

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДН 616.2-005:615.831:616-073.524

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS РАДАХЛОРИНОМ IN VITRO

Д. А. БРЕДИХИН², С. Д. НИКОНОВ^{1,2}, А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО^{1,2}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{1,3}¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», г. Новосибирск, Россия³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия**Цель:** выявить оптимальный режим фотодинамической инактивации (ФДИ) *M. tuberculosis* радахлорином *in vitro*.**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ культуральной активности *M. tuberculosis* H₃₇Rv, фотосенсибилизированных радахлорином 0,00005%, с оценкой интенсивности роста после ФДИ различными дозами световой энергии с длиной волны 662 нм.**Результаты.** Впервые выявлены антимикробные свойства хлорина Е6 в виде лекарственного фотосенсибилизатора (радахлорин 0,00005%) в отношении музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Фотоинактивация возбудителя дозозависима и достигает предельных значений через 10 мин светового воздействия при мощности световой энергии 0,5 Вт.**Ключевые слова:** антимикробная фотодинамическая терапия, химиотерапия туберкулеза, фотодинамическая инактивация бактерий, антибактериальная терапия, *M. tuberculosis* H₃₇Rv, фотосенсибилизаторы, радахлорин**Для цитирования:** Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* радахлорином *in vitro* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10

IN VITRO PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BY RADAHLORIN

D. A. BREDIKHIN², S. D. NIKONOV^{1,2}, A. G. CHEREDNICHENKO^{1,2}, T. I. PETRENKO^{1,3}¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia**Goal:** to detect the best mode of *in vitro* photodynamic inactivation of *M. tuberculosis* by Radahlorin.**Subjects and methods.** The activity of culture of *M. tuberculosis*, H₃₇Rv strain, photosensitized by 0.00005% Radahlorin was compared and the intensity of growth was assessed after photodynamic inactivation by different doses of light energy with 662 nm wavelength.**Results.** For the first time, anti-microbial properties of E6 chlorine in the form of medicamental photosensitizer (0.00005% Radahlorin) suppressing museum strain of *M. tuberculosis* of H₃₇Rv were detected. Photoinactivation of *M. tuberculosis* depends on the dose and achieves its maximum in 10 minutes of light exposure with light energy of 0.5 W.**Key words:** anti-microbial photodynamic therapy, chemotherapy of tuberculosis, photodynamic inactivation of bacteria, anti-bacterial therapy, *M. tuberculosis* H₃₇Rv, photosensitizers, Radahlorin**For citations:** Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by Radahlorin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 1, P. 5-10. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10

Туберкулез является одной из наиболее социально значимых инфекций в мире и занимает лидирующую позицию по летальности в структуре инфекционных заболеваний. Лечение туберкулеза в настоящее время сопряжено с возрастающими трудностями, среди которых самой значимой является рост случаев заражения возбудителем с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ). Так, по Российской Федерации (РФ) заболеваемость туберкулезом с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) в 2015 г. достигла 5,2 на 100 тыс. населения [8], а доля больных с МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением составила в 2015 г. 23% по РФ и 27,1% в Новосибирской области [8]. Эффективность стандартной химиотерапии

туберкулеза с МЛУ возбудителя в РФ не превышает 48,7% [14]. Кроме того, стоимость лечения больных с МЛУ МБТ очень высока: суммарные прямые затраты на лечение одного пациента по IV режиму составляют около 1 450 000 руб. [11], поэтому актуален поиск новых антимикробных стратегий, способных преодолеть МЛУ и ШЛУ возбудителя.

В свете указанных трудностей лечения больных туберкулезом предлагается разработать принципиально новые варианты подавления жизнедеятельности и уничтожения возбудителя с помощью бактерицидной фотодинамической терапии (ФДТ).

Официально открытие фотодинамического действия относится к 1900 г., когда были опубликованы результаты работ Оскара Рааба и Херманна фон

Таппайнера, показавших, что окрашенные флуоресцирующими красителями парамеции погибают при воздействии дневного света и излучения дуговой лампы [21, 22].

