

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

## Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer

I.V. Kastyro<sup>3,4</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, S.V. Korenev<sup>5</sup>, A.S. Fatyanova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Babaeva<sup>1</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>RUDN, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Contacts: Romanko Yuri Sergeevich – ad\_astrum2000@mail.ru

## Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи

И.В. Кастыро<sup>3,4</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2,3</sup>, С.В. Кореньев<sup>5</sup>, А.С. Фатьянова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Бабаева<sup>1</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

Контакты: Романко Юрий Сергеевич – ad\_astrum2000@mail.ru

## 头颈部癌症放化疗中口腔黏膜炎的光生物调节

I.V. Kastyro<sup>3,4</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, S.V. Korenev<sup>5</sup>, A.S. Fatyanova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Babaeva<sup>1</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>RUDN, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

通讯作者: Romanko Yuri Sergeevich – ad\_astrum2000@mail.ru

**Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.65-74**

The article presents the results of the most significant studies on the effectiveness of photobiomodulation (PBM) in the treatment of oral mucositis (OM) in patients receiving radiation or chemoradiotherapy for head and neck cancer (HNC). On this issue, we analyzed the Scopus, WoS, MedLine databases and found 55 sources. In the review, we reviewed various experimental and clinical aspects of performing PBM in the prevention and treatment of OM during radiotherapy (RT) or chemoradiation therapy (CRT) HNC, recommended PBM parameters, and directions for future research. The descriptive overview and presentation of the PBM parameters is based on current data and expert opinion.

In experimental studies, it was found that PBM improves and accelerates tissue repair, which is associated with an improvement in intracellular calcium metabolism and an acceleration of ATP synthesis in mitochondria. The effect of laser light with different wavelengths on oxidative stress in vivo in oncological patients suffering from OM and in vitro in two types of cells that are present in large numbers in the inflamed oral mucosa: neutrophil polymorphonuclear granulocytes and keratinocytes was evaluated. It has been established that PBM has a different effect on the redox state of polymorphonuclear granulocytes and keratinocytes depending on the wavelength used, which prompts the verification of the protocol with several wavelengths. Differences in gene expression in oral mucosal keratinocytes in patients treated with PBM were investigated and an attempt was made to link molecular mechanisms to clinical data. It was found that genes that are induced during human epidermal keratinocyte differentiation were upregulated, while genes associated with cytotoxicity and immune response were downregulated in the laser radiation group. Data are presented indicating that the HLA and IRF genes are the main genes regulated by the PBM in the prevention of OM in patients with HNC after CRT. At the same time, the regulation of the immune system with the help of PBM is the main action in the prevention of OM. It has been established that salivary alpha-1 antitrypsin (A1AT) and

macrophage migration inhibitory factor (MIF) can be potential predictive biomarkers of severe cancer-induced OM. Recent advances in clinical PBM have increased patient adherence to cancer treatment, improved quality of life and treatment outcomes. PBM may have potential use in the treatment of a wide range of side effects of RT and CRT in patients treated for HNC. The use of PBM in combination with other medical technologies is also promising. Several clinical studies have evaluated PBM in combination with photodynamic therapy (PDT) for the treatment of OM. It was demonstrated that the complex variant of PBM+PDT led to a significantly shorter healing time compared to the use of PBM alone. An analysis of randomized clinical trials of OM PBM in patients treated with HNC, followed by a study of the cost-effectiveness of therapy, showed that the latter was clinically effective and cost-effective. At the same time, the introduction of PBM into the maintenance therapy of patients who underwent RT HNC benefits both the patient and the medical system, reducing the incidence and costs associated with OM.

**Conclusion.** Suggested exposure parameters and dosimetric parameters for PBM that are potentially effective in OM provide guidance for future research. At the same time, it is necessary that such studies include elucidation of the effect of PBM on the outcomes of treatment with HNC. Thanks to a better understanding of the mechanisms of action and the improvement of dosimetry, PBM has risen to a qualitatively new level of development. Recent advances in PBM demonstrate that in the future this medical technology will contribute to the successful treatment of an increasingly wide range of complications that develop in the treatment of HNC.

**Key words:** photobiomodulation, PBM, low-level laser therapy, LLLT, low-level light therapy, oral mucositis, orofacial complications, head and neck cancer, chemotherapy, radiation therapy, prevention, supportive care, toxicity, quality of life, cost-effectiveness, ATP, alpha-1- antitrypsin, factors inhibiting macrophage migration, salivary proteins.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):65–74

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

В статье представлены результаты наиболее значимых исследований, посвященных изучению эффективности фотобиомодуляции (ФБМ) при лечении орального мукозита (ОМ) у пациентов, получающих лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию (ХЛТ) по поводу рака головы и шеи (РГШ). По данной проблеме провели анализ баз данных Scopus, WoS, MedLine и нашли 55 источников. В обзоре рассмотрены различные экспериментальные и клинические аспекты проведения ФБМ при профилактике и лечении ОМ во время ЛТ или ХЛТ РГШ, рекомендуемые параметры ФБМ и направления.

В экспериментальных исследованиях установлено, что ФБМ улучшает и ускоряет репарацию тканей, что связано с улучшением внутриклеточного метаболизма кальция и ускорением синтеза АТФ в митохондриях. Проведена оценка влияния лазерного света с разными длинами волн на окислительный стресс *in vivo* у онкологических пациентов, страдающих ОМ, и *in vitro* у двух типов клеток, которые в большом количестве присутствуют в воспаленной слизистой оболочке полости рта: нейтрофильных полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов. Установлено, что ФБМ по-разному влияет на окислительно-восстановительное состояние полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов в зависимости от используемой длины волны, что побуждает к проверке протокола с несколькими длинами волн. Исследовали различия в экспрессии генов в кератиноцитах слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших ФБМ, и попытались связать молекулярные механизмы с клиническими данными. Было обнаружено, что гены, которые индуцируются во время дифференцировки эпидермальных кератиноцитов человека, были активированы, в то время как гены, связанные с цитотоксичностью и иммунным ответом, были подавлены в группе с использованием лазерного излучения. Представлены данные, свидетельствующие о том, что гены HLA и IRF являются основными генами, регулируемые ФБМ в профилактике ОМ у пациентов с РГШ после ХЛТ. При этом регуляция иммунной системы с помощью ФБМ является основным действием в профилактике ОМ. Установлено, что  $\alpha$ -1-антитрипсин слюны (A1AT) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), могут быть потенциальными прогностическими биомаркерами тяжелого ОМ, вызванного онкологическим лечением. Современные успехи клинической ФБМ повысили приверженность пациентов лечению рака, улучшили качество жизни и результаты лечения. ФБМ может иметь потенциальное применение при лечении широкого спектра побочных эффектов ЛТ и ХЛТ у пациентов, получающих лечение по поводу РГШ. Перспективно применение ФБМ и в сочетании с другими медицинскими технологиями. В

