

Потенциал фотодинамической инактивации с порфиринами в отношении планктонных и биоплёночных форм антибиотикорезистентных возбудителей раневых инфекций

*Д. В. КВАШНИНА¹, И. Ю. ШИРОКОВА¹, Н. А. БЕЛЯНИНА¹,
С. А. СЫРБУ², Н. Ш. ЛЕБЕДЕВА², Ж. В. БОЕВА¹, А. А. БУРАШНИКОВА¹,
О. В. КОВАЛИШЕНА¹, Н. В. САПЕРКИН¹, Д. К. ЛАЗАРЕВ¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия

Резюме

Особый интерес антимикробная фотодинамическая инактивация (ФДИ) приобретает в условиях глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам. *Цель.* Оценка влияния порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций при фотодинамической инактивации *in vitro*. *Материал и методы.* Объекты: несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты: остатки бензоксазола (O-pog), N-метил бензимидазола (N-pog) и бензотиазола (S-pog). Микроорганизмы: планктонные формы ($n=91$): клинические изоляты из раневого отделяемого с преобладанием в выборке грамположительных микроорганизмов; биоплёнки ($n=20$). Параметры ФДИ: источник света — светодиодная LED-лампа (белый свет) 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм; время экспозиции: 10, 15, 30, 60 мин. Бактерицидная активность порфиринов на планктонные формы изучена методом «стерильного» пятна. Деструктивную активность порфиринов к биоплёнкам оценивали по изменению оптической плотности. *Результаты.* Антибиотикоустойчивость определена у 84,9% штаммов (95% ДИ 65,3–97,5). Три соединения порфиринов обеспечили высокий уровень лизиса 94,5% антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных штаммов ($n=86$; 95% ДИ 86,7–102,3) уже после 10 мин облучения. На 5,5% штаммов ($n=5$; 95% ДИ 14,9–25,9) порфирины не оказали бактерицидного действия; 80% ($n=4$) из этих штаммов — грамотрицательные микроорганизмы. Активность S-pog и N-pog порфиринов варьировала от слабого разрушения биоплёнки до отсутствия эффекта, для O-pog определено отсутствие деструктивной активности. *Заключение.* Порфирины имеют выраженный бактерицидный потенциал в отношении планктонных форм грамположительных возбудителей инфекционных заболеваний в том числе с резистентностью к антибиотикам. Некоторые типы молекул (N-pog, S-pog) приводили к слабой деструкции биоплёнки.

Ключевые слова: антимикробная фотодинамическая инактивация; фотохимия; порфирин; антибиотикорезистентность; раневая инфекция; биоплёнка

Для цитирования: Квашина Д. В., Широкова И. Ю., Белянина Н. А., Сырбу С. А., Лебедева Н. Ш., Боева Ж. В., Бурашникова А. А., Ковалишена О. В., Саперкин Н. В., Лазарев Д. К. Потенциал фотодинамической инактивации с порфиринами в отношении планктонных и биоплёночных форм антибиотикорезистентных возбудителей раневых инфекций. *Антибиотики и химиотерапия.* 2025; 70 (3–4): 12–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-12-22>. EDN: DWPAIR.

Potential of Photodynamic Inactivation with Porphyrins Against Planktonic and Biofilm Forms of Antibiotic-Resistant Wound Infection Pathogens

*DARIA V. KVASHNINA¹, IRINA YU. SHIROKOVA¹, NATALIA A. BELYANINA¹,
SERGEY A. SYRBU², NATALIYA SH. LEBEDEVA², ZHANNA V. BOEVA¹,
ANASTASIIA A. BURASHNIKOVA¹, OLGA V. KOVALISHENA¹,
NIKOLAI V. SAPERKIN¹, DANIIL K. LAZAREV¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: daria_tsariova@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: daria_tsariova@mail.ru



