

## Фотодинамично-активни комплекси за денталната медицина: състояние на проблема, развитие и перспективи

В. Мантарева <sup>1\*</sup>, И. Ангелов <sup>1</sup>, В. Късовски <sup>2</sup>, С. Димитров <sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Институт по органична химия с Център по фитохимия, Българска академия на науките,  
ул. „Акад. Г. Бончев“, блок 9, 1113 София*

*Факс: (02) 8700225, ел. поща: mantareva@orgchm.bas.bg*

<sup>2</sup> *Институт по микробиология, Българска академия на науките, ул. „Акад. Г. Бончев“, блок 26, 1113 София*

<sup>3</sup> *Медицински университет, Факултет по дентална медицина, бул. „Св. Г. Софийски“ 1, 1431 София*

Постъпила на 30.01.2009 г., рецензирана на 3.06.2009 г.

Фотодинамичната терапия (ФДТ) е приета като официален метод за диагностика и лечение на редица туморни образувания, на заболявания като псориазис, дегенерация на очната макула и атеросклероза. През последното десетилетие методът се прилага успешно в клиниките по света, както и в наши онкологични звена. ФДТ е палиативен, неинвазивен, ефективен при повърхностни и малки лезии и като допълваща терапията на редица туморни локализации. С развитието на метода, областите на приложението му се разширяват и обхващат и други направления на медицината, като едно от тях е денталната медицина.

Фотодинамичната терапия се състои в локално прилагане върху болестотворни биологични клетки (тумори, бактерии, вируси) на фотоактивно вещество (хромофорна молекула, фотосенсибилизатор), което с последващо осветяване със светлина с дължина на вълната от видимия спектър, преминава през състояния, които имат за резултат различни цитотоксични молекулни форми, като йони, радикали и синглетен кислород. В биологична среда тези токсични производни атакуват градивните биомолекули на клетката и окислявайки ги предизвикват необратими дегенеративни процеси, които имат като краен резултат клетъчна смърт.

Първият клинично одобрен фотосенсибилизатор за ФДТ е хематопорфириновият дериват в пречистената си форма Фотофрин, през 1993 г. в Канада. Разработването на нови фотосенсибилизатори за метода продължава и така се стига до т. нар. второ и трето поколение фотодинамични сенсибилизатори, които нямат недостатъците на порфирина като слабо поглъщане на светлина в червената област, ниска селективност и продължителна кожна фоточувствителност.

В този обзор са разгледани основни химични съединения за ФДТ и в частност за антимикробната терапия като нов метод за денталната медицина. Представени са основните механизми на фотосенсибилизация, светлинни-

те източници за метода и експериментални и клинични данни за прилаганите фотодинамични комплекси в денталната медицина.

### **1. Възникване и развитие на фотодинамичната терапия: исторически данни**

Първото наблюдение на явлението фотосенсибилизация датира от края на XIX век, при третиране на кожна проява при туберкулоза *lupus vulgaris* със светлина от въглеродна лампа, за което през 1903 г. Нилс Финсен получава Нобелова награда по физиология и медицина. Следващ етап в развитието на метода настъпва с прилагането на външен фотосенсибилизатор. За откритието на фотодинамичния ефект се счита работата на студента по медицина Оскар Рааб (университета в гр. Мюнхен) под ръководството на проф. Тапейнер, който установява при рагамесия обработена с акридин хидрохлорид ефект на инактивация на дневна светлина и липсата на този ефект на тъмно (1900 г.). По-късно Тапейнер въвежда термина „фотодинамика“ за „светлинно ефективни явления“ при обработка на микроорганизми с флуоресцентни багрила. Първото клинично третиране се провежда с тетрабромо-флуоресцеин (еозин) на злокачествени кожни лезии от професорите Х. фон Тапейнер и Йезионек (1903 г.). След серия от клинични приложения последователно от Хаусман, Швартц и Липсон с хематопорфирин и върху тумори се слага началото на порфириновата ФДТ (1911 г.). Друг немски учен, Майер-Бенц, инжектира себе си с хематопорфирин и при излагане на слънце наблюдава кожна фоточувствителност (1913 г.). По времето на Пастър, т.е. средата на миналия век, изследванията върху патогенни микроорганизми с фотосенсибилизатор и светлина са в затишие, поради откритието на антибиотиците. Паралелно с ерата на антибиотиците, методът се развива успешно при терапията на тумори. През 70-те години, хематопорфиринът се изслед-

ва целенасочено от групата на Том Догерти (Бъфало, щата Ню Йорк), като пречистената му форма Фотофрин преминава успешно всички предклинични и клинични изпитания и става първият медикамент за метода ФДТ [1]. Последователно хематопорфириновият дериват в различните му модификации и търговски форми се утвърждава като лекарство средство за Канада (1993 г.), непосредствено след това за Япония (1995 г.), САЩ (1998 г.), за част от западна Европа и за България [2].

