. В процессе данной реакции образуются радикалы и анион-радикалы. В ходе второго типа реакции растворенные в клетках молекулы кислорода, находящиеся в основном (триплетном) состоянии, обмениваются энергией с триплетным состоянием ФС и переходят в возбужденное состояние, приводя к генерации синглетного кислорода, который запускает реакции перекисного окисления в клетке и разрушает ее мембранные структуры [1–4].

Доказано, что локализация ФС в различных органеллах клетки (лизосомах, митохондриях, плазматической мембране, эндоплазматическом ретикулуме и др.) играет ключевую роль в направлении доминирующего механизма клеточной гибели [5].

Куркумин является биологически активным веществом, выделенным из корней *Curcuma longa*. Его противовоспалительные, антиоксидантные и антибактериальные свойства широко изучаются в различных

областях медицины [6–8]. Особенностью этого куркуминоида является низкая растворимость в воде, нестабильность при физиологическом pH и быстрый распад в организме, что затрудняет его применение в качестве фотосенсибилизатора [9].

Нами разработана новая липосомная форма ФС на основе куркумина, повышающая их биодоступность. Липосомы — это системы доставки, возникшие на основе нанотехнологий. Они состоят из одного или нескольких билипидных слоев [10]; имеют сферическую форму и окружают ядра, содержащие в себе активные соединения [11, 12]. Для формирования липосом использовали куркуминоид 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион и лецитин. Для получения липосом применили метод скоростного диспергирования гидрофильной и липофильной фаз с мелкодисперсным порошком. Метод обеспечивает формирование мелких однослойных везикул. Такие свойства и морфология липосом необходимы для более эффективной внутриклеточной доставки активного вещества.

По данным литературы, в качестве систем доставки противомикробных препаратов липосомы показывают следующие преимущества: увеличивают растворимость активного вещества, способны поглощать и транспортировать как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства, имеют возможность доставки препаратов синергического действия; обеспечивают защиту противомикробных агентов от деградации

и увеличивают их биодоступность в целевой области посредством замедленного высвобождения; способствуют снижению токсичности активных веществ вследствие изменения фармакокинетики и биораспределения [13].

Контролируемое высвобождение инкапсулированных активных веществ липосомы обеспечивают благодаря своим организованным билипидным слоям через такие дискретные механизмы, как адсорбция, липидный обмен и эндоцитоз. Адсорбция липосом клеточными мембранами происходит тогда, когда силы притяжения, включающие в себя водородную связь, гидрофобные взаимодействия и силы Ван-дер-Ваальса заменяют силы стерического отталкивания и электростатического взаимодействия [14]. Механизм слияния заключается во взаимодействии липосом и мембран клеток, при котором возникает диффузия липосом в липидный слой клеточной стенки. Диффузия позволяет высвободиться инкапсулированному активному веществу непосредственно в цитоплазму клетки. Что касается липидного обмена, этот механизм до конца не изучен. Предположительно, временный, обратимый обмен происходит между липопротеинами на поверхности клеточной мембраны и липидами на наружном монослое липосом [15]. Эндоцитоз является более сложным механизмом, обеспечивающим внутриклеточное высвобождение активного вещества. Клетка захватывает липосомы в свои эндосомы, и они сливаются с оболочкой липосом, приводя к образованию фагосом. Затем происходит ферментативное расщепление липидов, присутствующих в фагосомах, до жирных кислот [16].

Таким образом, липосомы повышают биодоступность и обеспечивают максимальную эффективность включенных в них активных препаратов.

*Staphylococcus aureus* обладает плазмокоагуляционной и лецитовителазной активностью, способен формировать микрокапсулы для защиты от повреждения и высыхания. Фибринолитическая активность способствует проникновению микробов в кровь и развитию сепсиса.

**Цель** — сравнение эффективности применения в отношении *S. aureus* новой липосомной формы ФС с концентрацией куркумина 1% и 2%.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Культуру референтного штамма *S. aureus* (ATCC 25993) подрачивали на базовом питательном бульоне, пересевали на плотную питательную среду M521 (HiMedia, Индия) и выдерживали 48 ч в термостате при 36,7°C. В исследовании была использована культура бактерий на 4-м пересеве. Далее в нескольких стерильных пробирках объемом 5 мл готовили по 1 мл бактериальной взвеси с оптической плотностью 0,5 ед. по Макфарланду (ед. McF), что для *S. aureus* примерно соответствует  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ. Оптическую плотность измеряли денситометром DEN-1B (BioSan, Латвия).