EDN: DWPAIR

Abstract

Antimicrobial photodynamic inactivation is of particular interest in the context of the global spread of antimicrobial resistance. *Aim.* Evaluation of the effect of porphyrins on planktonic and biofilm forms of wound infection pathogens during photodynamic inactivation *in vitro*. *Methods.* Objects: asymmetric water-soluble porphyrins containing heterocyclic fragments on the periphery of the porphyrin cycle: residues of benzoxazole (O-por), N-methyl benzimidazole (N-por) and benzothiazole (S-por). Microorganisms: planktonic forms (N=91): clinical isolates from wound discharge with a predominance of gram-positive microorganisms; biofilms (N=20). Irradiation parameters: light source — LED lamp (white light) 20 W, maximum luminous flux 1500–1800 Lm; exposure time: 10, 15, 30, 60 minutes. The bactericidal effect of porphyrins on planktonic forms was studied using the «sterile» stain method. The destructive activity of porphyrins to biofilms was assessed by changes in optical density. *Results.* Antibiotic resistance was determined in 84.9% of the strains (95% CI 65.3–97.5). Three porphyrin compounds provided a high level of lysis of 94.5% of antibiotic-resistant and antibiotic-sensitive strains (N=86; 95% CI 86.7–102.3) after 10 minutes of irradiation. Porphyrins did not have a bactericidal effect on 5.5% of the strains (N=5; 95% CI 14.9–25.9); 80% (N=4) of these strains were gram-negative microorganisms. The activity of S-por and N-por porphyrins ranged from weak biofilm destruction to no effect, and the absence of destructive activity was determined for O-por. *Conclusions.* Porphyrins have a pronounced bactericidal potential against planktonic forms of gram-positive pathogens of infectious diseases, including those with antibiotic resistance. Some types of molecules (N-por, S-por) led to weak biofilm degradation.

Keywords: antimicrobial photodynamic inactivation; photochemistry; porphyrin; antibiotic resistance; wound infection; biofilm

For citation: Kvashnina D. V., Shirokova I. Yu., Belyanina N. A., Syrbu S. A., Lebedeva N. Sh., Boeva Zh. V., Burashnikova A. A., Kovalishena O. V., Saperkin N. V., Lazarev D. K. Potential of photodynamic inactivation with porphyrins against planktonic and biofilm forms of antibiotic-resistant wound infection pathogens. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 12–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-12-22>. EDN: DWPAIR.

Введение

Фотодинамическая инактивация (ФДИ) является основой терапевтического метода, используемого при лечении неинфекционных и инфекционных болезней различного генеза. Метод основан на применении химического вещества — фотосенсибилизатора и света [1]. Вырабатываемые в результате химической реакции активные формы кислорода воздействуют на метаболически активные клетки, в том числе и микробные, вызывают повреждение биологических молекул клеток и последующую их гибель. В случае применения ФДИ для борьбы с микроорганизмами речь идёт об антимикробной фотодинамической инактивации. Особый клинический и эпидемиологический интерес данный вид ФДИ приобретает в условиях глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам [2]. В рамках комплексного решения этой проблемы Правительством РФ в 2017 г. была принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» [3], согласно которой научно-исследовательский потенциал должен быть направлен на поиск альтернативных методов и биоцидов, способных преодолевать полирезистентность ведущих возбудителей инфекций.

На сегодняшний день широк спектр направлений клинического применения ФДИ в борьбе с инфекционными болезнями. Активное использование данного метода зафиксировано в стоматологии, дерматологии, гинекологии, урологии, оториноларингологии и других областях медицины [4, 5]. Интересно применение метода в хирургии при лечении ран, при которых зачастую наблюдается инфицирование полирезистентными

микроорганизмами, переводящими гнойно-воспалительный процесс в хронический. При этом ситуация может осложняться формированием биоплёнок в ране, которые становятся практически неуязвимыми для антимикробных препаратов, применяемых системно или локально. Так, по данным литературы, распространённость биоплёнок в хронических ранах составила 78,2% [6, 7]. В этом случае арсенал противомикробных средств резко снижается, ставя под угрозу здоровье и жизнь пациента.

В фокусе интереса последних лет применение антимикробной ФДИ находится по многим причинам. Одна из них — высокий терапевтический потенциал данного метода, а именно точность и избирательность локального воздействия, малая инвазивность, атравматичность, дополнительные эффекты в виде стимуляции процессов регенерации с ускорением заживления. С микробиологической точки зрения становится крайне важным тот факт, что системных данных о развитии устойчивости микроорганизмов к ФДИ на сегодняшний день нет. Хотя, авторы из разных научных коллективов [8–10] наблюдали эффект понижения восприимчивости популяции музейных и клинических штаммов к сублетальным дозам облучения после нескольких циклов фотодинамической инактивации, что однозначно нельзя трактовать как развитие устойчивости к ФДИ, так как при применении более строгих условий эксперимента (повышение концентрации фотосенсибилизатора и/или повышение количества световых доз) происходило уничтожение бактерий [11]. Активно направление изучения воздействия фотодинамической инактивации на микробные биоплёнки [12], однако, в отличие от результатов экспериментов

на планктонных формах микроорганизмов, исследователи сталкиваются с уменьшением размера эффекта и предполагаемыми трудностями деструкции биоплёнки.

