



ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ IN VITRO

Д. А. БРЕДИХИН^{2,3}, С. Д. НИКОНОВ^{1,2,3}, А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО^{1,2}, Т. И. ПЕТРЕНКО¹, А. И. КОРБУТ¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», г. Новосибирск, РФ

³ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

⁴Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, РФ

Цель: исследование противотуберкулезных эффектов лазерной фотодинамической инактивации (ФДИ) *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* метиленовым синим (МС) в минимальной концентрации (1 мкг/мл) при лазерном излучении длиной волны 662 нм.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ интенсивности роста *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv после лазерного облучения и лазерной ФДИ МС при различных дозах световой энергии.

Результаты. Обнаружено, что лазерное излучение длиной волны 662 нм оказывает ингибирующее действие на ростовые свойства *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Впервые зарегистрирована ФДИ микобактерий туберкулеза в присутствии минимальной концентрации МС (1 мкг/мл), при которой реализуется подавление роста колоний на 97 и 93% при их обработке излучением длиной волны 662 нм с наименьшими значениями плотности доз световой энергии (46,9 и 93,75 Дж/см²).

Ключевые слова: антимикробная фотодинамическая терапия, туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, метиленовый синий

Для цитирования: Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Корбут А. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 28-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-28-33>

IN VITRO PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BY METHYLENE BLUE

D. A. BREDIKHIN^{2,3}, S. D. NIKONOV^{1,2,3}, A. G. CHEREDNICHENKO^{1,2}, T. I. PETRENKO¹, A. I. KOR BUT¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

⁴Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The objective: to investigate the anti-tuberculosis effect of laser photodynamic inactivation (PDI) of *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* by methylene blue (MB) in the minimum concentration (1 µg/ml) with laser radiation of 662 nm.

Subjects and methods. A comparative analysis of the intensity of growth of *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv after laser irradiation and laser FDI by MB with different doses of light energy was carried out.

Results. Laser radiation with a wavelength of 662 nm was found to have an inhibitory effect on the growth of *M. tuberculosis* H₃₇Rv. FDI of *Mycobacterium tuberculosis* was first registered in the presence of a minimum concentration of MB (1 µg/ml) which suppressed colony growth by 97 and 93% when they were processed by radiation with a wavelength of 662 nm with the lowest density of doses of light energy (46.9 and 93.75 J/cm²).

Key words: anti-microbial photodynamic therapy, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, methylene blue

For citations: Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Korbut A.I. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 28-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-28-33>

Одним из способов повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя может стать антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) с применением фотосенсибилизаторов и световой (лазерной) энергии. Фотосенсибилизатором является химическое соединение, молекула которого под действием квантов света определенной длины волны переходит в возбужденное (триплетное) состояние, а при возврате в

основное состояние передает полученную энергию другим соединениям. В роли акцептора энергии выступает кислород, который, переходя в синглетную форму, запускает каскад свободнорадикальных реакций, в результате которых повреждаются биологические структуры живой клетки и вирусов с исходом в некротические и апоптотические изменения. Ключевым фактором является способность фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухолях и бактериальных клетках, что позволяет

использовать фотодинамическую реакцию для противоопухолевой и антимикробной терапии.

Основоположником светотерапии туберкулеза является Нильс Финсен, который в 1903 г. был удостоен Нобелевской премии за лечение туберкулезной волчанки светом специально сконструированной лампы, излучающей в синем и фиолетовом спектрах [14]. Механизмы лечебного противотуберкулезного действия излучения лампы Финсена нашли объяснение значительно позже. В частности, было показано, что микобактерии продуцируют эндогенные порфирины (копропорфирин III) [14, 15], которые являются природными фотосенсибилизаторами, способными в присутствии кислорода и света определенных длин волн генерировать фототоксические реакции, летальные для возбудителя.

С приходом эры антибиотиков фотодинамическая инактивация (ФДИ) микробов оказалась неостребованной. Однако появление множества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в частности *M. tuberculosis* [8], побудило к поиску альтернативных антимикробных стратегий и возродило интерес к АФДТ. Так, проведены успешные исследования ФДИ лекарственно-устойчивых штаммов стафилококков [5, 11], синегнойной палочки [7] в присутствии фотосенсибилизаторов различных классов. Кроме того, экспериментально доказано, что АФДТ с производными порфиринов эффективна *in vitro* против таких видов микобактерий, как *M. bovis* (BCG) [16], *M. smegmatis* [10], с метиленовым синим (МС) против *M. fortuitum* [17] и *M. smegmatis* [10].