Успехът в развитието на метода нямаше да е пълен без своевременното развитие на светлинните източници. Първите обработки се провеждат с широкоспектърни лампи с топлинни филтри към тях. С изобретяването на лазера става възможно прилагането на монохроматична, кохерентна светлина в тесен спектрален диапазон, който да покрива абсорбционния спектър на фотоактивните съединения. Бързото развитие на излъчвателната техника доведе до голямо разнообразие от газови, твърдотелни, багрилни и полупроводникови лазери, които са лесни за използване и се прилагат в терапията и диагностиката по метода.

В края на миналия век назрява проблемът с микробната резистентност и усилията на изследователите се насочват към нови подходи за борба с патогенните бактерии. Антимикробната фотодинамична терапия (АФДТ) с утвърдени и нови фотосенсибилизатори се развива успешно през последното десетилетие и се очертава като надежден метод и единствена алтернатива на конвенционалната терапия с антибиотични средства [3–6].

## 2. Основни фотохимични процеси: механизми на фотосенсибилизация

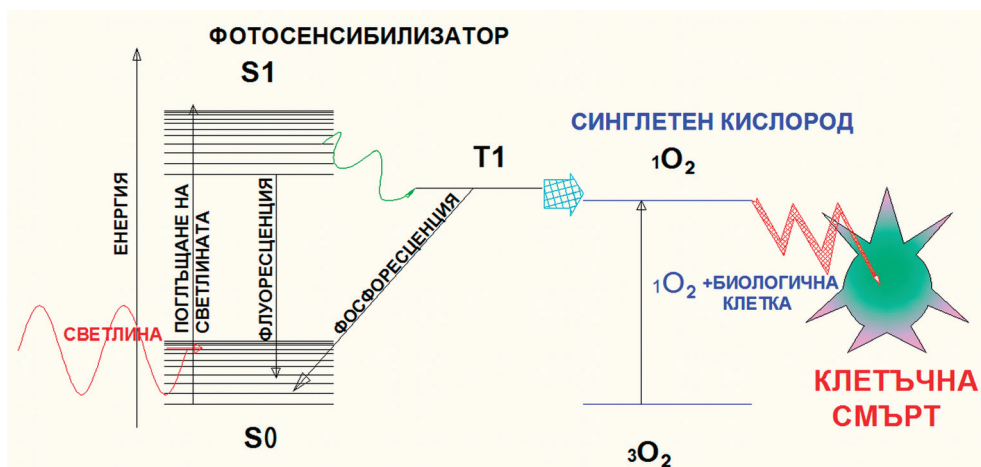
Когато хромофорна молекула (фотосенсибилизатор – ФС, багрило, фотоактивно вещество) абсорбира фотон от електромагнитния спектър като енергия светлина, погълнатата енергия предизвиква преход на електрона на енергетично по-висока молекулна орбитала (фиг. 1). Мо-

лекулата преминава във възбудено синглетно състояние, което е термодинамично нестабилно и кратко живущо. Загубата на погълнатата светлинна енергия частично може да протече през безизлъчвателен преход на вътрешна конверсия, който се извършва при синглетни нива на преноса или през вътрешносистемен преход (intersystem crossing), при който молекулата преминава в по-ниско енергетичното триплетно състояние, което се характеризира с достатъчно продължително време на живот (~1 ms) за протичане на фотохимични реакции.