Ограничения в активном применении метода антимикробной ФДИ в лечебной практике связано с дефицитом нетоксичных препаратов с высокой бактерицидной эффективностью в отношении планктонных и биоплёночных форм микроорганизмов.

Изучение свойств экспериментальных фотосенсибилизаторов для поиска оптимальных по антимикробной активности соединений, участвующих в борьбе с резистентными возбудителями инфекций, является приоритетной в клиническом, микробиологическом и эпидемиологическом плане задач, приближает наш опыт к проведению доклинических исследований *in vivo* и клинических испытаний.

Потенциал водорастворимых несимметричных катионных порфиринов определяется эффективной выработкой синглетного кислорода и преимуществом в возможности химической модификации периферийных заместителей для селективного связывания с биомембранами микробных клеток [13].

Цель исследования — оценка влияния водорастворимых несимметричных катионных порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций при фотодинамической инактивации в эксперименте *in vitro*.

Материал и методы

Представлены результаты экспериментального выборочного лабораторного исследования *in vitro* по изучению бактерицидного влияния трёх разных соединений моногетерилзамещённых порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций в методе фотодинамической инактивации.

Исследования выполнялись на двух базах:

1. Синтез химических соединений: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново [13].

2. Микробиологические исследования бактерицидной активности: бактериологическая лаборатория Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород.

В серии лабораторных микробиологических экспериментов основными объектами изучения стали химические соединения водорастворимых несимметричных катионных порфиринов и штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Исследовались три разных соединения моногетерилзамещённых порфиринов:

1) трииодид 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (S-por). PBS (7,4) M=1176,73 C=1·10⁻⁵ моль/л;

2) трииодид 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (O-por). PBS (7,4) M=1160,67 C=1·10⁻⁵ моль/л;

3) трииодид 5-[4-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (N-por). PBS (7,4) M=1173,74 C=1·10⁻⁵ моль/л.

Исследуемые микроорганизмы:

1) Первая выборка (планктонные формы микроорганизмов, n=91): клинические изоляты из раневого отделяемого от пациентов с раневыми инфекциями (ожоговая рана, трофическая язва, инфекция области хирургического вмешательства и др.). Видовой состав выборки: *Staphylococcus aureus* (n=43; 47,2%), *Staphylococcus epidermidis* (n=20; 22,0%), *Staphylococcus haemolyticus* (n=9; 9,9%), *Staphylococcus hominis* (n=8; 8,8%), *Staphylococcus warneri* (n=4; 4,4%), *Enterococcus faecalis* (n=3; 3,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2; 2,2%), *Escherichia coli* (n=2; 2,2%). В эксперимент был включён клинический материал пациентов Ожогового центра и Института травматологии и ортопедии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

2) Вторая выборка (биоплёночные формы микроорганизмов, n=20): биоплёнки, выращенные из клинических изолятов первой выборки ((*Staphylococcus aureus* (n=14; 70,0%), *Staphylococcus epidermidis* (n=6; 30,0%).

Видовая идентификация микроорганизмов проводилась методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии на соответствующем оборудовании (MALDI-TOF MS (Германия) и MALDI-TOF AUTO MS1000 (Autobio, Китай)). Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (Франция), с последующей интерпретацией согласно принятым правилам EUCAST (в русскоязычном переводе) [14].

Для установления факта наличия бактерицидной активности и её оценки была выбрана методика определения спектра литической активности (метод «стерильного» пятна) [15].

Ход исследования *in vitro* по изучению бактерицидной активности в отношении планктонных форм:

1. Подготовка суспензии исследуемых штаммов микроорганизмов.

Из суточной культуры микроорганизмов готовили суспензию 0,5 мутности по стандарту МакФарланда, стерильным тампоном наносили суспензию микроорганизмов в трёх направлениях на подсушенную чашку Петри с плотной питательной средой (Агар Колумбийский с бараньей кровью).