нескольких клинических исследованиях оценивали ФБМ в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) для лечения ОМ. Продемонстрировали, что комплексный вариант ФБМ+ФДТ приводил к значительно более короткому времени заживления по сравнению с применением только ФБМ. Анализ рандомизированных клинических исследований ФБМ ОМ у пациентов, проходящих лечение РГШ, с последующим изучением экономической эффективности терапии, показал, что последняя была клинически эффективной и рентабельной. При этом внедрение ФБМ в поддерживающую терапию пациентов, перенесших ЛТ РГШ, приносит пользу и пациенту, и медицинской системе, снизив заболеваемость и затраты, связанные с ОМ.

**Заключение.** Предлагаемые параметры облучения и дозиметрические параметры ФБМ, которые потенциально эффективны при ОМ, служат руководством для будущих исследований. При этом необходимо, чтобы такие исследования включали выяснение влияния ФБМ на исходы лечения РГШ. Благодаря лучшему пониманию механизмов действия и совершенствованию дозиметрии ФБМ поднялась на качественно новый уровень развития. Последние достижения ФБМ демонстрируют, что в дальнейшем эта медицинская технология будет способствовать успешному лечению все более широкого спектра осложнений, развивающихся при лечении РГШ.

**Ключевые слова:** фотобиомодуляция, низкоуровневая лазерная терапия, низкоинтенсивное лазерное излучение, низкоуровневая светотерапия, оральная мукозит, орофациальные осложнения, рак головы и шеи, химиотерапия, лучевая терапия, профилактика, поддерживающая терапия, токсичность, качество жизни, рентабельность, АТФ, альфа-1-антитрипсин, факторы, тормозящие миграцию макрофагов, слюнные белки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кастыро И.В., Решетов И.В., Корнев С.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):65–74

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

本文介绍了光生物调节 (PBM) 治疗头颈部癌症 (HNC) 放疗或放化疗患者口腔黏膜炎 (OM) 的最重要研究结果。关于这个问题, 我们分析了Scopus、WoS和MedLine数据库, 发现了55个来源。在这篇综述中, 我们回顾了放射治疗 (RT) 或放化疗 (CRT) HNC期间进行PBM预防和治疗OM的各种实验和临床方面, 推荐的PBM参数, 以及未来的研究方向。PBM参数的描述性概述和表示基于当前数据和专家意见。

在实验研究中, 发现PBM改善并加速组织修复, 这与细胞内钙代谢的改善和线粒体ATP合成的加速有关。评估了不同波长的激光对患有OM的肿瘤学患者体内氧化应激的影响, 以及对炎症口腔黏膜中大量存在的两种细胞 (中性粒细胞、多形核细胞、粒细胞和角质形成细胞) 体外氧化应激的影响。已经证实, PBM对多形核粒细胞和角质形成细胞的氧化还原状态有不同的影响, 这取决于所使用的波长, 这促使使用几种波长验证方案。研究了PBM治疗患者口腔黏膜角质形成细胞基因表达的差异, 并试图将分子机制与临床数据联系起来。研究发现, 在激光辐射组中, 在人类表皮角质形成细胞分化过程中诱导的基因上调, 而与细胞毒性和免疫反应相关的基因下调。数据表明, HLA和IRF基因是PBM在预防CRT后HNC患者OM中调节的主要基因。同时, 在PBM的帮助下调节免疫系统是预防OM的主要作用。已经确定唾液 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶 (A1AT) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 可以作为严重癌症诱导OM的潜在预测生物标志物。临床PBM的最新进展提高了患者对癌症治疗的依从性, 改善了生活质量和治疗效果。PBM可能在治疗HNC患者的RT和CRT的广泛副作用方面具有潜在用途。PBM与其他医疗技术的结合使用也很有前景。几项临床研究评估了PBM与光动力疗法 (PDT) 联合治疗OM的效果。研究表明, 与单独使用PBM相比, PBM+PDT的复杂变体可显著缩短愈合时间。对OM PBM在HNC患者中的随机临床试验的分析, 以及对治疗成本效益的研究表明, 后者在临床上有效且成本效益高。同时, 将PBM引入接受RT HNC的患者的维持治疗中, 对患者和医疗系统都有好处, 降低了OM的发病率和相关成本。

**结论:** 建议的PBM暴露参数和剂量测定参数在OM中可能有效, 为未来的研究提供了指导。同时, 此类研究有必要阐明多溴联苯胺对HNC治疗结果的影响。由于对作用机制的更好理解和剂量测定的改进, PBM已经上升到了一个新的发展水平。PBM的最新进展表明, 在未来, 这项医疗技术将有助于成功治疗HNC治疗中出现的越来越广泛的并发症。

**关键词:** 光生物调节、PBM、低水平激光治疗、LLLT、低水平光治疗、口腔黏膜炎、口腔面部并发症、头颈部癌症、化疗、放射治疗、预防、支持性护理、毒性、生活质量、成本效益、ATP、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶、抑制巨噬细胞迁移的因素、唾液蛋白

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金。

引用: **Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):65–74**

作者负责所提供数据的独创性, 以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

## Введение

Стандартным терапевтическим подходом к местнораспространенному раку головы и шеи (РГШ) является оптимальное использование лучевой терапии (ЛТ) с сопутствующей химиотерапией или без нее [1]. Современные методы планирования ЛТ и использование поддерживающей терапии полости рта снизили частоту возникновения острой радиационно-индуцированной токсичности [2].

