



Эффективность фотодинамической терапии в модели экспериментального туберкулеза у мышей

С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ¹, А. П. ЛЫКОВ¹, С. Д. НИКОНОВ^{1,2}, Д. А. БРЕДИХИН², Я. Ш. ШВАРЦ¹

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

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) с использованием в качестве фотосенсибилизатора фталоцианина гидроксиалюминия (Фотосенс) в экспериментальной модели туберкулезной инфекции у мышей.

Материалы и методы. Мыши линии Balb/c инфицировались штаммом *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) Beijing BO/W148. АФДТ с использованием фталоцианина гидроксиалюминия и светового воздействия красным лазером начинали на 45 сутки. Всего было проведено 4 сеанса АФДТ на проекции обоих легких, печени и селезенки. Терапевтический эффект АФДТ оценивали на 60-е сутки по выраженности микобактериальной нагрузки и специфической гранулематозной инфильтрации в легких, печени и селезенке. Абсорбцию световой энергии лазерного излучения грудной и брюшной стенкой, а также тканями легких, печени и селезенки определяли методом фотометрии с использованием флуовизора.

Результаты. Ткани экспериментального животного задерживают значительное количество световой энергии, однако остаточная величина светопропускания достаточна для оказания выраженного терапевтического эффекта, проявлявшегося в значительном снижении микобактериальной нагрузки и специфического воспалительного процесса во всех исследованных внутренних органах.

Заключение. Использование АФДТ может быть эффективным способом лечения некоторых форм туберкулезной инфекции, в том числе вызванных *M. tuberculosis* с МЛУ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, антибактериальная фотодинамическая терапия, фталоцианин гидроксиалюминия, микобактериальная нагрузка, гранулематоз.

Для цитирования: Белгородцев С. Н., Лыков А. П., Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Шварц Я. Ш. Эффективность фотодинамической терапии в модели экспериментального туберкулеза у мышей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 51–56. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-51-56>

Efficacy of photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model

S. N. BELOGRODITSEV¹, A. P. LYKOV¹, S. D. NIKONOV^{1,2}, D. A. BREDIKHIN², YA. SH. SCHWARTZ¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (APDT) using hydroxyaluminum phthalocyanine (Photosens) as a photosensitizer in the experimental model of tuberculosis infection in mice.

Subjects and Methods. Balb/c mice were infected with the multiple drug resistant (MDR) strain of *M. tuberculosis* Beijing BO/W148. APDT with hydroxyaluminum phthalocyanine and red laser light exposure were started on Day 45. A total of 4 sessions of APDT on the projection of both lungs, liver and spleen were performed. On Day 60, the therapeutic effect of APDT was assessed by evaluation of severity of mycobacterial load and specific granulomatous infiltration in the lungs, liver and spleen. The absorption of light energy of laser radiation by the chest and abdominal walls, as well as tissues of lungs, liver and spleen was determined by photometry using a fluovisor.

Results. The tissues of the experimental animal retain a significant amount of light energy, however, the residual value of light transmission is sufficient to provide a pronounced therapeutic effect which manifests itself as a significant decrease of mycobacterial load and specific inflammatory process in all the studied internal organs.

Conclusion. APDT may be an effective tool to treat some forms of tuberculous infection including those caused by *M. tuberculosis* with MDR.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, antibacterial photodynamic therapy, hydroxyaluminum phthalocyanine, mycobacterial load, granulomatosis.

For citation: Belogorodtsev S.N., Lykov A.P., Nikonov S.D., Bredikhin D.A., Schwartz Ya.Sh. Efficacy of photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 51–56. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-51-56>

Для корреспонденции:
Белгородцев Сергей Николаевич
E-mail: s.belogorodstev@mail.ru

Correspondence:
Sergey N. Belogorodtsev
Email: s.belogorodstev@mail.ru

Введение

Несмотря на отмечающееся в последние годы в Российской Федерации улучшение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (ТБ), проблема ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя остается крайне острой. Результаты химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ оставляют желать лучшего [3, 4, 10] и заставляют искать принципиально новые лечебные воздействия. Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) считается перспективным методом и уже успешно используется в лечении некоторых форм туберкулезной инфекции, доступных для светового воздействия [6, 7].