Часть образцов оставили для контрольных испытаний, а в другие добавили по 1 мл липосомной формы куркумина с концентрацией фотосенсибилизатора в 1%

(I группа) и 2% (II группа). В образцах I и II группы измеряли интенсивность флуоресценции до и после фотоактивации.

Спектры флуоресценции измеряли на спектроанализаторе ЛЭСА-01 (БИОСПЕК, Россия) с Y-образным диагностическим оптоволоконном и источником лазерного излучения с длиной волны 445 нм. Записывали спектры интенсивности обратно рассеянного от бактериальных клеток излучения и излучения от фотосенсибилизатора в клетках. Таким способом можно измерить оптические свойства микробной взвеси, уровень накопления фотосенсибилизатора в клетках, отделить спектры флуоресценции фотосенсибилизатора от естественных флуорофоров в клетках.

До фотоактивации пик обратного лазерного рассеяния наблюдали в диапазоне 435–455 нм, который описывает рассеивающие свойства исследуемого образца. Пик сигнала флуоресценции куркумина наблюдали в диапазоне длин волн 500–645 нм. Фотоактивацию проводили тем же источником излучения с длиной волны 445 нм. Свет доставлялся от рассеивающей линзы, находящейся на расстоянии от пробирок таким образом, чтобы весь объем бактериальной взвеси попадал под воздействие излучения. Источник излучения работал в непрерывном режиме, обеспечивая 0,5 Вт выходной мощности. Облучение продолжали в течение 3 минут до накопления световой дозы в 100 Дж/см<sup>2</sup>.

По полученным спектрограммам рассчитывали индекс флуоресценции как отношение интенсивности излучения к интенсивности обратно рассеянного сигнала. Интенсивность вычисляли по спектрограммам как площадь под пиком 435–455 нм (обратно рассеянное излучение) и 515–645 нм (флуоресценция куркумина). Уменьшение индекса флуоресценции после фотоактивации — фотовыгорание или фотообесцвечивание фотосенсибилизирующего агента — напрямую свидетельствует о начале химических процессов в клетках и запуске механизмов клеточной гибели.

После фотоактивации образцы бактериальной взвеси переносили в центрифужную пробирку со стерильным питательным бульоном.

В автоматическом многоканальном биокультиваторе RTS-8 (Biosan, Латвия) проводили параллельное культивирование в 5 разных пробирках:

- 1) Чистый питательный бульон, 30 мл, в качестве контрольной среды.
  - 2) Питательный бульон с 1 мл микробной взвеси — контроль роста (положительный).
  - 3) Питательный бульон с микробной взвесью и 0,5 мл раствора 0,05% хлоргексидина — контроль среды, контроль роста (отрицательный).
  - 4) Питательный бульон с микробной взвесью и 1 мл 1% раствора куркумина после фотоактивации — I группа.
  - 5) Питательный бульон с микробной взвесью и 2% раствором куркумина после фотоактивации — II группа.
- Культивирование проводили при 37°C, с регистрацией оптической плотности смеси в пересчете

на единицы Макфарланда (ед. McF) каждые 2 часа встроенным в RTS-8 денситометром.

Для каждой пробирки выбирали несколько точек измерения для получения статистически достоверной информации об уровнях сигналов. Оптоволокно во время измерений находилось в контакте с пробирками.

Для удобства представления результатов культивирования строили график кривой развития клеток отметкой таких ключевых этапов развития микроорганизмов, как лаг-фаза, экспоненциальная лог-фаза, стационарная фаза и фаза отмирания.