Понимание природы фотодинамической инактивации инфекции стало возможным спустя 70 лет, когда получила развитие современная фотохимия. ФДТ основана на фотохимической реакции, катализатором которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором (ФС) и воздействием светового, в частности лазерного, излучения. Для запуска фотодинамической реакции необходимы два основных компонента: вещество-фотосенсибилизатор (ФС) и свет. ФС является химическое соединение, молекула которого под действием квантов света видимой части спектра переходит в возбужденное (триpletное) 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 ФС избирательно накапливаться в опухолях и бактериальных клетках, что позволяет использовать фотодинамическую реакцию их уничтожения.

Так, Z. Malik et al. [15] сообщили о бактерицидном действии ФДТ на *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Micoplasma hominis* и дрожжеподобные грибы.

A. Minnock et al. показали, что большинство грамотрицательных и грамположительных бактерий может быть успешно фотоинaktivировано с применением водорастворимых фталоцианинов [16, 17]. В настоящее время установлена возможность фотоинaktivации безоболочечных вирусов [12, 18] с применением такого доступного ФС, как метиленовый синий. Достаточно эффективно подвергаются фотодинамической инактивации грибы, в том числе в форме спор [13].

В настоящее время это фундаментальное фотобиологическое направление приобретает широкое практическое применение в разделе ФДТ ряда онкологических заболеваний и локальных инфекций.

Области клинического противoinфекционного применения ФДТ достаточно хорошо представлены в русскоязычных публикациях. Так, показана высокая эффективность ФДТ с фталоцианином при лечении гнойных ран [10].

Е. Ф. Странадко и др. [9] использовали ФДТ с сульфированным фталоцианином алюминия для лечения хронических гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей с хорошим клиническим эффектом.

В настоящее время в РФ зарегистрированы и внедрены медицинские технологии бактерицидной лазерной ФДТ раневых инфекций [6], бактериаль-

ных инфекций ротовой полости [4], вульгарных угрей [5], вирусной инактивации донорской плазмы.

Таким образом, прослеживаются отчетливая тенденция расширения области применения антибактериальной ФДТ и обнадеживающие перспективы развития этого направления в медицине ввиду высокой клинической эффективности, отсутствия токсичности для пациента, дешевизны.

О появлении научного интереса к противотуберкулезной ФДТ свидетельствуют появившиеся в иностранной литературе результаты исследований фотоинaktivации бактерии Кальмета – Герена (БЦЖ) [20], успешной фотодинамической инактивации возбудителя туберкулеза с МЛУ российским препаратом радахлорином в лабораторных условиях [19]. Однако остаются неизвестными оптимальные режимы ФДИ МБТ и минимальные пределы бактерицидных концентраций радахлорина.

Вместе с тем на основании результатов нашего исследования угнетающего действия ФДТ на МБТ человека *in vitro* в присутствии метиленового синего [1, 2] можно рассчитывать на достижение выраженных бактерицидных эффектов в отношении возбудителя туберкулеза вне зависимости от спектра его устойчивости к химиопрепаратам, поскольку предполагается, что резистентности инфекции к ФДТ не возникает.

Цель исследования: выявить оптимальный режим лазерной фотодинамической инактивации (ЛФДИ) *M. tuberculosis* радахлорином 0,00005% *in vitro*.

Материалы и методы

Исследование выполнено в бактериологической референс-лаборатории Новосибирского НИИ туберкулеза МЗ РФ в условиях бокса биологической безопасности II класса с соблюдением инфекционной и лазерной безопасности.

Объект исследования: музейный штамм МБТ H₃₇Rv.

С помощью стандартного метода нефелометрии (Sensititre Nephelometer (TREK Diagnostic Systems), Великобритания) приготовлена суспензия *M. tuberculosis* H₃₇Rv с бактериальным числом 3×10^7 микробных тел/мл.

Далее суспензию МБТ разделяли на две части, одна из которых подвергалась фотосенсибилизации, а другая использовалась в качестве контроля, не содержащего препарат (К1).