МС традиционно используется в медицине в качестве антисептического средства и для хромоцитоскопии. Фотохимические исследования показали, что МС имеет три полосы поглощения световой энергии: две в УФ-области с максимумами (λ_{\max}) при 245 и 295 нм и в видимой красной области при 660 нм. Данный краситель из класса фенотиазинов обладает свойствами фотосенсибилизатора, и перспективы его дальнейшего применения связывают с высокой фототоксичностью в отношении грамположительных микроорганизмов [13], к которым относятся микобактерии туберкулеза (МБТ) [9]. Исследования антимикробной ФДИ МС продемонстрировали его высокую эффективность против различных патогенных микроорганизмов [6, 12]. В частности, на модели возбудителя туберкулеза в виде штаммов *Mycobacterium smegmatis*, чувствительных и устойчивых к ципрофлоксацину, достигнута их фотоинактивация красным светом лазерного излучения при $\lambda = 630$ нм в присутствии МС в дозах 5 и 30 мкг/мл. Показано, что более высокий уровень восприимчивости к ФДИ МС характерен для ципрофлоксацин-резистентных штаммов *M. smegmatis* [18]. Следует отметить, что ФДИ *Mycobacterium tuberculosis hominis* МС прежде не изучалась, хотя уже появились примеры успешной инактивации этого возбудителя туберкулеза

in vitro фотосенсибилизаторами, содержащими хлорин е6 [2-4, 19]. Остаются неизвестными как минимальная антимикобактериальная фототоксическая концентрация МС, так и оптимальный режим дозирования световой энергии для успешной ФДИ МБТ.

Цель: исследовать противотуберкулезные эффекты лазерной ФДИ *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* МС в минимальной концентрации (1 мкг/мл) в присутствии лазерного излучения длиной волны 662 нм.

Материалы и методы

Объект исследования: музейный штамм *M. tuberculosis* H₃₇Rv, полученный в бактериологической лаборатории Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза.

С помощью стандартного метода нефелометрии (Sensititre Nephelometer (TREK Diagnostic Systems), Великобритания) готовили взвесь МБТ H₃₇Rv с бактериальным числом 3×10^7 микробных тел/мл с последующим распределением на две порции, одна из которых подвергалась фотосенсибилизации путем 20-минутной экспозиции с препаратом МС в дозе 1 мкг/мл при комнатной температуре, а вторая служила для сравнения интенсивности роста колоний без фотосенсибилизации. Из каждой порции суспензии МБТ отобрали по 21 образцу объемом 0,2 мл.

Световое воздействие на триплеты образцов бактериальных суспензий с фотосенсибилизацией и без нее осуществляли непрерывным монопозиционным излучением полупроводникового лазерного генератора Лахта Милон с длиной волны 662 нм ($\lambda = 662$ нм). Для ФДИ выбрано шесть режимов дозирования световой энергии, зависящих от параметров мощности и длительности воздействия: 46,9; 93,75; 140,6; 234,5; 468,75; 703,5 Дж/см².

Плотность дозы световой энергии рассчитывается по формуле, $W_s = \frac{P_b \times t}{S}$, где

W_s – плотность дозы световой энергии [Дж/см²],

P_b – мощность лазерного излучения на выходе из световода [Вт],

t – длительность светового воздействия [с],

S – площадь светового пятна [см²].

Контрольные образцы триплетов без фотосенсибилизатора и фотосенсибилизированных МС световой обработке не подвергались.

Инокуляция всех образцов суспензий осуществлялась на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена в триплетах для каждой дозы светового воздействия. Инкубация посевов выполнялась при температуре 37°C в течение 90 дней с еженедельным пересмотром образцов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Статистическая значи-

мость различий между независимыми выборками оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость определена при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из данных таблицы видно, что в контрольных образцах, не подвергнутых лазерному освещению, регистрировался обильный рост колоний (> 100). Проведенное исследование также показало, что без обработки лазерным излучением малые кон-

центрации фотосенсибилизатора не влияют на рост *M. tuberculosis*. Вместе с тем зарегистрирована способность лазерного излучения подавлять рост МБТ $H_{37}Rv$. При детальном рассмотрении этого явления прослеживается дозозависимая тенденция угнетения роста в группе образцов без фотосенсибилизации (рис.). Так, по мере увеличения плотности дозы световой энергии от 46,9 до 703,5 Дж/см² наблюдалось неуклонное снижение интенсивности роста микобактерий от $35,33 \pm 18,66$ до $9,33 \pm 2,86$ колоний.