При статистической обработке результатов для сравнения индексов флуоресценции использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента для двух независимых выборок при уровне значимости 0,05. За нулевую гипотезу принят случай, в котором разницы между индексами флуоресценции до и после фотоактивации нет. Для каждой концентрации куркумина в ФС определялись соответствующие им *t*-критерии, значения которых далее не сравнивались между собой. Для статистического выравнивания кривых развития микробных популяций применяли построение регрессионной зависимости методом наименьших квадратов с оценкой критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После фотоактивации для обеих концентраций куркумина наблюдается увеличение интенсивности обратного рассеянного лазерного излучения, что говорит об усилении рассеивающих свойств исследуемой взвеси (рис. 1). Это свидетельствует об активации химических реакций в клетках и изменении клеточных структур, таких как ядро, митохондрии и клеточная мембрана.

Фотообесцвечивание связано с интенсивностью протекающих реакций и эффективностью запуска механизмов клеточной гибели.

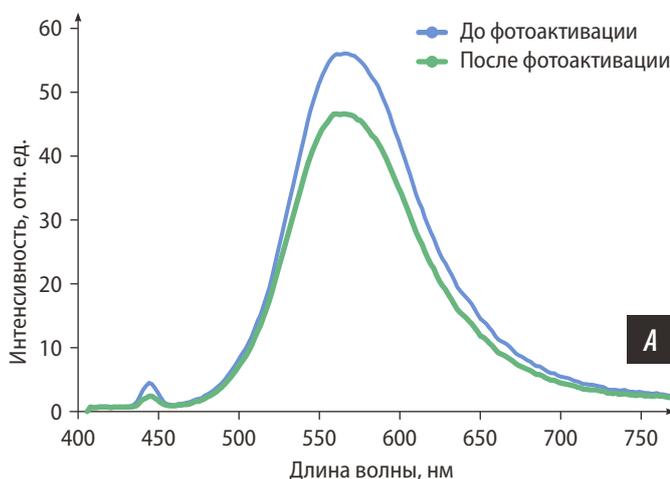


Рис. 1. Усредненные спектры флуоресценции до и после фотоактивации: А — I группа (1% куркумин); В — II группа (2% куркумин)

Наиболее эффективным считается достижение такого фотообесцвечивания, при котором индекс флуоресценции снижается более чем на 50%. Степень фотообесцвечивания в обеих группах сравнительно высокая, однако во II группе (2% куркумин) фотообесцвечивание превысило пороговое значение в 50%, а значит, процессы клеточной гибели запустились в данной взвеси активнее, чем в I группе (табл. 1).

При культивировании в контрольной пробирке адаптивная фаза развития *S. aureus* продолжалась до 2-го часа культивирования (рис. 2). В данной фазе происходит адаптация культуры к новым условиям: активизируются ферментативные системы, увеличивается количество нуклеиновых кислот, клетка готовится к интенсивному синтезу белков и других соединений. В лаг-фазе не происходит размножение, количество внесенных клеток остается постоянным без признаков изменения оптической плотности (OD).

Первые признаки изменения роста отмечались на промежутке 4–6 ч культивирования с начальным подъемом значения OD, характерным для периода ускоренного развития Р-1. Эта фаза характеризуется началом деления клеток, увеличением общей массы и постоянным увеличением скорости роста культуры.

Начиная с 6-го часа отмечался экспоненциальный рост оптической плотности, обусловленный экспоненциальной фазой развития бактериальных клеток (рис. 3). Данная фаза Р-2 характеризуется повышением скорости бактериального прироста и снижением времени

Таблица 1. Индекс флуоресценции до и после фотоактивации

Table 1. Fluorescence index before and after photoactivation

| Показатель           | До фотоактивации |            | После фотоактивации |           |
|----------------------|------------------|------------|---------------------|-----------|
|                      | I группа         | II группа  | I группа            | II группа |
| Индекс флуоресценции | 129,6±14,9       | 149,7±38,3 | 90,5±8,2            | 68,6±8,4  |
| Фотовыгорание, %     | —                | —          | 30,2±0,2            | 54,2±0,4* |

Примечание. \* — межгрупповые различия статистически достоверно значимы ( $p < 0,001$ ).