В качестве ФС использован лекарственный препарат радахлорин, представленный модифицированной природной смесью хлоринов из микроводоросли рода *Spirulina*, содержащей 70-90% хлорина Е6. Радахлорин относится к классу ФС второго поколения с максимумом поглощения световой энергии в красном спектре при длине волны 662 нм. Поскольку радахлорин традиционно применяют в онкологической практике в дозе 0,5 мг/кг массы тела для фотодеструкции злокачественных опухолей,

была избрана идентичная доза. Микобактериальную суспензию инкубировали с радахлорином 0,00005% в течение 20 мин в темновом режиме. Фотосенсибилизированную суспензию разделили на две части: для контроля роста без световой обработки (K2) и для формирования образцов опытных групп.

ЛФДИ опытных образцов фотосенсибилизированных суспензий МБТ в объеме 0,2 мл осуществляли непрерывным монопозиционным световым излучением полупроводникового генератора Лахта – Милон с длиной волны 662 нм в шести режимах дозирования световой энергии различной мощности (P_b) и длительности (t) светового воздействия.

Доза световой энергии рассчитывается по формуле:

$$W_s = P_b t / S, \text{ где}$$

W_s – доза световой энергии, Дж/см²;

P_b – мощность лазерного излучения на выходе из световода, Вт;

t – длительность светового воздействия, с;

S – площадь светового пятна, см².

В данном исследовании применены значения мощности световой энергии 0,1 и 0,5 Вт при длительности воздействия света 5, 10 и 15 мин. Сочетания вышеуказанных физических параметров обеспечили генерацию следующих шести вариантов доз светового воздействия: 46,9; 93,75; 140,6; 234,5; 468,75; 703,5 Дж/см².

Контрольные образцы суспензии МБТ, содержащие и не содержащие радахлорин, световой обработке не подвергались.

Инокуляцию всех образцов суспензий МБТ осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена в триплетах для каждой дозы светового воздействия. Инкубацию посевов проводили при 37°C в течение 90 дней с еженедельным пересмотром образцов (рис. 1). С целью раскрытия механизма повреждающего действия радахлорина при ЛФДИ *M. tuberculosis* выполнены микроскопические исследования препаратов из контрольных и

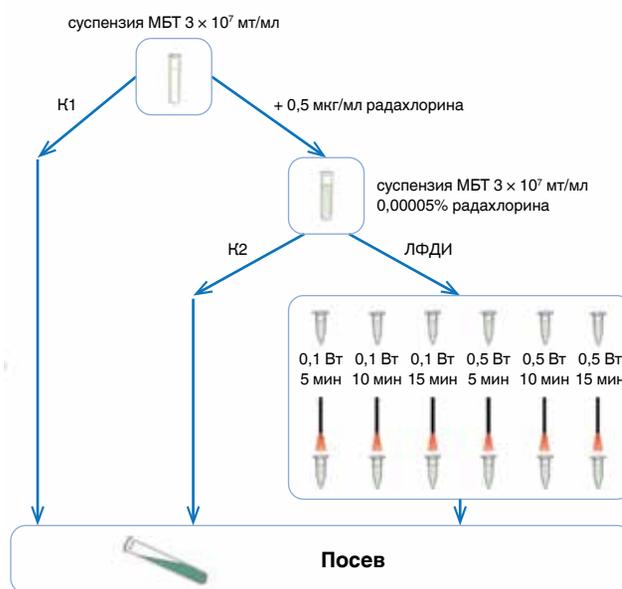


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Diagram of the experiment

опытных образцов суспензий после их освечивания в дозах 234,5 и 703,5 Дж/см² при мощности 0,5 Вт. Для этого выполняли микроскопию препаратов, окрашенных по Цилю – Нильсену, и люминесцентную микроскопию препаратов, окрашенных флюорохромными красителями.