Антимикробное воздействие фотодинамической терапии основано на усилении генерации активных форм кислорода (АФК) за счет взаимодействия фотосенсибилизатора и световой энергии. В отличие от антибактериальных препаратов, которые специфически блокируют синтез отдельных компонентов и метаболитов *M. tuberculosis* или воздействуют на механизмы репликации ДНК, транскрипции и трансляции белков, АФК вызывают неспецифическое повреждение всех клеточных компонентов бактерий, потенциально восприимчивых к окислительным реакциям [7, 8, 16]. Множественный характер окислительной деструкции микробных клеток препятствует формированию резистентности микроорганизмов к фотодинамическому воздействию. Преимуществами АФДТ является отсутствие токсического действия на системном уровне. Кроме того, АФДТ может влиять на микроорганизм через иммуноопосредованные механизмы, обеспечивающие антибактериальные эффекты клеток неспецифической иммунной системы, усиление антигенной презентации и стимуляцию образования эффекторных Т-клеток [9].

Возможность фотоинактивации микобактерий, в том числе МЛУ *M. tuberculosis*, была показана в ряде исследований *in vitro* с использованием культур микобактерий в жидких питательных средах. Так, было показано угнетение роста микобактерий при использовании тетракативных и анионных порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов под действием белого света [11]. Схожие результаты с использованием тетракативных порфиринов с периферическим комплексом Pt(II)-bpy были получены в отношении широкого спектра нетуберкулезных микобактерий [14]. Использование метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора при АФДТ приводит к гибели *M. smegmatis*, устойчивых к ципрофлоксацину, моксифлоксацину, изониазиду и рифампицину, а также штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к фторхинолонам [12,15]. Наши ранние данные [1, 2] показали, что АФДТ с радахлорином или метиленовым синим эффективно снижала количество жизнеспособных *M. tuberculosis in vitro*.

Эффективность АФДТ во многом определяется свойствами используемого фотосенсибилизатора, прежде всего способностью проникать и накапливаться в бактериальной клетке. Фталоцианин гидроксиалюминия (Фотосенс) является анионным фотосенсибилизатором с низкой системной токсичностью и длительным периодом полувыведения, широко используемым в онкологической практике [13]. Анионные свойства Фотосенса приводят к его тропности к инфицированным *M. tuberculosis* клеткам, а его длительный период полувыведения из организма позволяет проводить многократные процедуры фотодинамического воздействия после однократной фотосенсибилизации организма [13, 16].

Ранее мы показали, что использование фталоцианина гидроксиалюминия в концентрации 5 мкг/мл и лазерной энергии с плотностью дозы 46,9 Дж/см² (минимальные режимы дозирования фотодинамической терапии в онкологической практике) приводит к эффективной фотоинактивации более 90% штаммов *M. tuberculosis* независимо от лекарственной устойчивости [5]. Однако исследований АФДТ на более сложных экспериментальных системах, в том числе *in vivo*, в литературе нет.

Материалы и методы

В работе были использованы мыши-самцы линии Balb/c возрастом 4–6 недель, массой тела 24–28 гр., полученные из вивария ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Во время эксперимента животные содержались в клетках с независимой вентиляцией при 20–25°С и влажности 70–80%. После введения фотосенсибилизатора клетки с мышами изолировали от лучей света. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, после положительного решения локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» (протокол № 46/1 от 12.11.2019 г.).

Животных инфицировали внутрибрюшинным введением 5 × 10⁶ *M. tuberculosis* кластер Beijing ВО/W148 (клинический изолят с подтвержденной молекулярно-генетическими и бактериологическими методами устойчивостью к изониазиду (INH), рифампицину и стрептомицину). Экспериментальное лечение начинали на 45 сутки после инфицирования; было сформировано 5 групп по 5–9 животных в каждой (табл. 1).