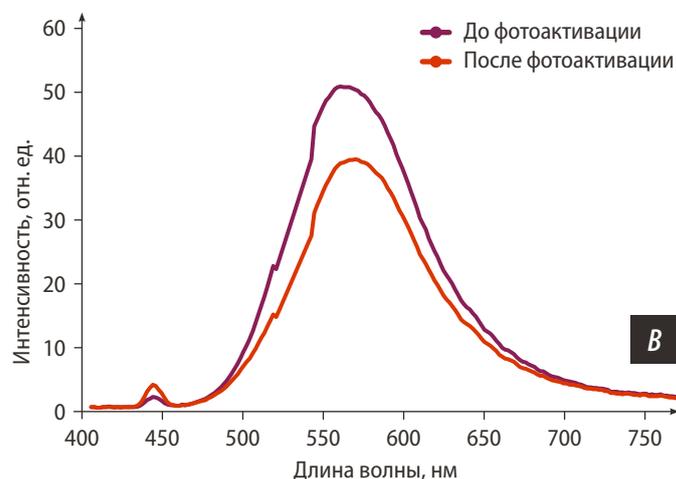


Fig. 1. Average fluorescence spectra before and after photoactivation: A — group I (1% curcumin); B — group II (2% curcumin)

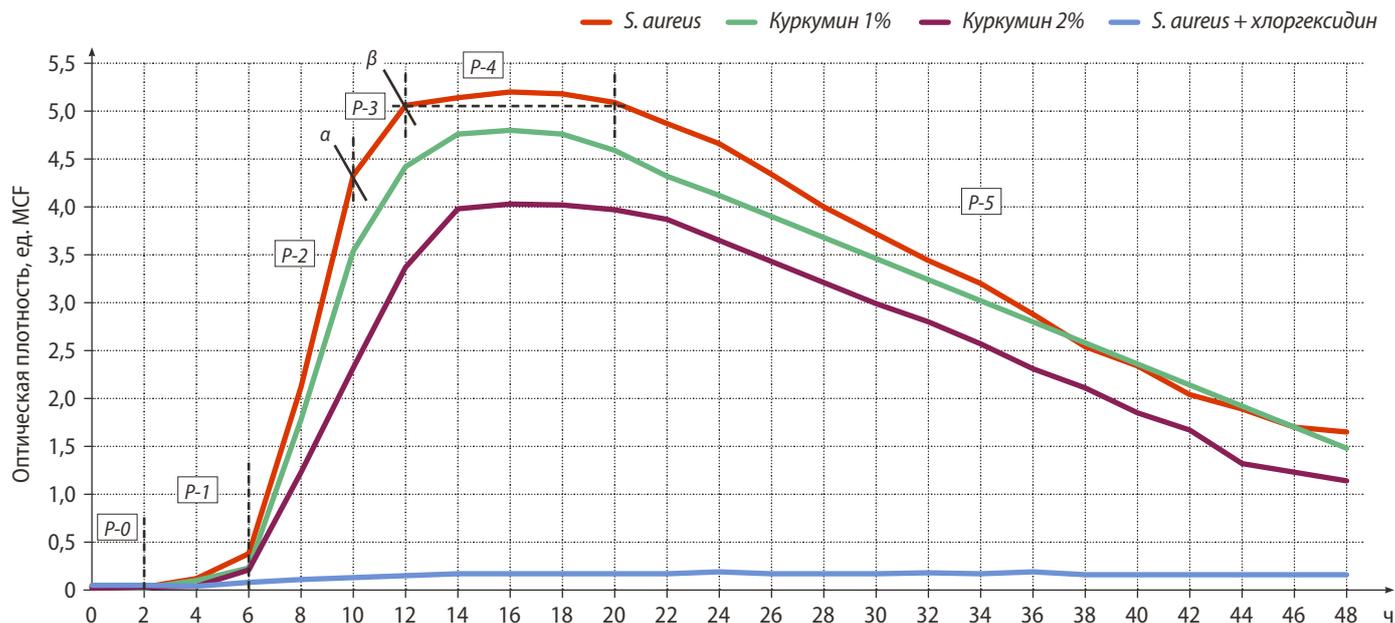


Рис. 2. Оптическая плотность чистой микробной взвеси *S. aureus* и после фотосенсибилизирующего воздействия во время культивирования

Fig. 2. Optical density of pure microbial suspension of *S. aureus* and after photosensitizing effects during cultivation