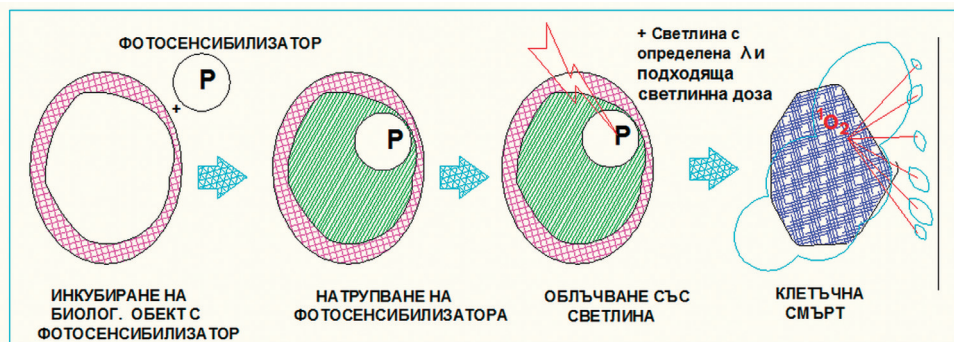
Част от погълнатата светлинна енергия може да „релаксира“ като излъчвателни преходи на флуоресценция (от най-ниското ниво на синглетно възбудено състояние до основно синглетно състояние на молекулата) или на фосфоресценция (от триплетни нива до синглетно основно ниво на молекулата). Излъчвателните преходи при фотодинамични сенсibiliзатори като правило са в червената или далечната червена спектрална област, които имат основно значение за клинични приложения на флуоресцентната диагностика.

Първа стъпка при всяко фотодинамично третиране е селективното натрупване на фотоактивно съединение в болестотворни клетки и тъкани (фиг. 2). Важна особеност на фотосенсибилизаторите е, че на тъмно са нетоксични, натрупват се преимуществено в патогенни клетки и след протичане на фотохимичните процеси, в които те са и реагент и катализатор, се изчистват от тъканите в кратък интервал от време. Локалният характер на метода се обуславя от облъчването с подходяща светлина само на обработения участък.

Характерна за триплетното възбудено състояние на фотосенсибилизатора е високата му реактивоспособност, т.е. възможност да взаимодейства с обкръжаващите го биомолекули, като липиди, аминокиселинни остатъци и нуклеинови киселини, както и с обкръжаващия го молекулен кислород. В резултат на фотохимични реакции, които включват пренос на протон/електрон се получават цитотоксични форми като хидроксилни радикали и су-



Фиг. 1. Абсорбция на светлина от ФС в основно състояние ( $S_0$ ) с преминаване във възбудено синглетно ( $S_1$ ) и триплетно състояние ( $T_1$ ) и следващ пренос на енергия до кислорода – триплет в основно състояние ( $^3O_2$ ) с генериране на синглетен кислород  $^1O_2$ .



Фиг. 2. Етапи на фотодинамичната терапия, които включват инкубиране на патогенни клетки с ФС, клетъчно натрупване на ФС, светлинно възбуждане и клетъчна смърт [7].

пероксидни йони. Този процес се дефинира като механизъм тип I на фотосенсибилизация. Преносът на енергия от „триплета“ на ФС до молекулния кислород  $^3\text{O}_2$ , който в основно състояние също е триплетна молекула, води до формиране на силно токсичния за биологични клетки синглетен кислород  $^1\text{O}_2$ , т.е. протича тип II механизъм на фотосенсибилизация. При проследяване на механизмите на фотосенсибилизация е определено, че тип II, т.е. с генериране на синглетен кислород е по-застъпена. Квантовият добив на синглетния кислород зависи от молекулната структура на съединенията и по-конкретно от природата на включения в макромолекулата метален йон. Вече е установено за преходни метали с диамагнитни свойства, че са подходящи за ФДТ. Понастоящем интензивно се изучават комплекси на фотосенсибилизатори с непреходни метали, тъй като се предполага, че подобрените фотохимични свойства на комплекса са предпоставка за по-ефективна терапия. До тук описаните фотохимични процеси протичат с генериране на силно токсични форми като синглетен кислород, хидроксилни радикали, супероксидни йони, които могат да причинят необратимо окисление на живите клетки и техните компоненти, като клетъчната мембрана и цитоплазмата, а за туморни клетки на митохондрии и клетъчно ядро, като крайният резултат е клетъчна смърт.

### 3. Фотодинамично-активни съединения за анти-микробната фотодинамична терапия

Фотодинамично-активните съединения (хромофори, фотосенсибилизатори, багрила, фотоактиватори) притежават поредица от свойства, съчетаването на които ги прави ефективни за фотодинамична терапия. Основните характеристики на един добър фотосенсибилизатор включват: интензивно поглъщане на светлина във видимата или далечната червена спектрална област (висока моларна абсорбируемост); висок квантов добив на генерирания синглетен кислород; висок афинитет към патогенни клетки с оглед на оптималното им натрупване и задържане за протичане на фотоокислението с последващо бързо елиминиране от тъканите и поради фотоизбелване.

