



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. KORBUT¹

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 H₃₇Rv. 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 _л , Вт	T, мин	W _с , 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
К*	-	-	-	> 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_л – мощность лазерного излучения в Ваттах, T – длительность лазерного воздействия в минутах, W_с – плотность дозы светового излучения в Дж/см².

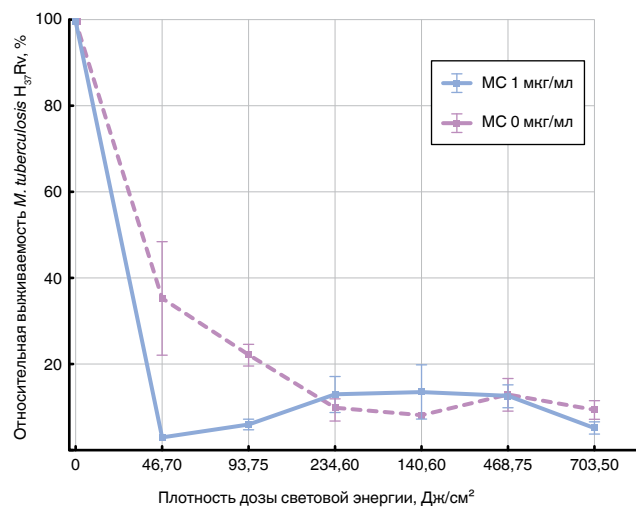


Рис. Влияние фотосенсибилизации МС на интенсивность роста Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv в зависимости от доз световой энергии. МС – метиленовый синий

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 $93,75 \text{ Дж/см}^2$ 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/см^2) 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 $46,9 \text{ Дж/см}^2$ (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 $140,6 \text{ Дж/см}^2$ и выше.

Впервые выявлены антимикобактериальные 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 – $46,9 \text{ Дж/см}^2$. Возрастание плотности дозы световой энергии ($140,6$; $234,5$; $468,75 \text{ Дж/см}^2$) 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

- 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.
- Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* падакхлорином in vitro // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10.
- 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. Оpubл. 21.08.2017. Бюл. № 24.
- Бриль Г. Е., Скворцова В. В., Манаenkova Е. В. Фотодинамическое подавление роста туберкулезной палочки в культуре // Biomedical Photonics. – 2018. – № S1. – С. 13.
- 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.
- 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.
- Шмиголь Т. А., Собянин К. А., Прусак-Глотов М. В., Щелыкалина С. П., Невежин Е. В., Ермолаева С. А., Негребетский В. В. Применение антимикробной фотодинамической терапии на основе МЦ540 к модели

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Brill G.E., Manaenkova E.V., Skvortsova V.V. *Sposob podavleniya rosta polirezistentnykh shtammov 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.
- 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.)
- 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.
- 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 Selskhozaystvennoy Nauki*, 2013, no. 3, pp. 91-94. (In Russ.)
- 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

- раневой 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., Kongshøj B., Philipsen P. A., Thomsen V. O., Wulf H. C. How finsen'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., Kongshøj B., Philipsen P.A., Thomsen V.O., Wulf H.C. How finsen'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