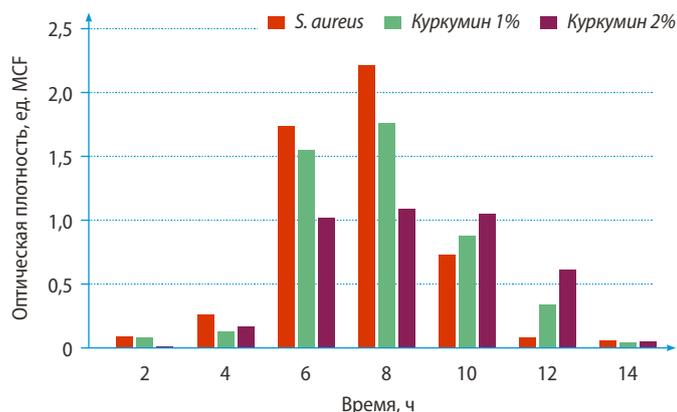


Рис. 3. Динамика изменения оптической плотности чистой микробной взвеси *S. aureus* и после фотосенсибилизирующего воздействия в первые часы культивирования, до достижения стационарной фазы развития

отмирания клеток, и концентрация жизнеспособных клеток оставалась постоянной ( $OD=5,1\pm0,3$  ед. МсФ).

При культивировании образцов I и II группы выраженной пролонгации адаптивной фазы развития не выявлено. Период ускоренного развития был сопоставим с контрольным образцом. На промежутке 2–4 ч отмечалось незначительное повышение OD культуры с последующим экспоненциальным ростом.

В образце I группы оптическая плотность культуры в экспоненциальной фазе роста была сопоставима с контрольным образцом (рис. 4). В образце II группы отмечали снижение скорости бактериального прироста, что выразилось в более продолжительном увеличении оптической плотности: в точке развития  $\alpha$  через 12 ч она равнялась  $3,4\pm0,3$  ед. МсФ, в точке развития  $\beta$  через 14 ч —  $4,0\pm0,3$  ед. МсФ. Данные значения были статистически

генеративной активности, что способствовало наращиванию микробной биомассы и достижению ключевой точки развития  $\alpha$  к 10-му часу эксперимента, где OD достигла  $4,3\pm0,3$  ед. МсФ.

По мере истощения питательной среды на промежутке 10–12 ч отмечалось замедление увеличения OD, что характеризовалось как период отрицательного ускорения. В этот период снижается скорость роста, небольшая часть клеток гибнет, но скорость роста все еще выше скорости отмирания. К 12-му часу достигнут максимум OD, равный  $5\pm0,3$  ед. МсФ, соответствующий M-концентрации микроорганизмов (точка развития  $\beta$ ).

В стационарной фазе количество живых клеток достигло максимума, скорость роста была равна скорости

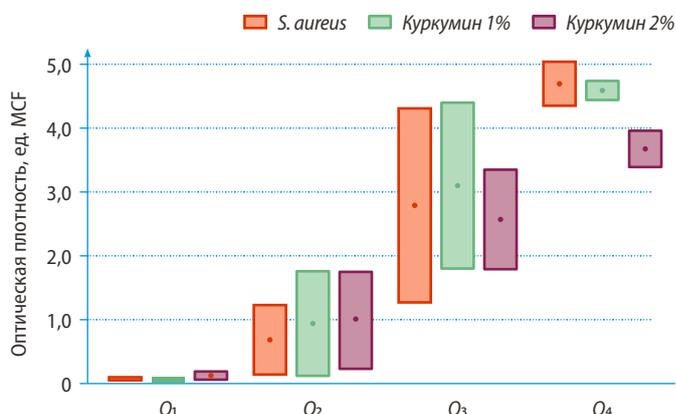


Рис. 4. Межквартильный диапазон оптической плотности культуры *S. aureus* в экспоненциальной фазе роста

Fig. 4. Interquartile range of optical density of *S. aureus* culture in exponential growth phase