Първоначално за микроорганизми се прилагат основно трициклените багрила, като фенотиазини, по-известни, от които са акридин оранж, профлавин, метиленово синьо, флуоресцеин, еозин, толуидиново синьо. Въпреки ограничените им възможности като фотосенсибилизатори, клинични третирания на възпаления на устната кухина, като кандидози са провеждани с толуидиново синьо [8]. При хронична парадонтоза, когато съпътстваща терапия е фотодинамичната терапия, се наблюдават подобрения при прилагане на фенотиазин хлорид [9]. Клинично ФДТ в комбинация с еритрозин се прилага успешно и показва отлична възможност за лечение на оралните биофилми [10]. При *in vitro* изследвания се показва, че фотодинамичната дезинфекция намалява значително броя на бактериите в инфектираните коренови канали [11]. Самостоятелното използване на фотодинамичната терапия с тулоидиново синьо при лечението на периимплантите значително намалява броя на *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia* [12]. ФДТ с метиленово синьо се прилага също така и за лечение на lichen planus [13].

Порфирините спадат към групата на цикличните тетрапиролни багрила, като по-известните от тях са хематопорфирин и протопорфирин (схема 1). Химически те се определят като спрегнати структури, т.е. с множество двойни връзки, което обуславя абсорбционните им свойства, които се характеризират със интензивна ивица в ултравиолетовата област и по-слаби ивици в червения спектър, като най-дълговълновият и най-слабо интензивният пик е при 630 nm. Фотохимично порфирините се характеризират с висок квантов добив на формиране на възбудено триплетно състояние на молекулата ( $>0.6$ ). Разликата в енергиите на „триплетната“ молекула и основното състояние на кислорода ги прави добри като донори на енергия. Преносът на енергия към молекулния кислород при порфиринови сенсibiliзатори има за резултат формиране на синглетен кислород с висок квантов добив.

Прилаганият като лекарство средство Фотифрин (пречистена версия на хематопорфириновия дериват [14]) е одобрен за различни туморни локализации. Въпреки

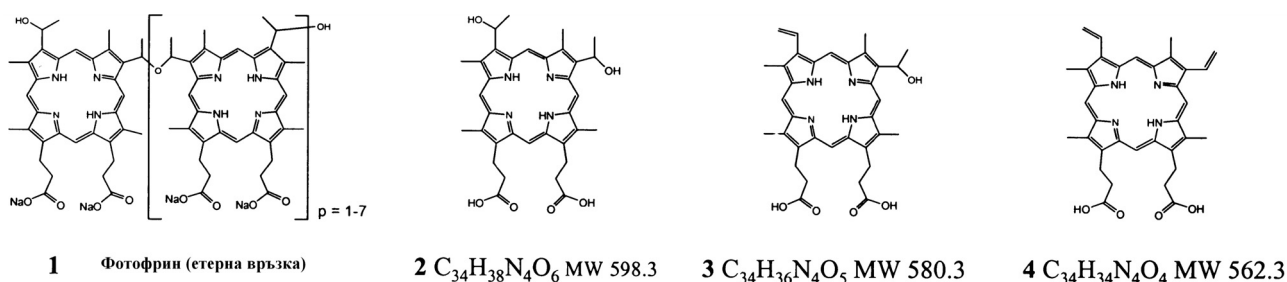


Схема 1. Молекулна структура на фотофрин 1 (с етерна връзка), мономер-прекурсор на хематопорфирин 2, деутеропорфирин 3 и протопорфирин 4 [14].

успешните клинични резултати порфирините имат недостатъците на химическа смес с променлив състав, слабо поглъщане в червената спектрална област ( $630 \text{ nm}$ ,  $10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), продължително време на задържане в биологични клетки (около месец) с ниска селективност на натрупването в болна/здрава тъкан. Условно порфирини във всичките си производни и получения при биосинтезата на 5-аминолевулинова киселина (ALA, Metvix) протопорфирин IX се числят към т. нар. първо поколение фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия.

Въпреки недостатъците си порфириновите деривати съществуват като различни търговски марки и се прилагат успешно в клиничната практика. Следващо поколение са „дълговълновите“ фотосенсибилизатори, които имат по-високо спрегнатата химична структура, определяща интензивния им абсорбционен спектър в червената и далечната червена спектрална област (схема 2, фиг. 3). Тази спектрална област се дефинира като „терапевтичен прозорец“ ( $630\text{--}750 \text{ nm}$ ), където нативните хромофори за биологични тъкани не поглъщат светлина. За провеждане на ФДТ е необходимо прилагане на светлина с дължина на вълната от терапевтичния светлинен прозорец, за да се избегнат нежелани странични ефекти от фотосенсибилизация на здрави тъкани.