Тем не менее почти все пациенты с РГШ страдают орофациальными, орофарингеальными и шейными осложнениями в результате проведения ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ). Тяжесть осложнений варьируется в зависимости от типа и локализации опухоли, режима и интенсивности применяемого лечения, а также индивидуальных характеристик пациента. У большинства больных осложнения связаны со значительными заболеваемостью и смертностью, что приводит к увеличению использования ресурсов здравоохранения и может поставить под угрозу соблюдение пациентом протоколов лечения рака, что приведет к неоптимальным результатам. У большинства пациентов развиваются множественные осложнения, которые приводят к значительному бремени болезни и отрицательно сказываются на качестве жизни больных [3].

Наиболее частыми осложнениями лечения рака ротовой полости и шеи являются оральная мукозит, дисфагия, дисгевзия, гипосаливация или ксеростомия, остеонекроз, лучевой дерматит, лимфедема головы и шеи и тризм [4].

## Оральный мукозит при химиолучевом лечении РГШ

Оральный мукозит (ОМ) является наиболее частым и изнурительным острым воспалительным осложнением, связанным с лечением РГШ, и может привести к незапланированным перерывам в лечении из-за сильной боли и дисфагии [5]. Наличие тяжелого ОМ особенно негативно влияет на качество жизни пациентов, проходящих лечение РГШ [6].

Современное понимание патогенеза химиолучевого ОМ в значительной степени основано на полученных в опытах на моделях животных результатах, которые документируют многофакторную природу этого воспалительного состояния и подразумевают каскад взаимосвязанных событий во многих тканевых компартментах, что отражено в пятифазной модели ОМ, основанной на определенной последовательности событий после цитотоксического лечения, а именно, инициации, развития реакции и генерации сигнальных посредников, усиления и передачи сигнала, изъязвления и воспаления, и, наконец заживления. Воспаление, вызванное образованием избыточных активных форм кислорода (АФК), и активация ядерного фактора-кВ (NF-κB), являются ключевыми факторами в его патобиологии. Последующие исследования в патогенезе муко-

зита выявили микроваскулярное повреждение, образование провоспалительных цитокинов, взаимодействия хозяина и микробиома и изменения внеклеточного матрикса. Кроме того, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибиторы рецептора тирозинкиназы (TKI), вводимые в виде отдельных препаратов или в сочетании с ХЛТ, могут усиливать ОМ или вызывать появления дополнительных симптомов [3].

ОМ представляет собой ятрогенное состояние эритематозных воспалительных изменений, которое имеет тенденцию возникать на щечных и губных поверхностях, вентральной поверхности языка, дне рта и мягком небе у пациентов, получающих ЛТ и ХЛТ [7]. ОМ поражает практически всех пациентов, которым проводится ХЛТ по поводу РГШ [3]. Развитие ОМ приводит к сильной боли и отеку, с которыми может быть трудно справиться у уже ослабленных пациентов [8]. Возможности же эффективного лечения ОМ ограничены.

Потребность в эффективном вмешательстве и контроле мукозита еще больше возрастает, когда мы начинаем осознавать широту вторичных осложнений, связанных с разрушением слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта. Хотя уже давно признано, что острый мукозит на сегодняшний день является самым большим предиктором хронической дисфункции кишечника, связанной с лучевой терапией органов малого таза, все больше данных свидетельствуют о том, что мукозит также является предиктором инфекции, реакции «трансплантат против хозяина», недоедания/кахексии, боли, усталости, когнитивных нарушений и даже кардиотоксичности. Новым достижением в этой области знаний будет облегчение острой и хронической токсичности, и смягчение хронической заболеваемости за счет персонализированной профилактики острых повреждений. Лечение острой фазы тяжелого мукозита требует интенсивной стационарной поддерживающей терапии, такой как внутривенное введение жидкостей и электролитов, парентеральное питание и опиоидные анальгетики, что значительно влияет на качество жизни в течение многих недель или месяцев. Эта область требует неотложного внимания не только для уменьшения страданий пациентов, но и для смягчения огромных экономических затрат в этом секторе. Вот почему исследования в данной области будут продолжать оставаться движущей силой для достижения успеха в защите будущих пациентов от мукозита [9].

## Использование фотобиомодуляции при ОМ

Несмотря на то что были проведены многочисленные исследования, анализирующие профилактику и лечение радиационно-индуцированного мукозита полости рта, до недавнего времени было мало надежных данных, которыми можно было бы руководствоваться в повседневной клинической практике [10].

При этом поддерживающая терапия, направленная на устранение этих осложнений, должна продолжаться с момента

постановки первоначального диагноза РГШ, до и во время лечения, и последующей реабилитации. Однако многие вмешательства имеют ограничения и носят преимущественно паллиативный характер. Среди доступных мер поддерживающей терапии ОМ значительную перспективу показало использование фотобиомодуляции (ФБМ), такой как лазерная и другая световая терапия [11].

ФБМ определяется как форма светотерапии. Видимый, инфракрасный и ближний инфракрасный свет поглощается эндогенными хромофорами, запуская биологические реакции, которые не являются термическими или цитотоксическими, посредством фотохимических или фотофизических явлений, что приводит к физиологическим изменениям [12]. ФБМ улучшает и ускоряет репарацию тканей, что связано с улучшением внутриклеточного метаболизма кальция и ускорения синтеза АТФ в митохондриях [13]. ФБМ оказывает положительное влияние на лечение красного плоского лишая полости рта, рецидивирующего афтозного стоматита, гипосаливации, вульгарной пузырчатки, рецидивирующего простого герпеса, синдрома жжения во рту, остеонекроза челюсти, связанного с бисфосфонатами, невралгии тройничного нерва, паралича лицевого нерва, географического языка и хронического синусита. ФБМ может быть эффективной (в качестве альтернативного лечения или в сочетании с другими видами терапии) для облегчения симптомов или полного лечения заболеваний полости рта [14].