**Таблица 2. Оптическая плотность в ключевых точках развития *S. aureus***

Table 2. Optical density at key points in *S. aureus* development

| Показатель <i>S. aureus</i> | <i>S. aureus</i> | Куркумин 1% |             | Куркумин 2% |             |
|-----------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                             |                  | OD          | Изменение   | OD          | Изменение   |
| $\alpha$                    | 4,33             | 3,54        | -0,79 (18%) | 3,40        | -0,93 (21%) |
| $\beta$                     | 5,06             | 4,76        | -0,30 (6%)  | 4,00        | -1,06 (21%) |
| Среднее                     | 5,10             | 4,70        | -0,40 (8%)  | 3,40        | -1,70 (33%) |
| IQR                         | 4,21             | 4,32        |             | 3,16        |             |

значимо ниже, чем у образца I группы (табл. 2). В стационарной фазе на промежутке 16–20 ч при М-концентрации *S. aureus* оптическая плотность образца I группы равнялась  $4,7 \pm 0,3$  ед. МсФ, II группы –  $3,4 \pm 0,3$  ед. МсФ, что соответственно на 8 и 33% ниже относительно контрольного образца. Разница между образцами I и II группы составила 27% (рис. 5).

При культивировании популяции *S. aureus* с добавлением хлоргексидина признаков развития бактериальных клеток не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотоактивация лазерным излучением липосомной формы 2% куркумина приводит к статистически достоверно большей степени фотообесцвечивания (54,2%), чем при активации липосомной формы 1% куркумина (30,2%), – это говорит об более активных процессах клеточной гибели ( $p < 0,001$ ). Это подтверждают результаты микробиологического анализа, в ходе которого выявлено, что фотоактивация липосомной формы 2% куркумина ведет

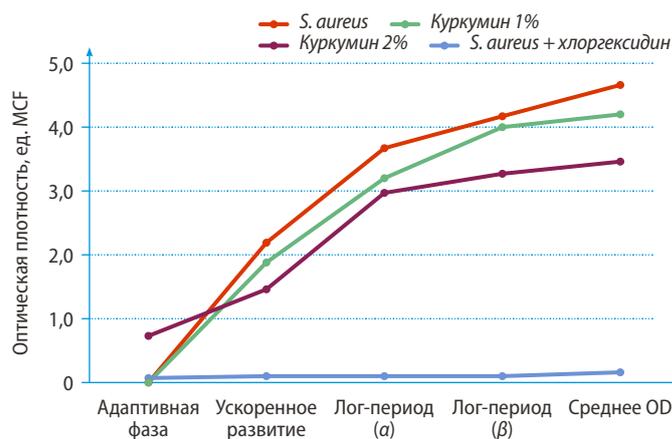


Рис. 5. Ключевые показатели оптической плотности при культивировании *S. aureus* в комплексе с фотосенсибилизирующим воздействием

Fig. 5. The key optical density indices during cultivation of *S. aureus* in the application of photosensitizing effect

к более выраженному снижению интенсивности роста *S. aureus*, по сравнению с 1% куркумином.

Результаты свидетельствуют о перспективности изучения и доработки новой липосомной формы фотосенсибилизатора с куркумином для внедрения в клиническую практику.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 04.11.2023 **Принята в печать:** 11.04.2024

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Received:** 04.11.2023 **Accepted:** 11.04.2024

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES :