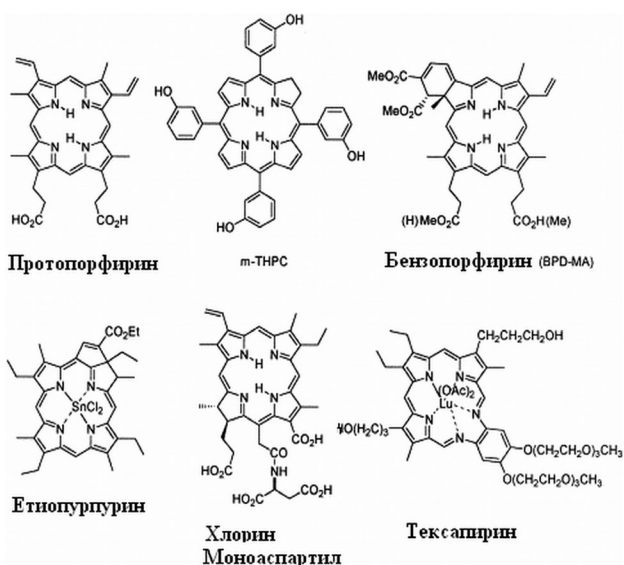
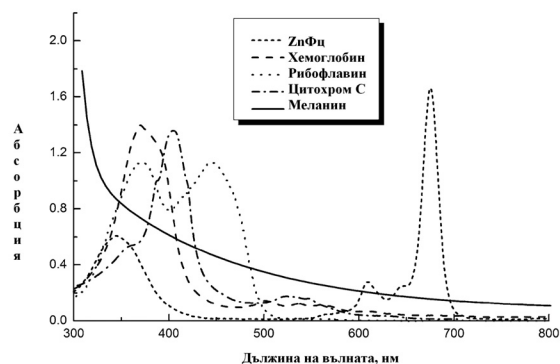


Схема 2. Фотосенсибилизатори, които са търговски продукти [15].

Второ поколение фотосенсибилизатори (схема 2 [10–16]) се характеризира с еднороден химически състав, с подобрени фотофизични параметри на абсорбцията и флуоресценцията и с оптимални квантови добиви на генерираните синглетен кислород и радикали [16]. Спрямо биологични клетки тези съединения имат по-добра селективност и кратък времеви интервал на елиминиране след терапията и относителна фотостабилност, т.е. търпят фотоизбелване. Така например, фталоцианинови комплекси се изучават интензивно от нас и други научни групи през последните години и за целите на антимикробната фотодинамична терапия [17–21].

Синтезираните и изследвани от нас фталоцианинови комплекси са нови и познати в литературата (схема 3). Всички те показаха характерната за този клас съединения интензивна ивица на поглъщане около  $673 \text{ nm}$  (абсорбционен коефициент  $>10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). Определена е добра селективност при експериментални туморни клетки (меланом В16) спрямо периферни здрави тъкани, което е предпоставка за разлика в контраста при следене на флуоресценцията и за оптимизиране на провежданата терапия [17]. Приложените неотдавна от нас изследвания с фталоцианинови комплекси върху Грам-положителен метицилин резистентен щам *S. aureus* показаха висока фотодинамична активност за комплексите на цинка (фиг. 4).

По-нататъшни детайлни изследвания върху *S. aureus* и Грам-отрицателните видове *P. aurogenosa*,



Фиг. 3. Абсорбционни спектри на Zn(II)-фталоцианин и някои природни хромофори: хемоглобин, рибофлавин, цитохром С и меланин в среда на фосфатен буфер [12].