С каждым годом расширяются знания о современной клинической доказательной практике и эффективности ФБМ при лечении ОМ у онкологических пациентов с РГШ [15]. Многие исследования показали, что ФБМ во время ХЛТ или ЛТ эффективна для профилактики и лечения ОМ [16]. Мета-анализ R.J. Bensaoudin в 2012 г. сообщает об 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов, получавших лечение РГШ, где относительный риск развития ОМ может быть значительно снижен благодаря использованию ФБМ, но используемая доза должна составлять от 1 до 6 Дж/см<sup>2</sup>. Еще одно важное преимущество ФБМ заключается в отсутствии сообщений о значительной токсичности *in vivo* [17]. Показана безопасность ФБМ при лечении опухолей и ее потенциал в качестве радиосенсибилизатора в сочетании с ЛТ [18].

В 2004 г. Исследовательская группа по изучению мукозита Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке и Международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) опубликовала первое клиническое руководство по лечению ОМ, основанное на фактических данных, полученных на тот момент. А в 2007 г. в журнале «Support» были опубликованы рекомендации по терапии мукозита [19]. Впоследствии другие организации также опубликовали рекомендации по терапии ОМ. Руководства, опубликованные Европейским обществом медицинской онкологии, являются прямым заимствованием руководства MASCC/ISOO, которое представляет собой ведущие клинические рекомендации, в которых предлагается ФБМ для профилактики ОМ у пациентов, получавших ЛТ по поводу РГШ. Доказательства были получены в результате высококачественных исследований с использованием конкретных параметров ФБМ. При этом авторы отметили необходимость проведения дальнейших исследований по определению оптимальных параметров ФБМ для каждого метода лечения рака [20]. В 2019 г. после расширенных многоцентровых клинических испытаний и многочисленных систематических обзоров, совместная рабочая группа MASCC/ISOO согласовала новые обновленные рекомендации [11]. Группа по изучению мукозита MASCC/ISOO перио-

дически обновляет рекомендации на основе самых последних данных, подтверждающих несколько вариантов лечения ОМ, вызванного ХТ и ХЛТ при терапии опухолей головы и шеи [21].

Вместе с тем плохое понимание механизмов, посредством которых свет взаимодействует с биологическими тканями, а также неоднородность источников света и протоколов, используемых различными исследователями, значительно ограничивает применение ФБМ. АФК массово генерируются на ранних стадиях ОМ и играют важную роль в патогенезе воспаления в целом. K. Rupel и соавт. сообщают о результатах клинического и экспериментального исследования, направленного на оценку влияния лазерного света с разными длинами волн на окислительный стресс *in vivo* у онкологических пациентов, страдающих ОМ, и *in vitro* у двух типов клеток (нейтрофильных полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов), которые в большом количестве присутствуют в воспаленной слизистой оболочке полости рта. В дополнение к стандартным методам обнаружения АФК авторы использовали генетически кодируемый сенсор roGFP2-Orp1, позволяющий проводить специфическую, количественную и динамическую визуализацию окислительно-восстановительных событий в живых клетках в ответ на окислительный стресс и ФБМ. В процессе исследования обнаружили, что разные длины волн по-разному модулируют продукцию АФК. В частности, лазерный свет с длиной волны 660 нм увеличивает выработку АФК при применении до или после окислительного стимула. Напротив, лазерный свет с длиной волны 970 нм проявляет умеренную антиоксидантную активность как в слюне пациентов с ОМ, так и в обоих типах клеток. Наиболее заметное снижение уровней АФК было обнаружено в клетках, подвергшихся воздействию либо лазерного света с длиной волны 800 нм, либо комбинации трех длин волн. Исследование продемонстрировало, что ФБМ по-разному влияет на окислительно-восстановительное состояние как полиморфноядерных гранулоцитов, так и кератиноцитов в зависимости от используемой длины волны, и в клинических условиях побуждает к проверке протокола с несколькими длинами волн [22].

H.S. Antunes и соавт. в своем исследовании оценили различия в экспрессии генов в кератиноцитах слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших ФБМ-терапию, и попытались связать молекулярные механизмы с клиническими данными. С июня 2009 по декабрь 2010 г. 27 пациентов были включены в рандомизированное двойное слепое пилотное исследование. Результаты исследования показали, что гены, которые, как известно, индуцируются во время дифференцировки эпидермальных кератиноцитов человека, были активированы, в то время как гены, связанные с цитотоксичностью и иммунным ответом, были подавлены в группе с использованием лазерного излучения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что более низкая частота развития ОМ, связанная с ФБМ, может быть коррелирована с активацией генов, участвующих в дифференцировке кератиноцитов [23].

B. Arjmand и соавт. представили данные, свидетельствующие о том, что гены HLA и IRF являются основными генами, регулируемые ФБМ в профилактике ОМ у пациентов с РГШ после ХЛТ. С другой стороны, регуляция иммунной системы с помощью ФБМ является основным действием в профилактике ОМ [24].

N.R. Palmier и соавт. установили, что a-1-антитрипсин слюны (A1AT) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) могут быть потенциальными прогностическими биомаркерами тяжелого ОМ, вызванного онкологическим лечением. Корреляция экспрессии MIF при тяжелом ОМ, по-видимому, сов-

местима с его физиологической провоспалительной ролью. Эти результаты открывают большие возможности для использования показателей MIF и A1AT в слюне в качестве прогностических маркеров для эффективных терапевтических вмешательств, таких как ФБМ [25].

Целью экспериментального проспективного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования F. Marín-Conde и соавт. явилась оценка эффективности лазерной ФБМ в качестве профилактической и терапевтической процедуры для лечения мукозита полости рта и ротоглотки, вызванного ХЛТ, у пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак полости рта. В окончательную выборку вошли 26 пациентов: 11 (42,3%) – в исследуемой группе и 15 (57,7%) – в контрольной группе. Средний возраст пациентов составил  $60,89 \pm 9,99$  года. Статистически значимые различия между группами наблюдались с 5-й недели онкологического лечения: 72,7% пациентов, получавших ФБМ, показали нормальную слизистую оболочку (мукозит 0 степени), в то время как в контрольной группе 20,0% пациентов показали мукозит 0 степени и 40,0% – мукозит 2-й степени ( $p < 0,01$ ). Было убедительно показано, что лазерная ФБМ снижает частоту и тяжесть мукозита у пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ [26].