Таблица. Воздействие различных доз энергии лазерного излучения $\lambda = 662$ нм на рост колоний МБТ без фотосенсибилизации и в присутствии метиленового синего (МС)

Table. The effect of various doses of laser energy with $\lambda = 662$ nm on the growth of MTB colonies without photosensitization and in the presence of methylene blue (MB)

Образец	P_b , Вт	T, мин	W_s , Дж/см ²	Количество выросших колоний МБТ после лазерного воздействия, $\bar{x} \pm \sigma^{**}$	Количество выросших колоний МБТ после ФДИ с МС, $\bar{x} \pm \sigma^{**}$	p-value, критерий Манна – Уитни
H*	-	-	-	> 100	> 100	$p > 0,99$
1	0,1	5	46,9	$35,33 \pm 18,66$	$3,33 \pm 0,47$	$p = 0,002$
2	0,1	10	93,75	$22,33 \pm 3,39$	$6,00 \pm 1,63$	
3	0,1	15	140,6	$10,00 \pm 4,32$	$13,00 \pm 5,72$	$p = 0,93$
4	0,5	5	234,5	$8,33 \pm 0,47$	$13,67 \pm 8,99$	
5	0,5	10	468,75	$13,00 \pm 5,35$	$12,33 \pm 3,68$	
6	0,5	15	703,5	$9,33 \pm 2,86$	$5,00 \pm 1,41$	

Примечание: *К – контроль роста МБТ без воздействия лазерного излучения, ** $\bar{x} \pm \sigma$ – среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение по выборкам ($n = 3$), МБТ – микобактерии туберкулеза, P_b – мощность лазерного излучения в Ваттах, T – длительность лазерного воздействия в минутах, W_s – плотность дозы светового излучения в Дж/см².

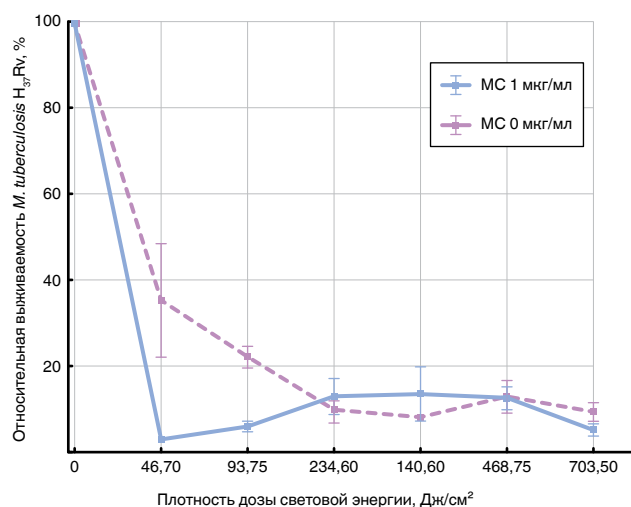


Рис. Влияние фотосенсибилизации МС на интенсивность роста *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* в зависимости от доз световой энергии. МС – метиленовый синий

Fig. Effect of MB photosensitization on the growth intensity of *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv*, depending on the dose of light energy.

MB - methylene blue

Выявленные антимикобактериальные эффекты лазерной энергии на длине волны 662 нм могут быть обусловлены наличием в МБТ молекул эндогенных порфиринов, часть из которых обладает свойствами фотосенсибилизаторов. Внутриклеточные порфирины микобактерий образуются в процессе их жизнедеятельности и представлены цитохромами, а также ферментами с каталазной и пероксидазной активностью. С учетом этих данных в исследовании режимов лазерной инактивации МБТ избрано световое излучение на длине волны 662 нм как наиболее соответствующей пиковым значениям поглощения световой энергии порфиринами и МС.

При изучении антимикобактериальных свойств МС обнаружен взаимоусиливающий, содружественный противотуберкулезный эффект лазерной активации ($\lambda = 662$ нм) эндогенных порфиринов и экзогенного МС, который выразился в подавлении роста возбудителя на 97 и 93% при наименьших плотностях энергии 46,9 и 93,75 Дж/см² соответственно ($p = 0,002$ для образцов 1 и 2).