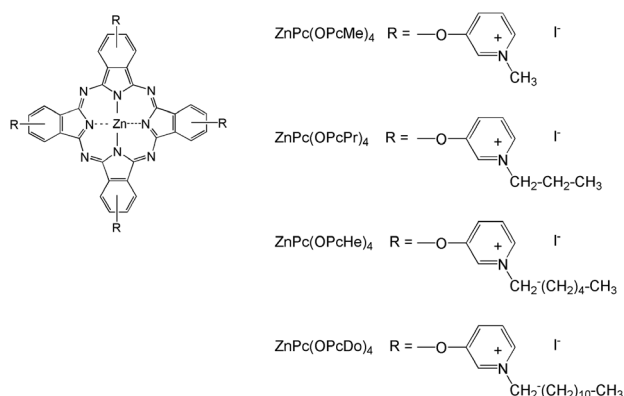


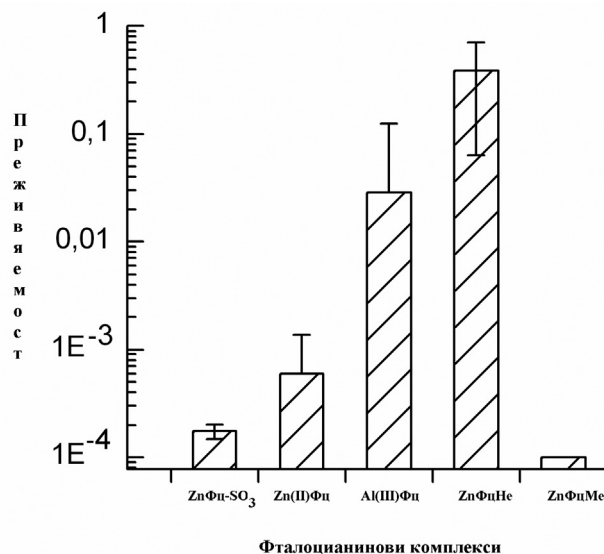
Схема 3. Молекулна структура на изучавани от нас цинкови фталоцианинови комплекси с нарастваща хидрофобност на пиридилокси заместителите в периферна позиция [18,20].

*A. hydrophylla* и гъби *C. albicans* очертаха връзката структура-активност в насока катионни амфибилни производни на фталоцианините като надеждни фотосенсибилизатори с висока активност за инактивацията на патогенни бактерии [18–21].

#### 4. Светлинни източници

Като правило, всеки светлинен източник на видима светлина с подходящ спектър и мощност може да бъде използван за възбуждаща светлина при фотосенсибилизация. Първоначалните изследвания по фотодинамична терапия са провеждани с конвенционални газови разрядни лампи. Например, много популярен източник е бил шрайбпроекторът оборудван със спектрални филтри. Специално конструирани са некохерентните светлинни източници като халогенни лампи (600–800 nm), ксеноновите лампи, които могат да се настроят в диапазон 400 и 1200 nm, както и тясноивични живачни лампи за ултравиолетовата област.

Лазерите излъчват кохерентна светлина и се разглеждат като по-висок клас в развитието на светлинните източници. От друга страна, първите лазери имат недостатъка на висока себестойност и необходимост от висококвалифицирани специалисти за работа с тях. Като резултат някои алтернативни източници се развиха и добиха популярност. За по-големи повърхности също е по-подходяща некохерентна светлина. Така наречените светоизлъчващи диоди LED (light emitting diode) са съвременни, неконвенционални източници, които имат надеждни свойства, лесни за използване, мобилни и с ниска цена. Като предимство е сравнително голямата им ефективност и време на живот до сто хиляди часа. Изходната мощност на LED може да бъде по-висока от тази при диодни лазери и позволяват работа на батерии, което ги прави независими и мобилни. Светлинните източници в синята и в червената спектрална област, като част от фотодинамичния процес, са достъпни и съществуват в стоматологичната практика.



Фиг. 4. Фотодинамично третиране на бактериален шам на *Staphylococcus aureus* MR; резултатите са представени като отношение на брой микроорганизми след терапия спрямо броят им в контролна група на тъмно и само с фотосенсибилизатор, за различни комплекси на фталоцианина [19].

#### 5. Фотодинамичната терапия като метод в денталната медицина: състояние и перспективи

По своята същност ФДТ е универсален метод, който може да бъде прилаган успешно както при тумори, така и при патогенни микроорганизми като бактерии, вируси и плесени. Имайки предвид проблема с антибиотичната резистентност за някои локални инфекциозни заболявания, този подход може да бъде единствена алтернатива. Показателен пример за това е парадонтозата като заболяване, причинено от различни по природа микроорганизми. Понастоящем основното лечение на инфекцията включва механичното отстраняване на бактериалната плака и прием на антибиотици. Конвенционалната терапия, макар и понякога успешна, е доста трудоемка като изпълнение, продължителна във времето и натоварваща за болния. Има чести случаи на възникване на резистентност на обработваните бактериални шамове, с повтарящи се реинфекции, като заболяването може да причини сериозни здравословни проблеми и дори бактеримия. Друг пример е редуцията на някои вирулентни фактори като липополи-захариди и протеази, намиращи се в слюнката, които могат да бъдат повлияни от фотосенсибилизацията.