Рандомизированное клиническое исследование J.V.L. Dantas и соавт. было направлено на оценку влияния лазерной ФБМ на профилактику ОМ, гипофункции слюны и отраженной боли у пациентов с РГШ. В проведенной работе пациенты были разделены на 2 группы: основную группу ( $n=30$ ) – с проведением ФБМ и контрольную группу ( $n=24$ ). Лазерное излучение в основной группе проводили при следующих параметрах: длина волны – 660 нм, плотность мощности –  $86,7$  мВт/см<sup>2</sup> и плотность дозы –  $2$  Дж/см<sup>2</sup>. В контрольной группе проводилась имитация ФБМ без проведения лазерного излучения. В обеих группах было отмечено значительное увеличение степени ОМ ( $p < 0,01$ ). Что касается ОМ, слюноотделения и боли в полости рта, то между группами не было значительных различий. Но хотя развитие ОМ существенно не отличалось в зависимости от использования лазерной ФБМ, тяжесть ОМ была ниже у пациентов, которые прошли лазерную терапию, по сравнению с пациентами из контрольной группы [27].

A.F.L. Martins и соавт. изучили про- и противовоспалительные цитокины и уровни нитритов в слюне у пациентов с РГШ, получающих ФБМ в сочетании с Программой профилактического ухода за полостью рта (РОСР), с целью разработки профилактики и контроля ОМ во время ФБМ, связанной или не связанной с протоколом химиотерапии. В представленном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 48 пациентов были случайным образом разделены на 2 группы: основную группу ( $n=25$ ) с использованием ФБМ и контрольную группу ( $n=23$ ). В основной группе пациентам проводили ФБМ в сочетании с РОСР. В контрольной группе пациенты были представлены только в РОСР. Образцы слюны собирали на 1-м (исходном уровне), 7, 14, 21 и 30-м сеансах ФБМ, а также определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-1 $\beta$ , и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Уровни нитритов измеряли колориметрическим методом. ОМ оценивали по шкалам ВОЗ и Национального института рака. У пациентов в группе с использованием ФБМ отмечали менее тяжелую форму ОМ. Было отмечено, что ФБМ имеет тенденцию стабилизировать уровни концентрации нитрита. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  была связана с более выраженным ОМ. Исследование показало, что ФБМ способствовала увеличению концентрации ИЛ-12p70, ФНО- $\alpha$  и

ИЛ-10. Авторы убедительно продемонстрировали эффективность ФБМ в профилактике и контроле тяжелой формы ОМ [28].

В настоящее время продолжаются многочисленные исследования по разработке оптимальных протоколов ФБМ [29, 30]. Продемонстрирована результативность ФБМ при лечении ОМ у пациентов с запущенным плоскоклеточным раком полости рта [31]. Показано, что ФБМ эффективна не только в профилактике, но и в лечении тяжелого ОМ [32–35]. При этом выявлена умеренная приверженность больных РГШ протоколу ФБМ, а развитие более тяжелых степеней ОМ было связано с отсутствием посещения плановых сеансов ФБМ [36]. В рамках обновления Руководства по клинической практике 2015 г. по профилактике ОМ предложено применять ФБМ (620–750 нм) также и у детей с РГШ, которым проводится ЛТ [37]. ФБМ продемонстрировала среднее сокращение времени полного разрешения ОМ на 4,21 дня у пациентов в основной группе, по сравнению с контрольной, в которой не проводили лазерное облучение [38]. ФБМ эффективна для контроля боли, вызванной ОМ и радиодерматитом, и может снизить потребность больных в анальгетиках [39]. ФБМ при ОМ также снижала потерю массы тела и предотвращала снижение индекса массы тела у пациентов, перенесших ХЛТ по поводу РГШ [40]. При этом проведение ФБМ при лечении побочных эффектов противоопухолевой терапии способствовало улучшению качества жизни больных РГШ [41].

Экспериментальное исследование, направленное на оценку влияния ФБМ на модель ксенотрансплантата, полученного от пациента с плоскоклеточным раком полости рта, показало, что ФБМ не влияла на поведение этой модели и продемонстрировало безопасность при использовании ФБМ у онкологических больных [42]. Кроме того, одно клиническое исследование, в котором в течение 8 лет наблюдали за больными РГШ, получавшими ФБМ-терапию, показало значительное преимущество в выживаемости этих пациентов по сравнению с контрольной группой [43].

Очень ценными представляются рекомендации международной междисциплинарной группы клиницистов и исследователей, обладающих опытом в области поддерживающей терапии при раке и/или клиническом применении и дозиметрии ФБМ. Миссия этой группы состояла в том, чтобы определить потенциальные показания для ФБМ при лечении побочных эффектов противоопухолевой терапии, разработать протоколы исследования ФБМ, определить подтвержденные показатели результатов и проверить эффективность и безопасность предлагаемых протоколов для лечения осложнений, связанных с терапией рака. По итогам работы данной группой исследователей была предложена следующая схема лечения ОМ: длина волны излучения 633–685 или 780–830 нм, выходная мощность излучения от 10 до 150 мВт, плотность энергии –  $2$ – $3$  Дж/см<sup>2</sup> и не более  $6$  Дж/см<sup>2</sup> на обрабатываемой поверхности ткани. Проводится от  $2$ – $3$  раз в неделю до ежедневного, использование последовательных внутриротовых аппликаций на отдельных участках слизистой оболочки, а не сканирование всей поверхности слизистой оболочки. Верхний предел безопасности был установлен в качестве меры предосторожности, поскольку в настоящее время нет клинических данных, определяющих безопасный верхний предел. Тип излучения непрерывный или импульсный ( $< 100$  Гц), т.к. низкочастотный импульсный свет может быть лучше, чем непрерывный волновой свет для заживления ран или предотвращения травм. Экстраорально проводимая ФБМ может быть эффективна для лечения ОМ слизистой оболочки щеки, преддверия и внутренней эпителиальной поверхности губ,

что может применяться в сочетании с внутривитреальным устройством [3].