По данным таблицы отмечается ослабление антимикобактериального действия ФДИ при превышении плотности дозы 93,75 Дж/см². Так, после фотодинамического воздействия в диапазоне доз от 140,6 до 468,75 Дж/см² количество выросших ко-

лоний превысило значения таковых после ФДИ минимальными дозами света и составило от $13,0 \pm 5,72$ до $12,33 \pm 3,68$ колонии. При этом подавление роста оказалось сопоставимым с действием лазерного излучения в тех же дозах (рис.). Следовательно, при дозах света свыше $93,75$ Дж/см² антимикробный вклад МС в столь малой концентрации (1 мкг/мл) оказался исчерпанным вследствие процесса фотобеливания (фотобликинга) фотосенсибилизатора, после которого препарат утрачивает способность запускать фотодинамическую реакцию. С большой вероятностью можно утверждать, что некоторое увеличение концентрации МС будет обеспечивать полную фотоинактивацию МБТ. В пользу данного утверждения свидетельствуют результаты исследования Shim I. et al. (2016) [18], в которых ФДИ *M. smegmatis* достигла 100% при аналогичной плотности световой дозы (54 Дж/см²) и длине волны 630 нм, но концентрациях МС, превышающих примененную нами в 5 и 30 раз.

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить противотуберкулезную активность МС в предельно минимальной концентрации 1 мкг/мл при ФДИ патогенного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv в пике полосы поглощения света красного диапазона на длине волны 662 нм, что позволило достичь 97% ФДИ при наименьшей плотности световой дозы $46,9$ Дж/см² (рис.).

Не менее важной оказалась повторно подтвержденная способность лазерного излучения длиной

волны 662 нм подавлять жизнедеятельность МБТ H₃₇Rv без фотосенсибилизаторов. Зарегистрирована убедительная редукция роста возбудителя при нарастании световой дозы воздействия, что может свидетельствовать в пользу генерации фотохимических реакций, реализуемых эндогенными порфиринами в возбужденном триплетном состоянии против ДНК МБТ и других внутриклеточных мишеней [1].

Заключение

Наибольший противотуберкулезный эффект лазерного излучения длиной волны 662 нм против музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv достигается при плотности дозы энергии излучения от $140,6$ Дж/см² и выше.

Впервые выявлены антимикробактериальные свойства фотосенсибилизатора МС в дозе 1 мкг/мл в отношении музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv при лазерном облучении длиной волны 662 нм.

Эффективность ФДИ возбудителя туберкулеза в присутствии минимальных концентраций МС зависит от плотности дозы световой энергии и достигает предельно высоких значений при наименьшей из исследованных доз светового воздействия – $46,9$ Дж/см². Возрастание плотности дозы световой энергии ($140,6$; $234,5$; $468,75$ Дж/см²) оказывает менее значимый бактерицидный эффект, вероятно, вследствие фотобликинга фотосенсибилизатора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Иваненко А. В., Мирзоев М. М. Влияние лазерного излучения длиной волны 662 нм на рост *Mycobacterium tuberculosis* in vitro // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66.
2. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* радахлорином in vitro // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10.
3. Бриль Г. Е., Манаenkova Е. В., Скворцова В. В. Патент РФ 2628624. Способ подавления роста полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в эксперименте. Заявл. 31.03.2016. Опубл. 21.08.2017. Бюл. № 24.
4. Бриль Г. Е., Скворцова В. В., Манаenkova Е. В. Фотодинамическое подавление роста туберкулезной палочки в культуре // Biomedical Photonics. – 2018. – № S1. – С. 13.
5. Егорова А. В., Бриль Г. Е., Бугаева И. О., Тучина Е. С., Нечаева О. В. Фотодинамическое воздействие лазерного излучения красной области спектра на рост штаммов *Staphylococcus aureus* с использованием фотодитазина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 428-431. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-4-428-431.
6. Павлов А. В., Смертина Е. Ю., Донченко Н. А. Антимикробное действие фотосенсибилизатора метиленового синего на культуру *Staphylococcus aureus* // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 3. – С. 91-94.
7. Шмиголь Т. А., Собынин К. А., Прусак-Глотов М. В., Щельякалина С. П., Нежежин Е. В., Ермолаева С. А., Негребетский В. В. Применение антимикробной фотодинамической терапии на основе МЦ540 к модели