Животным групп «ТБ+INH» и «ТБ+INH+Фотосенс» внутрижелудочно вводили изониазид (АО «Фарм-Синтез», РФ) в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 2-х недель. В группах «ТБ+АФДТ» и «ТБ+INH+АФДТ» интраперитонеально вводили препарат «Фотосенс» (ГНЦ «НИОПИК», РФ) в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Учитывая длительный

Таблица 1. Экспериментальные группы и виды экспериментального воздействия

Table 1. Experimental groups and types of experimental exposure

Группы	Экспериментальное воздействие
ТБ	Инфицированные животные без воздействия
ТБ+INH	Инфицированные животные с введением изониазида, перорально 10 мг/кг ежедневно в течение 14 сут.
ТБ+Лазер	Инфицированные животные с лазерным воздействием (длина волны 620 нм), 4 сеанса в течение 2 недель
ТБ+АФДТ	Инфицированные животные с введением Фотосенса, однократно 0,5 мг/кг + воздействие лазером с длиной волны 620 нм, 4 сеанса в течение 2 недель
ТБ+INH+АФДТ	Инфицированные животные с введением изониазида, перорально 10 мг/кг ежедневно в течение 14 сут + Фотосенс, однократно 0,5 мг/кг + воздействие лазером с длиной волны 620 нм, 4 сеанса в течение 2 недель

период полувыведения Фотосенса, фотосенсибилизацию осуществляли однократно за 2 часа до первого сеанса лазерного воздействия. Необходимо отметить, что указанная доза Фотосенса соответствует минимальной терапевтической, используемой при фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Световое облучение осуществляли непрерывным монопроходным облучением с использованием полупроводникового лазерного генератора Лахта Милон («Квалитек», РФ) с длиной волны 662 нм ($\lambda=662$ нм). Сгенерированная световая энергия подавалась на объект через кварц-полимерный световод с коллиматорной линзой диаметром 10 мм. Освещались проекции обоих легких, печени и селезенки мощностью 1,76 Вт в течение 5 минут на каждый орган, плотность световой дозы в каждой проекции составила 50 Дж/см² (рис. 1). Лазеротерапию проводили два раза в неделю на

протяжении 2 недель. Животные группы «ТБ+Лазер» получали только лазерное воздействие в том же режиме.

Для оценки терапевтического потенциала АФДТ проводили патогистологическое исследование целевых для этой модели туберкулезной инфекции органов на 60-е сутки после начала эксперимента (через 2 дня после последнего фотодинамического воздействия). Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника, для исследования брали легкие (средняя правая доля), печень (наружная левая доля), селезенку (½ селезенки с вентрального конца). Образцы фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, делали срезы толщиной 5 мкм. Затем для оценки микобактериальной нагрузки срезы окрашивали по Цилю-Нильсену, количество кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) подсчитывали при увеличении $\times 600$ не менее чем в 60 полях зрения. Для определения выраженности специфического гранулематоза препараты окрашивали гематоксилин-эозином и подсчитывали количество гранул в поле зрения. Для ткани легкого использовали полуколичественную шкалу: 0 баллов – гранулем не наблюдается; 1 балл – гранулемы в единичных полях зрения; 2 балла – поражено до 25% полей зрения; 3 балла – поражено от 25% до 50%; 4 балла – более 50% площади исследуемого образца.

Дополнительно проведено исследование светопропускания через легкие, печень, селезенку, брюшную и грудную стенку. Для этого фрагменты легких, печени и селезенки толщиной 1 мм, а также полнослойные части передней брюшной и грудной стенки фиксировали между двумя предметными стеклами и через них пропускали пучок красного цвета длиной волны 662 нм. В качестве источни-



Рис. 1. Проведение АФДТ. А) введение Фотосенса внутривнутрино, Б) лазерное воздействие на проекцию печени

Fig. 1. APDT. A) injection of Photosens intraperitoneally, B) laser exposure on the liver projection

Таблица 2. Поглощение энергии света ($\lambda=662$ нм) тканями экспериментального животного

Table 2. Absorption of light energy ($\lambda=662$ nm) by tissues of an experimental animal

Подаваемая мощность света, Вт	Мощность световой энергии после прохождения через ткань, Вт (%)				
	Брюшная стенка	Грудная стенка	Селезенка	Печень	Легкие
0,5	0,2 (40%)	0,2 (40%)	0,12 (24%)	0,345 (69%)	0,18 (36%)
1	0,48 (48%)	0,43 (43%)	0,25 (25%)	0,67 (67%)	0,59 (59%)
2	0,81 (40,5%)	0,7 (35%)	0,49 (22,5%)	1 (50%)	0,53 (26,5%)

Примечание: Вт – мощность световой энергии в ваттах, % – относительное количество остаточной световой энергии.
Note: W – power of light energy in watts, % – relative amount of residual light energy.