Результаты исследования

Впервые выявлены антимикобактериальные свойства хлорина Е6 в виде лекарственного ФС радахлорин 0,00005% в отношении штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Фотоинаktivация возбудителя зависима от дозы световой энергии (рис. 2). По мере увеличения дозы световой энергии эффективность ЛФДИ *M. tuberculosis* возрастала, что подтверждалось уменьшением числа выросших колоний МБТ на питательных средах с 19,00 ± 0,82 колонии при 46,9 Дж/см² до 1,67 ± 0,94 колонии при

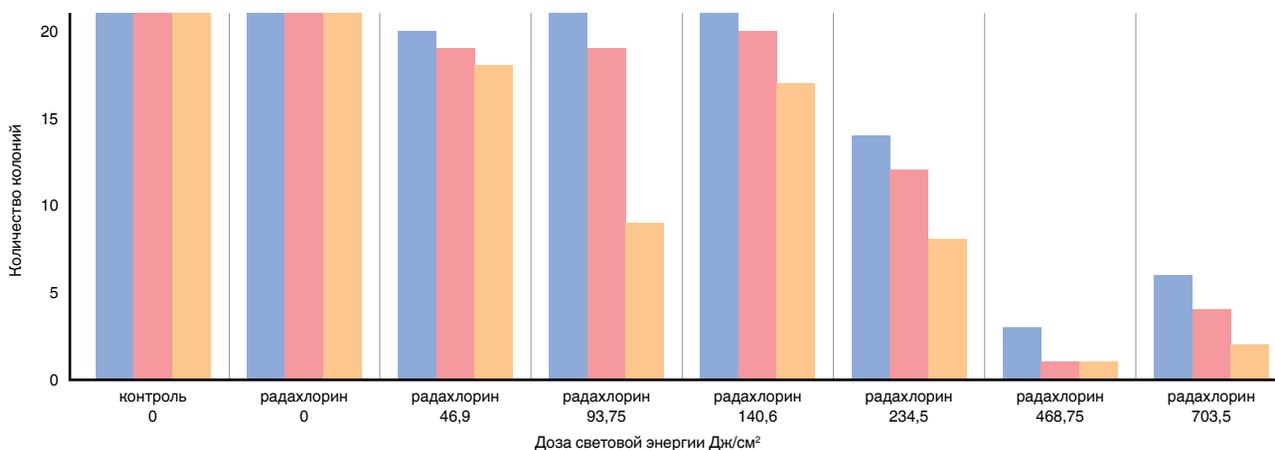


Рис. 2. Фотодинамическая инаktivация МБТ радахлорином

Fig. 2. Photodynamic inactivation of *M. tuberculosis* by Radahlorin

468,75 Дж/см². При этом во всех контрольных образцах зарегистрирован обильный рост МБТ в количестве от 21 до 100 колоний (табл. 1).

Таблица 1. Фотодинамическая инактивация МБТ радахлорином 0,00005% и воздействием различных доз световой энергии лазерного излучения 662 нм

*Table 1. Photodynamic inactivation of *M. tuberculosis* by 0.00005% Radahlorin and impact of various doses of light energy of 662 nm laser irradiation*

Образец	P _л , Вт	T, мин	W _с , Дж/см ²	$\bar{x} \pm \sigma^{***}$
K1*	–	–	–	> 20
K2**	–	–	–	> 20
1	0,1	5	46,9	19,00 ± 0,82
2	0,1	10	93,75	16,33 ± 5,25
3	0,1	15	140,6	19,33 ± 1,70
4	0,5	5	234,5	11,33 ± 2,49
5	0,5	10	468,75	1,67 ± 0,94
6	0,5	15	703,5	4,00 ± 1,63

Примечание: *K1 – контроль роста МБТ; ** K2 – контроль роста МБТ с радахлорином без световой обработки;

*** $\bar{x} \pm \sigma$ – средние значения с квадратичными отклонениями по выборкам ($n = 3$)

Известно, что для проявления способности к кислотоустойчивому окрашиванию требуется целостность микобактериальной клетки и ее внешней оболочки [3]. В нашем исследовании количество кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и их морфология в образцах, приготовленных из образцов бактериальной суспензии после ЛФДИ, не отличались от контрольных препаратов (табл. 2, 3). Это подтверждается полноценным окрашиванием образцов МБТ после ЛФДИ как методом окрашивания по Цилю – Нильсену, так и люминесцентным методом.

Таким образом, оказывая отчетливое противотуберкулезное действие, ЛФДИ *M. tuberculosis*, сенсibilизированных радахлорином и обработанных бактерицидными дозами световой энергии, не нарушила целостность микобактериальной клетки и ее внешней оболочки сразу после светового воздействия. В этой связи сделали предположение о том, что механизм бактерицидной ЛФДИ с радахлорином в отношении микобактерий может быть обусловлен отсроченной реакцией лизиса бактериальной стенки и иными фотохимическими механизмами внутриклеточного повреждения ДНК, ферментов, митохондрий.