REFERENCES

1. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Ivanenko A.V., Mirzoev M.M. Effect of laser radiation with 662 nm wave on in vitro growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 63-66. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66.
2. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10.
3. Brill G.E., Manaenkova E.V., Skvortsova V.V. *Sposob podavleniya rosta polirezistentnykh shtamov Mycobacterium tuberculosis v eksperimente*. [The method for inhibition of growth of polyresistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the experiment]. RF Patent 2628624. Applied as of 31.03.2016. Published as of 21.08.2017. Bull. no. 24.
4. Brill G.E., Skvortsova V.V., Manaenkova E.V. Photodynamic inhibition of *M. tuberculosis* growth in the culture. *Biomedical Photonics*, 2018, no. S1, pp. 13. (In Russ.)
5. Egorova A.V., Brill G.E., Bugaeva I.O., Tuchina E.S., Nechaeva O.V. Photodynamic impact of laser red emission on the growth of *Staphylococcus aureus* strains using Fotoditazin. *Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Novaya Seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 428-431. (In Russ.) doi: 10.18500/1816-9775-2017-17-4-428-431.
6. Pavlov A.V., Smertina E.Yu., Donchenko N.A. The anti-microbial action of methylene blue photosensitizer on the culture of *Staphylococcus aureus*. *Sibirskiy Vestnik Selskokhozyaystvennoy Nauki*, 2013, no. 3, pp. 91-94. (In Russ.)
7. Shmigol T.A., Sobyenin K.A., Prusak-Glotov M.V., Schelykalina S.P., Nevezhin E.V., Ermolaeva S.A., Negrebetskiy V.V. Anti-microbial photodynamic