Однако существуют разногласия относительно побочных эффектов ФБМ на злокачественную опухоль и раковые стволовые клетки. А.М.С. Ibagga и соавт. успешно разрешили эти разногласия и продемонстрировали скептикам, что ежедневная ФБМ с использованием лазерного излучения плотностью дозы 3 и 6 Дж/см<sup>2</sup> показала ингибирующий эффект на клеточную жизнеспособность и не способствовала самообновлению опухолевых и раковых стволовых клеток [44]. ФБМ не приводит к пролиферации опухолевых клеток и не мешает противоопухолевому эффекту ЛТ и ХЛТ, если опухоль находится в поле действия ФБМ [45]. Было показано, что ФБМ не усугубляет течения РГШ [46].

Schalch T.D. и соавт. прямо указывают, что ФБМ снижает жизнеспособность клеток плоскоклеточного рака полости рта. Основываясь на результатах своего исследования, авторы утверждают, что при параметрах, рекомендованных при лечении ОМ, облучение с длиной волны 780 нм (70 мВт, 4 Дж/см<sup>2</sup>) оказалось наиболее безопасным и приводило к снижению жизнеспособности клеток, индукции апоптоза и снижению миграционной способности опухолевых клеток [47].

Более того, в исследовании Т.В. Brandão и соавт. профилактическое использование ФБМ не влияло на результаты лечения первичного рака, появление рецидивов или новых первичных опухолей, и выживаемость у пациентов с запущенным местнораспространенным плоскоклеточным раком полости рта [48].

Перспективно применение ФБМ и в сочетании с другими медицинскими технологиями. В нескольких клинических исследованиях оценивали ФБМ в сочетании с ФДТ для лечения ОМ. Тридцать один пациент был разделен на 2 группы. I группа (n=17) получила только ФБМ, состоящую из облучения низкоинтенсивным лазером (длина волны 660 нм, непрерывный режим, плотность энергии 142 Дж/см<sup>2</sup>) один раз в неделю в течение 4 недель. II группа (n=14) получила комбинацию ФБМ и ФДТ с использованием куркумина в качестве фотосенсибилизатора. Пациентам было рекомендовано полоскать рот 20 мл раствора куркумина в течение 5 минут. Ротовую полость облучали синим светодиодом (мощность 1200 мВт, длина волны 468 нм) в течение 5 минут. Самостоятельная ФБМ и ФБМ в сочетании с ФДТ привели к значительному снижению степени ОМ (p<0,01). При этом комплексный вариант ФБМ+ФДТ приводил к значительно более короткому времени заживления по сравнению с применением только ФБМ (p=0,0321) [49].

Проведенный систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований ФБМ ОМ у пациентов, проходящих лечение РГШ, с последующим анализом экономической эффективности терапии, показал, что последняя была клинически эффективной и рентабельной [50].

Бразильские ученые провели исследование, направленное на оценку эффективности ФБМ в сочетании с Программой профилактического ухода за полостью рта (РОСР), по сравнению с проведением только РОСР при лечении ОМ полости рта, вызванного ЛТ. Результаты данной работы свидетельствуют о положительном влиянии РОСР на пациентов с РГШ, прошедших ЛТ. ФБМ, связанная со строгой РОСР, продемонстрировала удовлетворительный контроль побочных эффектов со стороны полости рта, снижение воздействия на качество жизни и прерывание режима ЛТ из-за тяжелого ОМ [51].

Была проведена оценка экономической эффективности ФБМ, с точки зрения поставщика медицинских услуг, которая прово-

дилась в рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Участники были случайным образом распределены в 2 группы: основную группу (n=25) с использованием ФБМ и контрольную группу (n=23). Участники основной группы получили ФБМ вместе с РОСР. В контрольной группе пациенты проходили только РОСР. Результаты исследования показали, что проведение ФБМ в сочетании с РОСР более экономически эффективно, чем проведение только РОСР, особенно в предотвращении развития тяжелой ОМ. ФБМ показала себя как весьма многообещающая терапия, особенно во избежание вынужденных перерывов в онкологическом лечении [52].

Таким образом, внедрение ФБМ в поддерживающую терапию пациентов, перенесших ЛТ РГШ, приносит пользу и пациенту, и медицинской системе, снизив заболеваемость и затраты, связанные с ОМ [53].

ОМ является частым и инвалидизирующим побочным эффектом ЛТ. Следует приложить все усилия для снижения частоты и тяжести ОМ, чтобы улучшить качество жизни пациентов и оптимизировать поддерживающую терапию. ФБМ рутинно не используется, несмотря на доказанную эффективность и четкие рекомендации. Эта технология показала очень хорошую безопасность и переносимость, а также многообещающие результаты эффективности, которые потребуют подтверждения в крупных проспективных исследованиях, чтобы обеспечить более широкое использование в повседневной практике [54]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике ОМ, вызванного ЛТ и ХЛТ, имеется большая необходимость проведения широких рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы [55, 56].

## Заключение

В заключение следует отметить, что недавние достижения в области применения ФБМ вместе с лучшим пониманием патофизиологии осложнений, вызванных лечением РГШ, могут привести к более широкому спектру показаний для ФБМ.