Заключение

Впервые выявлены антимикобактериальные свойства лекарственного ФС радахлорин 0,00005%

Таблица 2. Количество микобактериальных клеток и их морфология после ЛФДИ с радахлорином 0,00005% в препаратах, окрашенных по Цилю – Нильсену

Table 2. The number of mycobacterial cells and their morphology after laser photodynamic inactivation with 0.00005% Radahlorin in the samples stained by Ziehl – Neelsen

Образец	W _с , Дж/см ²	Количество МБТ	Морфология
K1*	–	3+	КУМ+ зернистость корд+
K2**	–	3+	КУМ+ зернистость корд+
4	234,5	3+	КУМ+ зернистость корд+
5	468,75	3+	КУМ+ зернистость корд+

Примечание: здесь и в табл. 3 *K1 – контроль окрашивания МБТ; **K2 – контроль окрашивания МБТ, инкубированных с радахлорином

Таблица 3. Количество микобактериальных клеток и их морфология после ЛФДИ с радахлорином 0,00005% в препаратах, окрашенных флюорохромными красителями

Table 3. The number of mycobacterial cells and their morphology after laser photodynamic inactivation with 0.00005% Radahlorin in the samples stained by fluorescent stains

Образец	W _с , Дж/см ²	Количество КУМ
K1*	–	3+
K2**	–	3+
4	234,5	3+
5	468,75	3+

в отношении штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Зарегистрирована прямая зависимость фотодинамической инактивации МБТ от дозы световой энергии. Эффективность инактивации возбудителя возрастает с увеличением дозы световой энергии, достигая предельных значений при мощности лазерного излучения 0,5 Вт, времени светового воздействия 10 и 15 мин, что соответствует дозам световой энергии инактивации 468,75 и 703,5 Дж/см².

Обнаруженные противотуберкулезные свойства ФДТ могут иметь перспективу клинического применения при туберкулезном поражении периферических лимфатических узлов, трансторакальной ФДТ туберкулезной эмпиемы плевры [7], трансторакальной рентгенохирургической санации одиночных гигантских пристеночных каверн, эндоскопической ФДТ туберкулеза бронхов и бронхоnodулярных свищей, туберкулезе гортани и мочевого пузыря, особенно в случаях МЛУ/ШЛУ возбудителя.