Антимикробната фотодинамична терапия се явява единствена алтернатива на конвенционалните подходи в денталната медицина за справяне с бактериалната резистентност. Прилагането на метода включва фотодинамично активно вещество и подходяща светлина, като въздействието е локално, неинвазивно и развитието на странични ефекти и резистентност спрямо цитотоксичните форми на кислорода и радикалите са малко вероятни.

Фотодинамичната терапия е особено подходящ метод за денталната медицина, поради анатомични особености, осигуряващи относително лесен достъп за светлинно облъчване и за локално прилагане на фотоактивното вещество. В световен мащаб, ФДТ в денталната медицина се развива успешно и показва потенциал при третиране на бактериални и гъбични инфекции и рак на устната кухина [22].

Нагрупаните знания и опит в една мултидисциплинарна научна област са добра база за разширяване приложението на метода и за денталната медицина в България. ФДТ би имала бъдеще в денталната практика за въздействие върху микроорганизми, причинители на ендодонтски и пародонтални заболявания и за профилактика на зъбния кариес, т.е. очертава се един широк спектър от клинични приложения.

Проблемите при фотодинамичното третиране са свързани с някои ограничения при фотосенсибилизаторите и дозиметрията [23]. Понастоящем разработването на нови фотоактивни съединения и подобрието на съществуващите е акцентирано към химията им, отколкото към техни биологични и клинични характеристики. Усилията при химичния дизайн на фотоактивни съединения са насочени към оптимизиране на взаимовръзката структура-активност. Изследванията целят постигане на оптимални фотохимични свойства и относителна селективност спрямо патогенни клетки. Усилията за решаването на проблеми като ниска селективност, продължителна кожна фоточувствителност и неудобен времеви интервал между прилагането на съединението и на светлината продължават [24]. Засега изискванията към фотоактивния комплекс и източника, за акуратна дозиметрия, която се съвместява с приложението, са все още с не добре дефинирани параметри на третиране, което ограничава успеха на фотодинамичния метод.

## 6. Заключение

В частта си, касаеща денталната медицина, фотодинамичната терапия е все още в експериментален стадий на развитие. Методът се очертава повече като конкурентен, отколкото като допълващ. ФДТ се явява единствена алтернатива на конвенционалната антибактериална терапия, прилагана за профилактика на кариеса, за лечение на заболяванията на зъбната пулпа, периодонциума и пародонталните заболявания. Научните изследвания с компонентите на метода, фотосенсибилизатори и светлина са в насока оптимизиране на химичната структура на фотоактивните комплекси за подобряване на оптичните им параметри и за решаване на проблеми като ниска селективност и продължителна фоточувствителност. Остава актуално разработването на нов, по-специфичен към патогенни бактерии фотосенсибилизатор, както и

светлинни преносни системи, добре аранжирани, стандартизирани и контролирани, така че да се постигне оптимален фотодинамичен ефект.

## Благодарност

Авторите изказват благодарност към Фонд „Научни изследвания“ за финансиране на научните изследвания по проекти Б-1534/05 и ДО-02-177/08.