- паневой инфекции // Вестник РГМУ. – 2018. – № 1. – С. 30-35. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.011.
8. Dos Santos Fernandes G.F., Jornada D.H., de Souza P.C. et al. Current advances in antitubercular drug discovery: Potent prototypes and new targets. // *J. Curr. Med. Chemistry.* – 2015. – Vol. 22, Issue 27. – P. 3133-3161. DOI: 10.2174/0929867322666150818103836.
 9. Du Toit L. C., Pillay V., Danckwerts M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches // *Respiratory Research.* – 2006. Vol. 7. - P. 118. DOI: 10.1186/1465-9921-7-118.
 10. Feese E., Ghiladi R. A. Highly efficient in vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium smegmatis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64, Iss. 4. – P. 782-785. DOI: 10.1093/jac/dkp278. 15
 11. Grinholc M., Szramka B., Olender K., Graczyk A. Bactericidal effect of photodynamic therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain with the use of various porphyrin photosensitizers // *Acta Biochimica Polonica.* – 2007. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 665-670.
 12. Hamblin M.R., Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? // *J. Photochem Photobiol Sci.* – 2004. – Vol. 3, Iss. 5. – P. 436-450. DOI: 10.1039/B311900A.
 13. Liu Yao, Qin Rong, Zaat Sebastian A. J., Breukink Eefjan, Heger Michal. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections // *J. Clin. Translat. Research.* – 2015. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 140-167. DOI: 10.18053/jctres.201503.002.
 14. Møller K. I., Kongshoj B., Philipsen P. A., Thomsen V. O., Wulf H. C. How finisen's light cured lupus vulgaris. // *J. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* – 2005. Vol. 21. – P. 118-124. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x.
 15. Nikitushkin V. D., Shleeva M. O., Zinin A. I., et al. The main pigment of the dormant *Mycobacterium smegmatis* is porphyrin // *FEMS Microbiology Letters.* – 2016. – Vol. 363, Iss. 19. doi.org/10.1093/femsle/fnw206.
 16. O'Riordan K., Sharlin D. S., Gross J. et al. Photoinactivation of mycobacteria in vitro and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection // *J. Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 1828-1834. DOI: 10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
 17. Shih M. H., Huang F. C. Effects of photodynamic therapy on rapidly growing nontuberculous mycobacteria keratitis // *J. Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 223-229. DOI: 10.1167/iov.10-5593.
 18. Shim Insoo, Choi Myungwon, Min Yegee et al. Effect of Methylene Blue-mediated Photodynamic Therapy on Wild-type and Ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis* // *J. Bacteriol. Virology.* – 2016. Vol. 46, № 1. – P. 27-35. https://doi.org/10.4167/jbv.2016.46.1.27.
 19. Sung Nachmoon, Ra Yonjoon, Back Sunmi, et al. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy // *J. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2013. – Vol. 10, Iss. 4. – P.694-702. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.
- therapy based on MC540 using the wound infection model. *Bulletin of RGMU.* 2018, no. 1, pp. 30-35. (In Russ.) doi: 10.24075/vrgmu.2018.011.
8. Dos Santos Fernandes G.F., Jornada D.H., de Souza P.C. et al. Current advances in antitubercular drug discovery: Potent prototypes and new targets.. *J. Curr. Med., Chemistry,* 2015, vol. 22, issue 27, pp. 3133-3161. doi: 10.2174/0929867322666150818103836.
 9. Du Toit L.C., Pillay V., Danckwerts M.P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. *Respiratory Research,* 2006, vol. 7, pp. 118, doi: 10.1186/1465-9921-7-118.
 10. Feese E., Ghiladi R.A. Highly efficient in vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium smegmatis*. *J. Antimicrob. Chemother.,* 2009, vol. 64, iss. 4, pp. 782-785. doi: 10.1093/jac/dkp278. 15
 11. Grinholc M., Szramka B., Olender K., Graczyk A. Bactericidal effect of photodynamic therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain with the use of various porphyrin photosensitizers. *Acta Biochimica Polonica,* 2007, vol. 54, iss. 3, pp. 665-670.
 12. Hamblin M.R., Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *J. Photochem Photobiol Sci.,* 2004, vol. 3, iss. 5, pp. 436-450. doi: 10.1039/B311900A.
 13. Liu Yao, Qin Rong, Zaat Sebastian A.J., Breukink Eefjan, Heger Michal. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *J. Clin. Translat. Research,* 2015, vol. 1, iss. 3, pp. 140-167. doi: 10.18053/jctres.201503.002.
 14. Møller K.I., Kongshoj B., Philipsen P.A., Thomsen V.O., Wulf H.C. How finisen's light cured lupus vulgaris. *J. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine,* 2005, vol. 21, pp. 118-124. doi: 10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x.
 15. Nikitushkin V.D., Shleeva M.O., Zinin A.I., et al. The main pigment of the dormant *Mycobacterium smegmatis* is porphyrin. *FEMS Microbiology Letters,* 2016, vol. 363, Iss. 19. doi.org/10.1093/femsle/fnw206.
 16. O'Riordan K., Sharlin D.S., Gross J. et al. Photoinactivation of mycobacteria in vitro and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection. *J. Antimicrob Agents Chemother.,* 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1828-1834. doi: 10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
 17. Shih M.H., Huang F.C. Effects of photodynamic therapy on rapidly growing nontuberculous mycobacteria keratitis. *J. Investigative Ophthalmology & Visual Science,* 2011, vol. 52, no. 1, pp. 223-229. doi: 10.1167/iov.10-5593.
 18. Shim Insoo, Choi Myungwon, Min Yegee et al. Effect of Methylene Blue-mediated Photodynamic Therapy on Wild-type and Ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol. Virology,* 2016, vol. 46, no. 1, pp. 27-35. https://doi.org/10.4167/jbv.2016.46.1.27.
 19. Sung Nachmoon, Ra Yonjoon, Back Sunmi, et al. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy. *J. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,* 2013, vol. 10, iss. 4, pp. 694-702. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», 630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

Бредихин Демид Александрович

ведущий инженер лаборатории биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.
E-mail: demid87@yandex.ru

Никонов Сергей Данилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.
Тел.: 8 (383) 225-59-81.
E-mail: sibnovomed@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State University,
14, Vavilova St.,
Novosibirsk, 630082

Demid A. Bredikhin

Leading Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.
Email: demid87@yandex.ru

Sergey D. Nikonov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.
Phone: +7 (383) 225-59-81.
Email: sibnovomed@mail.ru

Чередниченко Андрей Георгиевич

ведущий инженер лаборатории биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.

Тел.: 8 (383) 203-83-62.

E-mail: bact.nniit@gmail.com

Петренко Татьяна Игоревна

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник. 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Корбут Антон Иванович

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии. 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

Тел.: 8 (383) 336-40-22.

E-mail: anton.korbut@gmail.com

Andrey G. Cherednichenko

Leading Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.

Phone: +7 (383) 203-83-62.

Email: bact.nniit@gmail.com

Tatiana I. Petrenko

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher. 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Phone: +7 (383) 203-83-58.

Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Anton I. Korbut

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Junior Researcher of Endocrinology Laboratory.

2, Timakova St.,

Novosibirsk, 630117

Phone: +7 (383) 336-40-22.

Email: anton.korbut@gmail.com

Поступила 19.01.2019

Submitted as of 19.01.2019