ка света использовали лазерный генератор Лахта–Милон, мощность излучения на входе составляла 0,5 Вт; 1 Вт и 2 Вт. Мощность световой энергии после прохождения через образец измеряли с помощью флуовизора LabMax-Top (Coherent, США). Уровень абсорбции световой энергии тканями толщиной 1 мм корректировали относительно потери световой мощности при прохождении света через стекло (20% от выходной мощности лазера).

Статистический анализ данных был произведен с помощью пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения полученных данных была определена с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с поправкой по Бонферрони (Bonferroni posthoc test) и принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Было показано, что грудная и брюшная стенки поглощают до 50% световой энергии с длиной волны 662 нм вне зависимости от мощности лазера на входе. Из внутренних органов наименьшей абсорбцией обладали ткани печени – через 1 мм проходило до 70% света, фрагменты легких и селезенки той же толщины задерживали от 40 до 69% световой энергии (табл. 2).

При проведении основного эксперимента нами не было выявлено какого-либо влияния внутрибрюшинного введения фотосенсибилизатора тетра-3-фенилтио- фталоцианина гидроксиалюминия и последующего светового воздействия на поведение экспериментальных животных. При макро- и микроскопическом исследовании признаки токсичности и фотодеструкции исследуемых органов отсутствовали.

По данным патоморфологического исследования наблюдалась специфическая для туберкулезной инфекции картина интерстициального воспаления в легких, гранулематозная инфильтрация в печени и селезенке, выявлялись кислотоустойчивые микобактерии (КУМ).

При сравнении с группой инфицированных животных, не получавших никакого воздействия, использование только лазерного излучения не оказало достоверного влияния на количество *M. tuberculosis* в печени и селезенке, а в легких снизило микобактериальную нагрузку всего в 2 раза (табл. 3). В то же время использование АФДТ приводило к снижению количества микобактерий в селезенке в 6,6 раза, а в легких и печени КУМ не было обнаружено вообще. Выраженность гранулематозных реакций в легких под влиянием моновоздействия лазерной энергией не изменилась, а в селезенке и печени снизилась в 2 и 1,5 раза соответственно. При использовании АФДТ количество специфических туберкулезных гранул во всех исследуемых органах уменьшилось в гораздо большей степени – в селезенке в 2,5 раза, в печени в 21 раз и в легких в 1,6 раза.

Таблица 3. Микобактериальная нагрузка и выраженность гранулематозной инфильтрации в легких, печени и селезенке при разных типах воздействия

Table 3. Mycobacterial load and severity of granulomatous infiltration in the lungs, liver and spleen under different types of exposure

Группы	Микобактериальная нагрузка	Гранулематоз
Селезенка		
ТБ	0,73±2,01	4,1±3,43
ТБ+ИНН	0,98±2,08	2,67±2,64
ТБ+Лазер	0,7±1,88	2,1±1,98*#
ТБ+АФДТ	0,11±0,48*#	1,66±1,64*#
ТБ+ИНН+АФДТ	0,41±1,72#	1,97±2,1*#
Печень		
ТБ	0,11±0,69	0,64±1,18
ТБ+ИНН	0±0	0,47±1,12
ТБ+Лазер	0,02±0,19	0,44±1,08*
ТБ+АФДТ	0±0*	0,03±0,17*#
ТБ+ИНН+АФДТ	0,01±0,16	0,07±0,35*#
Легкое		
ТБ	0,4±0,5	1,6±0,9
ТБ+ИНН	1,3±1	1,3±0,5
ТБ+Лазер	0,2±0,4#	2±0,7
ТБ+АФДТ	0±0#	1±0,01
ТБ+ИНН+АФДТ	0±0#	0,7±0,8#

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с * – ТБ, # – ТБ+ИНН. Микобактериальная нагрузка – количество КУМ, гранулематоз – количество гранул на поле зрения (для печени и селезенки) баллы – КУМ/гранулемы, для легких – баллы.

Note: $p < 0,05$ compared to * – TB, # – TB+INH. Mycobacterial load – the number of AFB, granulomatosis – the number of granulomas per visual field (for the liver and spleen) points – AFB/granulomas, for the lungs – points.