Важность проблемы в этой области состоит в том, чтобы определить потенциальные показания к применению ФБМ при лечении побочных эффектов противораковой терапии, разработать протоколы исследований ФБМ, определить подтвержденные критерии результатов и проверить эффективность и безопасность предлагаемых протоколов для лечения осложнений, связанных с терапией РГШ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Genot-Klastersky M.T., Paesmans M., Ameye L., et al. Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(7):3015–22. Doi: 10.1007/s00520-019-05041-3.
2. Bourbonne V., Otz J., Bensadoun R.J., et al. Radiotherapy mucositis in head and neck cancer: prevention by low-energy surface laser. *BMJ. Supp. Palliat. Care*. 2019;16:bmjcare-2019-001851. Doi: 10.1136/bmjcare-2019-001851.
3. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G., et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supp. Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805. Doi: 10.1007/s00520-016-3153-y.
4. Mobadder M.E., Farhat F., Mobadder W.E., Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as

- Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. Dent. J. (Basel).* 2018;6(4):64. Doi: 10.3390/dj6040064.
5. de Lima V.H.S., de Oliveira-Neto O.B., da Hora Sales P.H., et al. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;102:104524. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104524.
  6. Martins A.F.L., Nogueira T.E., Morais M.O., et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Trials.* 2019;20(1):97. Doi: 10.1186/s13063-019-3196-8.
  7. Queiroz N.C.A., Jorge M.P., Sousa I.M.O., et al. *Arrabidaea chica* for oral mucositis in patients with head and neck cancer: a protocol of a randomised clinical trial. *BMJ. Open.* 2018;8(10):e019505. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-019505.
  8. Cronshaw M., Parker S., Anagnostaki E., et al. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent. J. (Basel).* 2020;8(3):87. Doi: 10.3390/dj8030087.
  9. Bowen J., Wardill H. The science of mucositis. *Supp. Care Cancer.* 2022;30(4):2915–7. Doi: 10.1007/s00520-022-06840-x.
  10. Bockel S., Vallard A., Lévy A., et al. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer Radiother.* 2018;22(5):429–37. Doi: 10.1016/j.canrad.2017.11.006.
  11. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R., et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supp. Care Cancer.* 2019;27(10):3969–83. Doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.
  12. Mobadder M.E., Farhat F., Mobadder W.E., Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. *Dent J (Basel).* 2018;6(4):64. Doi: 10.3390/dj6040064.
  13. Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomed. Photon.* 2021;10(2):34–41. Doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41. [Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomed. Photon.* 2021;10(2):34–41 (in Russ.)].
  14. Kalthori K.A.M., Vahdatinia F., Jamalpour M.R., et al. Photobiomodulation in Oral Medicine. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019;37(12):837–61. Doi: 10.1089/photob.2019.4706.
  15. Hanna R., Dalvi S., Benedicenti S., et al. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1949. Doi: 10.3390/cancers12071949.
  16. Silveira F.M., Paglioni M.P., Marques M.M., et al. Examining tumor modulating effects of photobiomodulation therapy on head and neck squamous cell carcinomas. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019;18(7):1621–37. Doi: 10.1039/c9pp00120d.
  17. Legouët F., Bensadoun R.J., Seegers V., et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat. Oncol.* 2019;14(1):83. Doi: 10.1186/s13014-019-1292-2.
  18. de Faria C.M.G., Barrera-Patiño C.P., Santana J.P.P., et al. Tumor radiosensitization by photobiomodulation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2021;225:112349. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112349.
  19. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S., et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820–31. Doi: 10.1002/cncr.22484.
  20. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61. Doi: 10.1002/cncr.28592.
  21. Walinski C.J., Mellusi S.M., Brodeur A.E., et al. Review of oral mucositis treatment guidelines with an emphasis on laser therapy. *Gen. Dent.* 2022;70(2):22–6.
  22. Rupel K., Zupin L., Colliva A., et al. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:6510159. Doi: 10.1155/2018/6510159.
  23. Antunes H.S., Wajnberg G., Pinho M.B., et al. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study. *Lasers Med. Sci.* 2018;33(1):11–8. Doi: 10.1007/s10103-017-2313-8.
  24. Arjmand B., Khodadoost M., Jahani Sherafat S., et al. The Principal Role of Several Members of HLA and IRF Genes in Prevention of Oral Mucositis After Chemoradiotherapy. *J. Lasers Med. Sci.* 2021;12:e65. Doi: 10.34172/jlms.2021.65.
  25. Palmier N.R., Leme A.F.P., De Rossi T., et al. Salivary alpha-1-antitrypsin and macrophage migration inhibitory factor may be potential prognostic biomarkers for oncologic treatment-induced severe oral mucositis. *Supp. Care Cancer.* 2021;29(6):2939–46. Doi: 10.1007/s00520-020-05805-2.
  26. Marín-Conde F., Castellanos-Cosano L., Pachón-Ibañez J., et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019;48(7):917–23. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.12.006. [Epub 2018 Dec 24. PMID: 30591391].
  27. Dantas J.B.L., Martins G.B., Lima H.R., et al. Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer. *Spec. Care Dentist.* 2020;40(4):364–73. Doi: 10.1111/scd.12486.
  28. Martins A.F.L., Morais M.O., Sousa-Neto S.S., et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg. Med.* 2021;53(5):671–83. Doi: 10.1002/lsm.23328.
  29. Guedes C.D.C.F.V., de Freitas Filho S.A.J., de Faria P.R., et al. Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. *Int. J. Dent.* 2018;2018:4579279. Doi: 10.1155/2018/4579279.
  30. de Carvalho P.A.G., Lessa R.C., Carraro D.M., et al. Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020;31:101906. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101906.
  31. de Pauli Paglioni M., Faria K.M., Palmier N.R., et al. Patterns of oral mucositis in advanced oral squamous cell carcinoma patients managed with prophylactic photobiomodulation therapy—insights for future protocol development. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(2):429–36. Doi: 10.1007/s10103-020-03091-2.
  32. de Bataille C., Sibaud V., Prioul A., et al. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supp. Care Cancer.* 2018;26(8):2491–2. Doi: 10.1007/s00520-017-3899-x.
  33. Epstein J.B., Song P., Ho A., Larian B., et al. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supp. Care Cancer.* 2018;26(8):2493. Doi: 10.1007/s00520-018-4228-8.
  34. Martins A.F.L., Morais M.O., de Sousa-Neto S.S., et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(4):903–12. Doi: 10.1007/s10103-020-03167-z.
  35. Faustino I.S.P., Georgaki M., Santos-Silva A.R., et al. Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. *Oral Oncol.* 2022;125:105710. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105710.
  36. da Costa J.D.R., de Lima Dantas J.B., Martins G.B., et al. Adherence of head and neck cancer patients to laser photobiomodulation in a public health service: Pilot study. *Complement Ther. Med.* 2021;58:102687. Doi: 10.1016/j.ctim.2021.102687.