2. Нанесение фотосенсибилизатора — порфирина.

По 0,1 мл раствора каждого из трёх изучаемых химических веществ (1×10⁻⁵ моль·л⁻¹) в буфере PBS (pH 7.4) капаля на поверхность питательной среды согласно схеме, представленной на рис. 1, не растирая, давали высохнуть.

3. Параметры фотодинамической инактивации.

Далее проводили сеанс фотооблучения. Источник света: светодиодная LED-лампы (белый свет), максимальная мощность 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм. Время фотооблучения (экспозиции): 10, 15, 30, 60 мин. Расстояние от источника света до поверхности чашки Петри с нанесённой микробной культурой — 22 см.

4. Инкубация и интерпретация результатов

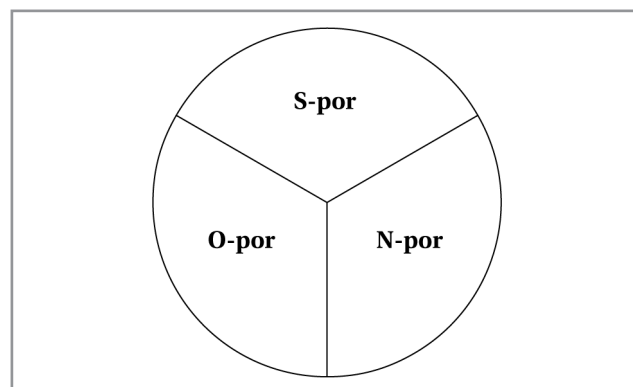


Рис. 1. Общая схема нанесения порфиринов на чашку Петри с твёрдой питательной средой.

Fig. 1. General diagram of porphyrin deposition on a Petri dish with a solid nutrient medium.

После времени экспозиции светом чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч с последующей интерпретацией результатов и оценкой бактерицидной активности порфирина с учётом времени фотооблучения и варианта соединения порфирина.

Критерии оценки: на плотной питательной среде — оценка литической активности по методу «стерильного пятна» по пятибалльной шкале (по количеству «крестов», где «—» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста). Высокая бактерицидная активность идентифицировалась при лизисе культуры на «+++», «++++».

Параллельно выполнялись контроли проверки стерильности растворов трёх порфиринов (контроль №1, 2, 3) и проверка отсутствия бактерицидного эффекта порфиринов в условиях отсутствия фотооблучения для всех тестируемых штаммов.

В ходе микробиологических исследований изучено влияние порфиринов в реакции фотодинамической инактивации на процессы ингибирования и деструкции биоплёночных форм тест-штаммов микроорганизмов [16].

Ход исследования *in vitro* по изучению влияния порфирина на биоплёнку.

1. Изучение способности культур образовывать биоплёнку.

Способность культур образовывать биоплёнку моделировали с помощью определения способности микроорганизмов к адгезии на поверхности 96-луночного стерильного плоскостонного пластикового иммунологического планшета. Количественным выражением активности образования биоплёнки тест-штаммов служили значения оптической плотности (ОП), измеряемой на фотометре микропланшетном Multiskan EX, Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd. (Китай). Полученные в экспериментах значения оптической плотности использовали для расчёта коэффициента биоплёнкообразования (КБП) и сравнивали между собой (экспериментальная ОП/контрольная ОП). Интерпретация результатов: КБП ≤ 2 единиц — штамм, слабообразующий биоплёнку; при КБП от 2 до 3,99 — штаммы обладали умеренной способностью к образованию биоплёнок; при КБП от 3,99 и выше — высокая способность к образованию биоплёнок.

2. Деструкция зрелой биоплёнки под действием порфирина.

Данный этап также моделировали на поверхности 96-луночного стерильного плоскостонного пластикового иммунологического планшета. На зрелую плёнку воздействовали одним из трёх соединений порфиринов, время фотооблучения 15 мин, расстояния от источника света до поверхности облучаемого объекта 22 см. Влияние порфирина на процесс деструкции биоплёнки (следовательно, активность порфирина) определялась как отношение оптической плотности биоплёнки, подвергшейся влиянию порфирина, к оптической плотности биоплёнки культуры, не подвергавшейся влиянию порфирина. Интерпретация полученного отношения: $< 0,5$ — порфирин разрушает биоплёнку; от 0,5 до 0,7 — порфирин слабо разрушает биоплёнку; от 0,7 и выше — порфирин не разрушает биоплёнку.