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. Режимы лазерной фотодинамической инактивации лекарственно-устойчивой *M. tuberculosis* метиленовым синим в малой концентрации // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № S1. – С. 2-3.
2. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Условия фотодинамической инактивации метиленовым синим *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью *in vitro* // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 23.
3. Ерохин В. В., Гольшевская В. И., Севастьянова Э. В., Шульгина М. В. Микробиологические методы диагностики туберкулеза. – 2008. – С. 24.
4. Медицинская технология. Рег. № ФС-2006/062 от 05.05.2006 г. Фотодинамическая терапия заболеваний пародонта.
5. Медицинская технология. Рег. № ФС-2006/063 от 05.05.2006 г. Фотодинамическая терапия вульгарных угрей.
6. Медицинская технология. Рег. № ФС-2006/066 от 05.05.2006 г. Фотодинамическая терапия гнойных, длительно незаживающих ран и трофических язв.
7. Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Огиренко А. П., Смоленцев М. Н., Слободин Д. Г., Петренко Т. И., Кашникова Н. М., Краснов Д. В., Лелянова О. Б. ФДТ туберкулезной эмпиемы плевры (ТЭП) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № S1. – С. 23-24.
8. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П., Павленок И. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 92 с. – <https://drive.google.com/file/d/0B-pPYwGOnjVIdHN3OW41bG5HU0U/view>
9. Странадко Е. Ф., Толстых П. И., Корабоев У. М. Фотохимическое воздействие на патогенные микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей // *Материалы III Всероссийского симпозиума 11-12 ноября 1999 г.* – М., 1999. – С. 83-91.
10. Толстых П. И., Корабоев У. М., Шехтер А. Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии на заживление гнойных ран // *Лазерная медицина*. – 2001. – № 5 (2). – С. 8-13.
11. Ягудина Р. И., Сороковиков И. В. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2014. – № 4, т. 2. – С. 13.
12. Bachmann B., Knuver-Hopf J., Lambrecht B. Target structures for HIV-1 inactivation by methylene blue and light. // *J. Med. Virology*. – 1995. – Vol. 47. – P. 172-178.
13. Jackson Z., Meghji S., McRobert A. M. Killing of the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* using a light-activated antimicrobial agent // *Lasers Med. Sci.* – 1999. – Vol. 14, Iss. 2. – P. 150-157.
14. Lienhardt C., Raviglione M., Spigelman M. et al. // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, Suppl. 2. – P. 241-249.
15. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins. An alternative approach to antimicrobial drugs // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. – 1990. – Vol. 5. – P. 281-293.
16. Minnock A., Vernon D. I. et al. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. – 1996. – № 32 (3). – P. 159-164.
17. Minnock A., Vernon D., Schofield J. et al. Mechanism of uptake of a cationic water-soluble pyridinium zinc phthalocyanine across the outer membrane of *Escherichia coli* // *Antimicrobial Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44, № 3. – P. 522-527.
18. Mohr H., Lambrecht B., Selz A. Photodynamic virus inactivation of blood components // *Immunological investigation*. – 1995. – Vol. 24. – P. 73-83.
19. Nachmoon Sung, Yonjoon Ra, Sunmi Back, JinHee Jung, Ki-Hong Kim, Jong-Ki Kim, Jae Ho Lee, HeeChul Yang, Cheong Lim, Sukki Cho, Kwahnmien Kim Inactivation of multidrug resistant (MDR) – and extensively drug resistant (XDR)-*Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2013. – Vol. 10, Issue 4. – P. 694-702.