37. Patel P., Robinson P.D., Baggott C., et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer*. 2021; 154: 92–101. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.013.
38. Anschau F., Webster J., Capra M.E.Z., et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(6):1053–62. Doi: 10.1007/s10103-019-02722-7.
39. de Pauli Paglioni M., Alves C.G.B., Fontes E.K., et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Supp. Care Cancer*. 2019;27(11):4043–54. Doi: 10.1007/s00520-019-04939-2.
40. de Sousa Melo A., Andrade C.L., de Lima Dantas J.B., et al. Impact of photobiomodulation for oral mucositis on body weight and BMI of patients with head and neck cancer. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(6):4897–904. Doi: 10.1007/s00520-022-06899-6.
41. Kauark-Fontes E., Migliorati C.A., Epstein J.B., et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(3):2225–36. Doi: 10.1007/s00520-021-06625-8.
42. Silveira F.M., Schmidt T.R., Neumann B., et al. Impact of photobiomodulation in a patient-derived xenograft model of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2023;29(2):547–56. Doi: 10.1111/odi.13967.
43. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A., et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;71:11–5. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.018.
44. Ibarra A.M.C., Garcia M.P., Ferreira M., et al. Effects of photobiomodulation on cellular viability and cancer stem cell phenotype in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(3):681–90. Doi: 10.1007/s10103-020-03131-x.
45. Fischlechner R., Kofler B., Scharfing V.H., et al. Does low-level laser therapy affect the survival of patients with head and neck cancer? *Lasers Med. Sci.* 2021;36(3):599–604. Doi: 10.1007/s10103-020-03073-4.
46. Martins M.D., Silveira F.M., Webber L.P., et al. The impact of photobiomodulation therapy on the biology and behavior of head and neck squamous cell carcinomas cell lines. *J. Photochem. Photobiol. B*. 2020;209:111924. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111924.
47. Schalch T.D., Fernandes M.H., Destro Rodrigues M.F.S., et al. Photobiomodulation is associated with a decrease in cell viability and migration in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(3):629–36. Doi: 10.1007/s10103-018-2640-4.
48. Brandão T.B., Morais-Faria K., Ribeiro A.C.P., et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Supp. Care Cancer*. 2018;26(7):2417–23. Doi: 10.1007/s00520-018-4046-z.
49. Pinheiro S.L., Bonadiman A.C., Borges Lemos A.L.D.A., et al. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019;37(3):142–50. Doi: 10.1089/photob.2018.4526.
50. Campos T.M., do Prado Tavares Silva C.A., Sobral A.P.T., et al. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(12):5649–59. Doi: 10.1007/s00520-020-05613-8.
51. Morais M.O., Martins A.F.L., de Jesus A.P.G., et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(9):4263–73. Doi: 10.1007/s00520-019-05283-1.
52. Lopes Martins A.F., Nogueira T.E., Morais M.O., et al. Cost-effectiveness randomized clinical trial on the effect of photobiomodulation therapy for prevention of radiotherapy-induced severe oral mucositis in a Brazilian cancer hospital setting. *Supp. Care Cancer*. 2021;29(3):1245–56. Doi: 10.1007/s00520-020-05607-6.
53. González-Arriagada W.A., Ramos L.M.A., Andrade M.A.C., Lopes M.A. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2018;20(2):117–22. Doi: 10.1080/14764172.2017.1376097.
54. Bensadoun R.J., Bollet M.A., Liem X., et al. New photobiomodulation device for prevention and cure of radiotherapy-induced oral mucositis and dermatitis: results of the prospective Safe PBM study. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(2):1569–77. Doi: 10.1007/s00520-021-06574-2.
55. Peralta-Mamani M., da Silva B.M., da Silva Pinto A.C., et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019;138:14–23. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.009.
56. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;500:300–3. Doi: 10.1134/S1607672921050112.

Поступила 30.05.2022

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.09.22

Received 30.05.2022

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.09.22

**Вклад авторов:** И.В. Решетов, Ю.С. Романко – концепция и дизайн исследования. И.В. Кастыро, С.В. Корнев, А.С. Фатьянова, Ю.В. Бабаева, Ю.С. Романко – сбор и обработка материала. Ю.С. Романко – написание текста. И.В. Решетов – редактирование.

**Contribution of the authors:** I.V. Reshetov, Yu.S. Romanko – concept and design of the study. I.V. Kastyro, S.V. Korenev, A.S. Fatyanova, Yu.V. Babaeva, Yu.S. Romanko – collection and processing of the material. Yu.S. Romanko – writing the text. I.V. Reshetov – editing.

#### Информация об авторах:

Кастыро Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии Российского Университета дружбы народов. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ, Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте». Адрес: 115432 Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Корнев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, директор института, ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет им. И. Канта. Адрес: 236016 Калининград, ул. А. Невского, 14; e-mail: korenevsv@mail.ru. ORCID 0000-0003-2310-0576.

Фатьянова Анастасия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; доцент кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: Волоколамское ш., д. 91. Адрес: 125371 Москва; e-mail: fatyanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5004-8307.

Бабаева Юлия Викторовна — к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: juliybelova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2170-7286.

Романко Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., д. 91; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

#### Information about the authors:

Kastyro Igor Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Reshetov Igor Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; Scientific director of the faculty, Moscow Witte University. Address: 115432 Moscow,

12/1 2nd Kozhukhovskiy driveway; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Korenev Sergey Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute, "Baltic Federal University named after I. Kant". Address: 236016 Kaliningrad, 14 A. Nevskogo st.; e-mail: korenevsv@mail.ru. ORCID 0000-0003-2310-0576.

Fatyanova Anastasia Sergeevna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya str.; Associate Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: fatyanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5004-8307.

Babaeva Yulia Viktorovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya; e-mail: juliybelova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2170-7286.

Romanko Yuri Sergeevich — D.Sc. in Medicine, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya str.; Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371, Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.