Обработка данных проводилась в среде R 4.2.1 (Rstudio 1.1.463) [17]. Характер распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и построения графика квантилей (QQ). В соответствии с распределением количественных непрерывных данных использованы соответствующие параметрические и непараметрические критерии. При множественных сравнениях введения поправок применяли апостериорные тесты. Качественные данные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Процентные доли представлены в виде *p* и 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Расчёт доверительных интервалов для частот (ка-

чественные данные) осуществлялся с помощью критериев Уилсона–Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при $p \leq 0,05$.

Результаты

Данное исследование запланировано как поисковое, комплексное и многоэтапное. На первых этапах работы группой исследователей Института химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук (г. Иваново) с использованием метода С–Н-активации были синтезированы несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола). Кроме того, проведённые эксперименты по прямому и обратному спектрофотометрическому титрованию взаимодействия (связывания) альбумина с моногетерилзамещёнными порфиринами [18] позволили предположить, что порфирины при взаимодействии с бактериальной клеткой нацелены на поверхностные белки и генетический материал микроорганизмов. Эти данные послужили основой для дальнейшей работы. Экспериментальное изучение антимикробного эффекта порфиринов при фотодинамической инактивации началось с воздействия на музейные штаммы *S. aureus* ATCC 29213 и *S. epidermidis* ATCC 14990 [18]. В исследовании были получены результаты, свидетельствующие о том, что моногетерилзамещённые порфирины обеспечили полный лизис тестируемых штаммов стафилококков с известными свойствами и проявили антимикробный эффект. В связи с этим возник вопрос о наличии антимикробного эффекта порфиринов в отношении штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов с раневой инфекцией, в том числе вызванной антибиотикорезистентными штаммами.

В ходе оценки уровня антибиотикорезистентности в выборке микроорганизмов были проведены микробиологические исследования 91 клинического изолята от 96 пациентов. Устойчивость была идентифицирована у 84,9% (95% ДИ 65,3–97,5) штаммов.

Характеризуя уровень антибиотикорезистентности наиболее представительной части выборки (грамположительных микроорганизмов рода *Staphylococcus*), надо отметить, что устойчивость *S. aureus* колебалась в диапазоне от 0 до 30,1%. Наименьшую резистентность бактерии проявляли к ванкомицину и линезолиду, что объясняется нечастым использованием данных антибиотиков в практике, так как, например, ванкомицин является антибиотиком резерва и его назначение происходит комиссией врачей. Среди *S. epidermidis* устойчивость колебалась в диапазоне от 0 до 56,8%.

Наименьшую резистентность бактерии проявляли к ванкомицину, тигециклину, линезолиду. Наиболее устойчивы штаммы оказались к эритромицину и цефокситину. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень резистентности рода *Staphylococcus* к цефокситину составляет 41,2% (95% ДИ 20,4–73,9), что является тревожным эпидемиологическим и клиническим признаком, так как данный антибиотик-скрининг показывает истинную распространённость метициллинорезистентности. Согласно антибиотикограммам грамотрицательных микроорганизмов ($n=4$) была определена устойчивость к нескольким классам антимикробных препаратов, в т. ч. к тикарциллину/клавуланату и цефоперазону/сульбактаму, что негативно сказывается в отношении широты выбора антибактериальной терапии.

При изучении бактерицидной активности порфиринов в отношении возбудителей гнойно-септических инфекций было установлено, что три соединения порфиринов обеспечили высокий уровень лизиса (на «+++» и «++++» в методике «стерильного» пятна) 94,5% штаммов ($n=86$; 95% ДИ 86,7–102,3) после 10 мин облучения и далее в течении 15, 30, 60 мин (табл. 1).

В качестве примера высокого уровня литической активности на рис. 2, а представлены результаты тестирования порфиринов к клиническому метициллинорезистентному штамму *S. haemolyticus*.