Ежедневное пероральное использование изониазида ожидаемо (был использован штамм *M. tuberculosis* с МЛУ) не оказало достоверного влияния на микобактериальную нагрузку и гранулематозные реакции во всех исследуемых органах. Но использование АФДТ на фоне антибактериального лечения привело к уменьшению количества микобактерий в селезенке в 1,7 раза, в легких КУМ не были обнаружены. Кроме того, использование АФДТ с изониазидом привело к существенному уменьшению количества гранул по сравнению с животными, получавшими только изониазид – в селезенке в 1,3 раза, в печени в 6,7 раза и в легких в 2 раза.

Заключение

Антимикробный эффект фотодинамической терапии может реализовываться как за счет прямого повреждающего действия образуемых АФК на структурные элементы и метаболиты патогена, так и за счет неспецифической активации компонентов иммунной системы [8, 9, 16]. В свою очередь, генерация АФК напрямую зависит от плотности световой дозы в патологическом субстрате органа-мишени и ограничена пределами светопропускания

тканей. В первой части исследования мы показали, что ткани экспериментального животного толщиной 1 мм поглощают от 40 до 70% подаваемой световой энергии, таким образом, до потенциальных очагов туберкулезной инфекции в печени, селезенке или легких в нашей экспериментальной модели доходила световая доза с плотностью энергии не более 30 Дж/см², а скорее всего, гораздо меньше. Такие режимы АФДТ не обладают прямым инактивирующим действием на *M. tuberculosis* [5, 16], следовательно, логично предположить, что санирующее действие АФДТ в данной экспериментальной модели обусловлено иммуноопосредованными механизмами.

В экспериментальной модели туберкулезной инфекции *in vivo*, использование многокурсовой АФДТ из четырех процедур оказало санирующий эффект в виде значительного снижения микобактериальной нагрузки и уменьшения количества специфических гранул во внутренних органах зараженных мышей. Кроме того, использование штамма *M. tuberculosis* с МЛУ показало, что иммуноопосредованное действие АФДТ может эффективно преодолевать механизмы лекарственной устойчивости. Таким образом, использование АФДТ может стать эффективным адьювантом в лечении туберкулезной инфекции.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чердниченко А. Г., Корбут А. И., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 28–33.
2. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чердниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* радихлорином *in vitro* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 5–10.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5–17.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/ [Дата обращения 30 августа 2023]
5. Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Белгородцев С. Н., Шварц Я. Ш. Фотодинамическая инактивация микобактерий туберкулеза с использованием фталоцианина алюминия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – №3. – С. 350–354.
6. Никонов С. Д., Смоленцев М. Н., Краснов Д. В., Бредихин Д. А., Белгородцев С. Н. Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 51–56.
7. Семенов Д. Ю., Васильев Ю. Л., Дыдыкин С. С., Странадко Е. Ф., Шубин В. К., Богомазов Ю. К., Морохотов В. А., Щербюк А. Н., Морозов С. В., Захаров Ю. И. // Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы) // BiomedicalPhotonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 25–31.
8. Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2004. – № 1. – P. 279–293.
9. Falk-Mahapatra R., Gollnick S. O. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update, Photochem. Photobiol., – 2020. – Vol. 96. – № 3 – P. 550–559.
10. Global tuberculosis report 2021, Geneva: World Health Organization 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> [Accessed Aug 30, 2023].

REFERENCES

1. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Korbut A.I., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 28–33. (In Russ.)
2. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by radachlorin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 5–10. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5–17. (In Russ.)
4. The Russian Ministry of Health. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskoe rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults: Guidelines]. 2020. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/ Accessed August 30, 2023
5. Nikonov S.D., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N., Shvarts Ya.Sh. Photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by aluminum phthalocyanine. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2023, no. 3, pp. 350–354. (In Russ.)
6. Nikonov S.D., Smolentsev M.N., Krasnov D.V., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N. Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 51–56. (In Russ.)
7. Semenov D.Yu., Vasiliev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Scherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review). *BiomedicalPhotonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 25–31. (In Russ.)
8. Castano, A.P.; Demidova, T.N.; Hamblin, M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, no. 1, pp. 279–293.
9. Falk-Mahapatra R., Gollnick S.O. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update, Photochem. *Photobiol*, 2020, vol. 96, no. 3, pp. 550–559.
10. Global tuberculosis report 2021, Geneva, World Health Organization 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Accessed Aug 30, 2023.