- Chau L., Jabara J.T., Lai W., Svider P.F., Warner B.M., Lin H.S., Raza S.N., Fribley A.M. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. — *Oral Oncol.* — 2017; 67: 153—159. [PMID: 28351570](#)
- Наумович С.А., Плавский В.Ю., Кувшинов А.В. Антимикробная фотодинамическая терапия: преимущества, недостатки и перспективы развития. — *Современная стоматология (Беларусь)*. — 2020; 1 (78): 11—16. [Naumovich S., Plavsky V., Kuvshinov A. Antimicrobial photodynamic therapy: advantages, disadvantages and development prospects. — *Sovremennaya stomatologiya (Belarus)*. — 2020; 1 (78): 11—16 (In Russian)]. [eLibrary ID: 42642360](#)
- Warrier A., Mazumder N., Prabhu S., Satyamoorthy K., Murali T.S. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. — *Photodiagnosis Photodyn Ther.* — 2021; 33: 102090. [PMID: 33157331](#)
- de Souza da Fonseca A., de Paoli F., Mencialha A.L. Photodynamic therapy for treatment of infected burns. — *Photodiagnosis Photodyn Ther.* — 2022; 38: 102831. [PMID: 35341978](#)
- Kolarikova M., Hosikova B., Dilenko H., Barton-Tomankova K., Valkova L., Bajgar R., Malina L., Kolarova H. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. — *Med Res Rev.* — 2023; 43 (4): 717—774. [PMID: 36757198](#)
- Chen T., Yang D., Lei S., Liu J., Song Y., Zhao H., Zeng X., Dan H., Chen Q. Photodynamic therapy—a promising treatment of oral mucosal infections. — *Photodiagnosis Photodyn Ther.* — 2022; 39: 103010. [PMID: 35820633](#)
- Потапович А.И., Яссен А.Т., Костюк В.А. Природный химиопрофилактический агент куркумин может функционировать как эффективный УФ-фотосенсибилизатор. — В: сб. тезисов конф. «Физико-химическая биология как основа современной медицины». — Минск: БГМУ, 2021. — С. 230—232. [Potapovich A.I., Yassen A.T., Kostyuk V.A. The natural chemopreventive agent curcumin can function as an effective UV photosensitizer. — In: abstracts of the “Physical and chemical biology as the basis of modern medicine” conference. — Minsk: Belarusian State Medical University, 2021. — Pp. 230—232 (In Russian)]. <https://tinyurl.com/4becb68e>

8. Утц С.Р., Тальникова Е.Е., Султанакмедов Э.С., Мясникова Т.Д., Сафонов В.А., Поповичева О.А. Псориаз ногтей: первый опыт фотодинамической терапии с куркумином. — *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2017; 3: 600—604. [Utz S.R., Talnikova E.E., Sultanakhmedov E.S., Myasnikova T.D., Safonov V.A., Popovicheva O.A. Nail psoriasis: the first experience of photodynamic curcumin therapy. — *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. — 2017; 3: 600—604 (In Russian)]. [eLibrary ID: 32484250](#)
9. Mirzaei H., Shakeri A., Rashidi B., Jalili A., Banikazemi Z., Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. — *Biomed Pharmacother*. — 2017; 85: 102—112. [PMID: 27930973](#)
10. Gandek T.B., van der Koog L., Nagelkerke A. A comparison of cellular uptake mechanisms, delivery efficacy, and intracellular fate between liposomes and extracellular vesicles. — *Adv Healthc Mater*. — 2023; 12 (25): e2300319. [PMID: 37384827](#)
11. Jaudoin C., Grillo I., Cousin F., Gehrke M., Ouldali M., Arteni A.A., Picton L., Rihouey C., Simelière F., Bochot A., Agnely F. Hybrid systems combining liposomes and entangled hyaluronic acid chains: Influence of liposome surface and drug encapsulation on the microstructure. — *J Colloid Interface Sci*. — 2022; 628 (Pt B): 995—1007. [PMID: 36041247](#)
12. Sheikholeslami B., Lam N.W., Dua K., Haghi M. Exploring the impact of physicochemical properties of liposomal formulations on their in vivo fate. — *Life Sci*. — 2022; 300: 120574. [PMID: 35469915](#)
13. Ghodasara A., Raza A., Wolfram J., Salomon C., Popat A. Clinical translation of extracellular vesicles. — *Adv Healthc Mater*. — 2023; 12 (28): e2301010. [PMID: 37421185](#)
14. Akkewar A., Mahajan N., Kharwade R., Gangane P. Liposomes in the targeted gene therapy of cancer: A critical review. — *Curr Drug Deliv*. — 2023; 20 (4): 350—370. [PMID: 35593362](#)
15. Raza F., Evans L., Motallebi M., Zafar H., Pereira-Silva M., Saleem K., Peixoto D., Rahdar A., Sharifi E., Veiga F., Hoskins C., Paiva-Santos A.C. Liposome-based diagnostic and therapeutic applications for pancreatic cancer. — *Acta Biomater*. — 2023; 157: 1—23. [PMID: 36521673](#)
16. Salkho N.M., Awad N.S., Pitt W.G., Hussein G.A. Photo-induced drug release from polymeric micelles and liposomes: Phototriggering mechanisms in drug delivery systems. — *Polymers (Basel)*. — 2022; 14 (7): 1286. [PMID: 35406160](#)