Установлен высокий уровень бактерицидной активности (на «+++», «++++») в отношении антибиотико-

Таблица 1. Бактерицидная активность 3-х соединений порфиринов по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам микроорганизмов при разном времени фотооблучения (выборочные данные)

Table 1. Bactericidal activity of 3 porphyrin compounds in relation to Gram-positive and Gram-negative strains of microorganisms at different times of photovoltages (sample data)

| Тип порфирина | S-prot | | | | | | O-prot | | | | | | N-prot | | | | | | | | | | | |
|---|--------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 10' | | 15' | | 30' | | 60' | | 10' | | 15' | | 30' | | 60' | | 10' | | 15' | | 30' | | 60' | |
| Микроорганизмы с идентификационным лабораторным номером | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. <i>S. epidermidis</i> 7 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 2. <i>S. epidermidis</i> 459 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 3. <i>S. aureus</i> 259 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 4. <i>S. aureus</i> 229(R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 5. <i>S. hominis</i> 524 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 6. <i>S. hominis</i> 527 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 7. <i>S. haemolyticus</i> 471 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 8. <i>S. haemolyticus</i> 487 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 9. <i>S. warneri</i> 189 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 10. <i>S. warneri</i> 5 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 11. <i>E. faecium</i> 31 (R) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 12. <i>E. faecium</i> 32 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 13. <i>S. aureus</i> 134 | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 14. <i>E. coli</i> 367 (R) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 15. <i>E. coli</i> 076 (R) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 16. <i>P. aeruginosa</i> 435 (R) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 17. <i>P. aeruginosa</i> 609 (R) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Примечание. Буквой R (resistance) отмечены штаммы, проявлявшие резистентность к одному и более тестируемому антибиотику. Оценка бактерицидной активности по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «—» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

Note. The letter R (resistance) indicates strains that showed resistance to one or more tested antibiotics. Assessment of bactericidal activity on a five-point scale (by the number of «crosses»): «—» lack of lytic activity; «+» low activity; «++» formation of a lysis zone with a large number of bacterial secondary growth colonies; «+++» lysis zone with single secondary growth colonies; «++++» transparent lysis zone without secondary growth colonies.

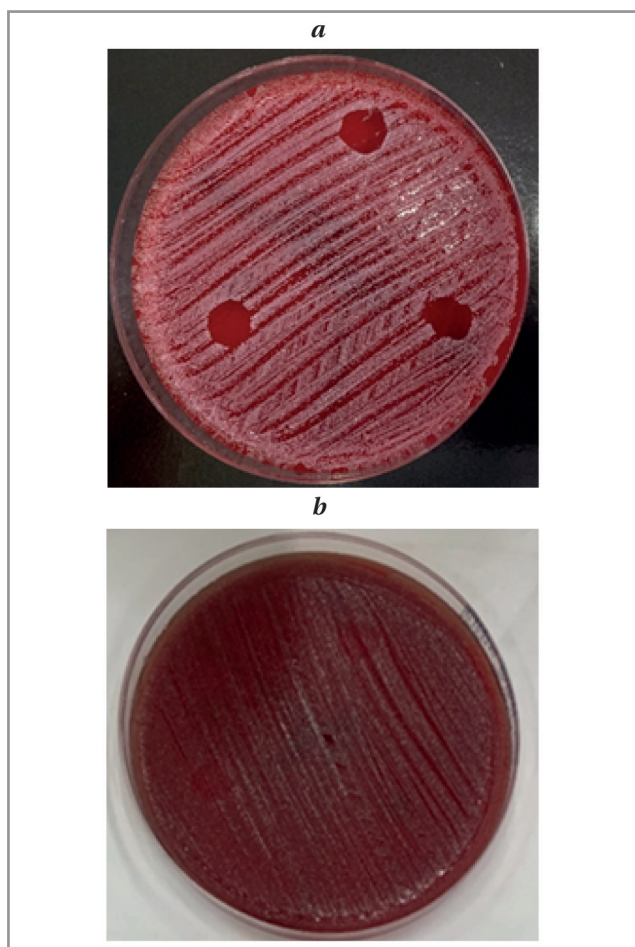


Рис. 2. Результат определения активности порфиринов с демонстрацией пятен лизиса в области нанесения порфирина, экспозиция 10 мин.

a — *S. haemolyticus* 471; *b* — *S. aureus* 134.

Fig. 2. The result of the determination of porphyrin activity with a demonstration of lysis spots in the area of porphyrin application, exposure of 10 minutes.

a — *S. haemolyticus* 471; *b* — *S. aureus* 134.