- Guterres K. B., Rossi G. G., Menezes L. B., Anraku de Campos M. M., Iglesias B. A., Preliminary evaluation of the positively and negatively charge effects of tetra-substituted porphyrins on photoinactivation of rapidly growing mycobacteri // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2019. – Vol. 117 – P. 45–51.
- Jeong B., Kim J. K., Bae T., Park I. Effect of photodynamic therapy enhanced by methylene blue on drug-resistant *Mycobacterium smegmatis*// *J Bacteriol Virol.* – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 235–24.
- Lukyanets E. A. Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines.* – 1999. – Vol. 3. – № 6. – P. 424–432.
- Rossi G. G., Guterres K. B., Hahn da Silveira C., Schneider Moreira K., Lima Burgo T. A., Almeida Iglesias B., Anraku de Campos M. M. Peripheral tetra-cationic Pt(II) porphyrins photo-inactivating rapidly growing mycobacteria: First application in mycobacteriology // *Microbial Pathogenesis* – 2020. – Vol. 148, P. 104455.
- Shim I., Choi M., Min Y., Seok K. H., Kim J. K., Jeong J. Y., Oak C. H., Park I. Effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy on wild-type and ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis* // *J Bacteriol Virol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 27–35.
- Shleeva M., Savitsky A., Kaprelyants A. Photoinactivation of mycobacteria to combat infection diseases: current state and perspectives // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 105, № 10. – P. 4099–4109.
- Guterres K.B., Rossi G.G., Menezes L.B., Anraku de Campos M.M., Iglesias B.A. Preliminary evaluation of the positively and negatively charge effects of tetra-substituted porphyrins on photoinactivation of rapidly growing mycobacteri. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2019, vol. 117, pp. 45–51.
- Jeong B., Kim J.K., Bae T., Park I. Effect of photodynamic therapy enhanced by methylene blue on drug-resistant *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol. Virol.*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 235–24.
- Lukyanets E.A. Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 1999, vol. 3, no. 6, pp. 424–432.
- Rossi G.G., Guterres K.B., Hahn da Silveira C., Schneider Moreira K., Lima Burgo T.A., Almeida Iglesias B., Anraku de Campos M.M. Peripheral tetra-cationic Pt(II) porphyrins photo-inactivating rapidly growing mycobacteria: First application in mycobacteriology. *Microbial Pathogenesis*, 2020, vol. 148, pp. 104455.
- Shim I., Choi M., Min Y., Seok K.H., Kim J.K., Jeong J.Y., Oak C.H., Park I. Effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy on wild-type and ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol. Virol.*, 2016, vol. 46, pp. 27–35.
- Shleeva M., Savitsky A., Kaprelyants A. Photoinactivation of mycobacteria to combat infection diseases: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2021, vol. 105, no. 10, pp. 4099–4109.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ
630040, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а
Тел: +7 (383) 203-83-58

Белгородцев Сергей Николаевич
К.м.н., ведущий научный сотрудник
лабораторно-экспериментального отдела
E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3481-3793

Лыков Александр Петрович
К.м.н., старший научный сотрудник
лабораторно-экспериментального отдела
E-mail: aplykov2@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4897-8676

Шварц Яков Шмульевич
Д.м.н., заместитель директора по научной работе
E-mail: yshschwartz@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3036-9795

Новосибирский государственный медицинский университет
Институт медицины и психологии В. Зельмана
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 18А, к. 3
Тел.: +7 (383) 330-87-81

Никонов Сергей Данилович
Доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних болезней
E-mail: sibnovomed@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4319-3717

Бредихин Демид Александрович
Ассистент кафедры внутренних болезней
E-mail: demid87@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-83-58

Sergey N. Belogorodtsev
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory Experimental Department
Email: s.belogorodtsev@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3481-3793

Aleksander P. Lykov
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Laboratory Experimental Department
Email: aplykov2@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4897-8676

Yakov Sh. Schwartz
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: yshschwartz@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3036-9795

Novosibirsk State Medical University
V. Zelman Institute of Medicine and Psychology
630090, Novosibirsk, st. Pirogova, 18A, building 3
Phone: +7 (383) 330-87-81

Sergey D. Nikonov
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of Internal Medicine
Email: sibnovomed@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4319-3717

Demid A. Bredikhin
Assistant at the Department of Internal Medicine
Email: demid87@yandex.ru