REFERENCES

1. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G. Modes of laser photodynamic inactivation of drug resistant *M. tuberculosis* by minor concentrations of methylene blue. *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. S1, pp. 2-3. (In Russ.).
2. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. Conditions of photodynamic inactivation of multiple drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Fotodinamicheskaya Terapiya i Fotodiagnostika*, 2014, no. 1, pp. 23. (In Russ.).
3. Erokhin V.V., Golyshvskaya V.I., Sevastyanova E.V., Shulgina M.V. *Mikrobiologicheskie metody diagnostiki tuberkuleza*. [Microbiological methods for diagnostics of tuberculosis]. 2008, pp. 24.
4. *Meditsinskaya tekhnologiya. Reg. № FS-2006/062 ot 05.05.2006 g. Fotodinamicheskaya terapiya zabolevaniy parodonta*. [Medical Technology. Reg. No. FS-2006/062 as of 05.05.2006. Photodynamic therapy of periodontal diseases].
5. *Meditsinskaya tekhnologiya. Reg. № FS-2006/063 ot 05.05.2006 g. Fotodinamicheskaya terapiya vulgarnykh ugrey*. [Medical technology. Reg. No, FS-2006/063 as of 05.05.2006. Photodynamic therapy of acne vulgaris].
6. *Meditsinskaya tekhnologiya. Reg. № FS-2006/066 ot 05.05.2006 g. Fotodinamicheskaya terapiya gnoynykh, dlitelno nezazhivayuschikh ran i troficheskikh yazv*. [Medical Technology. Reg. No. FS-2006/066 as of 05.05.2006. Photodynamic therapy of purulent persisting non-healing wounds and ischemic ulcers].
7. Nikonov S.D., Bredikhin D.A., Ogirenko A.P., Smolentsev M.N., Slobodin D.G., Petrenko T.I., Kashnikova N.M., Krasnov D.V., Lelyanova O.B. Photodynamic therapy of pleural empyema with multiple drug resistance of mycobacteria. *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. S1, pp. 23-24. (In Russ.)
8. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p. <https://drive.google.com/file/d/0B-pPYwGOnjVIdHN3OW41bG5HU0U/view>
9. Stranadko E.F., Tolstykh P.I., Koraboev U.M. Photo-chemical impact on pathogenic agents, causing purulent inflammatory diseases of soft tissues. *Materialy III Vserossiyskogo simpoziuma 11-12 noyabrya 1999 g.* [Materials of the IIIrd All-Russian Symposium on November 11-12, 1999]. Moscow, 1999, pp. 83-91. (In Russ.)
10. Tolstykh P.I., Koraboev U.M., Shekhter A.B. et al. Experimental justification of photodynamic therapy use on healing of purulent wounds. *Lazernaya Meditsina*, 2001, no. 5(2), pp. 8-13. (In Russ.)
11. Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Pharmacoeconomics of tuberculosis: technical guidelines for trials. *Farmakoekonomika: Teoriya i Praktika*, 2014, no. 4, vol. 2, pp. 13. (In Russ.)
12. Bachmann B., Knuver-Hopf J., Lambrecht B. Target structures for HIV-1 inactivation by methylene blue and light. *J. Med. Virology*, 1995, vol. 47, pp. 172-178.
13. Jackson Z., Meghji S., McRobert A.M. Killing of the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* using a light-activated antimicrobial agent. *Lasers Med. Sci.*, 1999, vol. 14, iss. 2, pp. 150-157.
14. Lienhardt C., Raviglione M., Spigelman M. et al. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, suppl. 2, pp. 241-249.
15. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins. An alternative approach to antimicrobial drugs. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 1990, vol. 5, pp. 281-293.
16. Minnock A., Vernon D.I. et al. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 1996, no. 32 (3), pp. 159-164.
17. Minnock A., Vernon D., Schofield J. et al. Mechanism of uptake of a cationic water-soluble pyridinium zinc phthalocyanine across the outer membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2000, vol. 44, no. 3, pp. 522-527.
18. Mohr H., Lambrecht B., Selz A. Photodynamic virus inactivation of blood components. *Immunological investigation*, 1995, vol. 24, pp. 73-83.
19. Nachmoon Sung, Yonjoon Ra, Sunmi Back, JinHee Jung, Ki-Hong Kim, Jong-Ki Kim, Jae Ho Lee, HeeChul Yang, Cheong Lim, Sukki Cho, Kwahnmien Kim Inactivation of multidrug resistant (MDR) – and extensively drug resistant (XDR)-*Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, vol. 10, issue 4, pp. 694-702.

20. O'Riordan K., Sharlin D. S., Gross J., Chang S., Errabelli D., Akilov O. E., Kosaka S., Nau G. J., Hassan T. Photoinactivation of mycobacteria *in vitro* and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 5. - P. 1828-1834. // [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472192/2006May;50\(5\):1828-1834](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472192/2006May;50(5):1828-1834)).
21. Raab O.Z. Ueber die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien // *Zeitschrift Biologie*. - 1900. - Vol. 39. - P. 524-546.
22. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluorescierender substanzen // Leipzig: FCW Vogel 1907.
20. O'Riordan K., Sharlin D.S., Gross J., Chang S., Errabelli D., Akilov O.E., Kosaka S., Nau G.J., Hassan T. Photoinactivation of mycobacteria *in vitro* and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1828-1834. // [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472192/2006May;50\(5\):1828-1834](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472192/2006May;50(5):1828-1834)).
21. Raab O.Z. Ueber die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien. *Zeitschrift Biologie*, 1900, vol. 39, pp. 524-546.
22. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluorescierender substanzen. Leipzig: FCW Vogel 1907.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Бредихин Демид Александрович

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

Никонов Сергей Данилович

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

Чередниченко Андрей Георгиевич

старший инженер лаборатории биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем.
Тел.: 8 (383) 203-83-62.
E-mail: bact.nniit@gmail.com

Петренко Татьяна Игоревна

ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Demid A. Bredikhin

Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems.
E-mail: demid87@yandex.ru

Sergey D. Nikonov

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

Andrey G. Cherednichenko

Senior Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems.
Phone: +7 (383) 203-83-62.
E-mail: bact.nniit@gmail.com

Tatiana I. Petrenko

Novosibirsk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor at FPK
and PPS Tuberculosis Control Department.
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-83-58.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 20.03.2017

Submitted as of 20.03.2017