## Литература

1. T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* 46 (1987) 569.
2. M. Shopova, G. Grashev, K. Idakieva, *Chem. Ind.* 6 (1987) 257.
3. V. Kussovski, T. Radoucheva, H. Najdenski, N. Cherepova, *Cytobios* 84 (1995) 157.
4. V. Kussovski, A. Hristov, T. Radoucheva, *Microbios* 105 (2001) 119.
5. M. Wainwright, *J. Antimicrob. Chemother.* 72 (1998) 211.
6. G. Jori, S. Brown, *Photochem. Photobiol.* 3 (2004) 403.
7. Z. Luksiene, *Food Technol. Biotechnol.* 43 (2005) 411.
8. B. M. Soares, D. L. da Silva, G. R. Sousa, J. S. F. Amorim, M. A. de Resende, M. Pinotti, P. S. Cisalpino, *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* 94 (2009) 65.
9. A. Braun, C. Dehn, F. Krause, S. Jepsen, *J. Clin. Periodontol.* 35 (2008) 877.
10. S. Wood, D. Metcalf, D. Devine, C. Robinson, *J. Antimicrob. Chemother.* 57 (2006) 680.
11. J. A. Williams, G. J. Pearson, M. J. Colles, *J. Dent.* 34 (2006) 363.
12. O. Dortbudak, R. Haas, T. Bernhart, G. Mailth-Pokorn, *Clin. Oral Impl. Res.* 12 (2006) 104.
13. F. Aghahosseini, F. Arababi-Kalati, L. A. Fashtami, M. Faten, G. E. Djavid, *Med. Oral Pathol. Cir. Bucal* 11 (2006) E126.
14. M. M. Siegel, M. K. Tabei, R. Tsao, J. M. Pastel, K. R. Pandey, S. Berken, F. Hillenkamp, S. M. de Vries, *J. Mass Spectrometry* 34 (1999) 661.
15. R. Bonnett, G. Martinez, *Tetrahedron* 57 (2001) 9513.
16. L. B. Josefsen, R. W. Boyle, *Metal-Based Drugs, Hindawi Publ. Corporation* 2008, Vol. 2008, p. 24.
17. V. Mantareva, D. Petrova, L. Avramov, I. Angelov, E. Borisova, M. Peeva, D. Woehrle, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 9 (2005) 47.
18. V. Mantareva, V. Kussovski, I. Angelov, E. Borisova, L. Avramov, G. Schnurpfeil, D. Woehrle, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 4829.
19. V. Mantareva, I. Angelov, E. Borisova, L. Avramov, V. Kussovski, *Proceed. SPIE, Int. Soc. Opt. Eng.* 6604 (2007) 42.
20. V. Kussovski, V. Mantareva, I. Angelov, P. Orozova, L. Avramov, E. Borisova, D. Wöhrle, *FEMS Microbiol. Lett.* 294 (2009) 133.
21. I. Angelov, V. Mantareva, V. Kussovski, P. Orosova, D. Woehrle, G. Schnurpfeil, E. Borisova, L. Avramov, *Proc. SPIE, Lasers Biol. Med.* 7027 (2008) 17.
22. K. Konopka, T. Goslinski, *J. Dent. Research* 86 (2007) 694.
23. G. Jori, C. Fabris, M. Soncin, S. Ferro, O. Coppellotti, D. Dei, L. Fantelli, G. Chiti, G. Roncucci, *Lasers Surg. Med.* 38 (2006) 468.
24. L. M. Embleton, P. S. Nair, W. Heyood, C. D. Menon, D. B. Cookson, M. Wilson, *Antimicrob. Agents Chemother.* 49 (2005) 4690.

## Photodynamically active complexes for dental medicine: state of the art, progress and outlook

V. Mantareva<sup>1\*</sup>, I. Angelov<sup>1</sup>, V. Kussovski<sup>2</sup>,  
S. Dimitrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry,  
Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev St., Block 9,  
1113 Sofia, Bulgaria*

*Fax: +359-2-8700225, e-mail: mantareva@orgchm.bas.bg*

<sup>2</sup> *Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy  
of Sciences, Acad. G. Bonchev St., Block 26, 1113 Sofia,  
Bulgaria*

<sup>3</sup> *Faculty of Dental Medicine, Medical University of Sofia,  
1 G. Sofiyanski St., 1431 Sofia, Bulgaria*

Received 30 January 2009, revised 3 June 2009

Photodynamic therapy (PDT) is an official method of therapy and diagnosis of different tumor localization, including non-malignant disorders. Development of the method allows spreading

of its fields of use over other medical applications and one of them is dental medicine. PDT is based on a local treatment of a photoactive drug (photosensitizer) on the pathogenic cells (tumor, bacteria, virus, etc.) followed by irradiation of the target area with a proper wavelength from the visible spectrum. This brings about electron transitions in the molecule to a higher-energy singlet state and finally results in generation of cytotoxic oxygen species, such as singlet oxygen, superoxide ions, and hydroxyl radicals. In biological surrounding, these oxygen species attack the cellular membranes of the biomolecules, which experience oxidation processes that result in cell death.

The development of new sensitizers for PDT continues with second and third generation photosensitizers. The present review reports the main PDT sensitizers in respect to antimicrobial PDT and the mechanisms and light sources. Experimental and clinical results of photodynamic complexes with application to dental medicine are presented.

*Keywords:* Photodynamic sensitizers; Phthalocyanine complexes; Photodynamic therapy; Pathogenic microorganisms; Dental medicine.