резистентных и антибиотикочувствительных клинических штаммов грамположительных бактерий в планктонной форме суммарно при всех вариантах фотооблучения, а именно для S-рог — 98,8%, O-рог — 100%, N-рог — 98,8%.

Полученные результаты в отношении грамположительных микроорганизмов говорят о высоком уровне бактерицидной активности порфиринов и в отношении антибиотикостойчивых и в отношении антибиотикочувствительных штаммов, что определяет независимость эффективности фотодинамической инактивации от спектра чувствительности к антибиотикам и перспективы применения водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как ещё единого инструмента в борьбе с агрессивными возбудителями раневых инфекций.

К 5,5% штаммов ($n=5$; 95% ДИ 14,9–25,9) порфирины не проявили бактерицидной активности (на «—» в методике лизисного пятна) или про-

явили низкую активность («+», «++»); в этой группе «нечувствительных/малочувствительных» наибольшую долю ($n=4$, 80,0%) составляли грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa* и *E. coli*).

Полученные результаты в отношении грамотрицательных микроорганизмов вполне предсказуемы, так как общеизвестно, что фундаментальные различия в чувствительности грамположительных и грамотрицательных бактерий к фотодинамической инактивации связывают с принципиальными различиями в строении клеточных стенок этих двух групп бактерий [19, 20].

Среди грамположительных микроорганизмов низкая бактерицидная активность («+» в методике «стерильного» пятна) была отмечена только для клинического штамма *S. aureus* 134 при экспозиции светом 10 мин для двух соединений порфиринов (рис. 2, *b*); при увеличении времени экспозиции до 15 мин происходит нарастание литического эффекта до «+++» для порфирина S-рог и до «++++» для соединения O-рог, дальнейшего нарастания динамики активности со временем экспозиции (30, 60 мин) не происходило; N-порфирин не проявил активность к этому штамму. Надо заметить, что данный штамм выделен от пациента с инфекцией области хирургического вмешательства (глубокая инфекция хирургической раны). Штамм стафилококка не проявлял резистентности к тестируемым антибиотикам.

В экспериментальном исследовании не выявлено полной устойчивости грамположительных микроорганизмов одновременно ко всем трём соединениям порфиринов, что прогнозирует возможность их применения в смеси, для закрытия всего диапазона чувствительности при фотодинамической инактивации в терапевтических целях.

При изучении стерильности растворов порфиринов были получены отрицательные результаты, все растворы были стерильны. В контрольных опытах без фотоактивации определялся активный рост всех исследуемых видов микроорганизмов, что говорит об отсутствии бактерицидного эффекта порфиринов в условиях отсутствия фотооблучения.

При изучении деструктивного потенциала порфиринов в отношении биоплёнок в тестируемую выборку вошли только грамположительные микроорганизмы с разным уровнем антибиотикорезистентности и биоплёнкообразования.

Внутри каждой группы микроорганизмов, сформированных по виду, выделялись резистентные более к 1 антибиотику (9/14 среди *S. aureus* и 2/6 среди *S. epidermidis*) и чувствительные штаммы.

По способности к биоплёнкообразованию выборка характеризовалась следующими свой-

ствами: вариабельность коэффициента биоуплёткообразования 1,1–4,22 (*min-max*), медиана 1,61 (*Q2; Q3* 1,35; 2,13), что говорит о преобладании штаммов со слабой способностью к образованию биоуплётков. Так, среди всех микроорганизмов было идентифицировано 75% — слабообразующих биоуплётку штаммов; 20% — с умеренной способностью; 5% — с высокой способностью к образованию биоуплётков, распределение среди разных видов представлено в табл. 2.

При изучение взаимосвязи между свойством антибиотикорезистентности и способности образовывать биоуплётку не было найдено статистически значимой связи, о чём говорит следующее: χ^2 Краскелл–Уоллиса = 1,166; степ. своб. = 2; $p=0,5582$.

Совокупно, при изучении активности порфиринов в отношении штаммов с различным коэффициентом биоуплёткообразования было выявлено, что три соединения порфиринов определили разный уровень деструкции в отношении биоуплётков (табл. 3). Активность порфиринов S-por (*Me* 0,72 (*Q2; Q3* 0,64; 0,81)) и N-por (*Me* 0,74 (*Q2; Q3* 0,69; 0,79)) варьировала от слабого разрушения биоуплётки до отсутствия эффекта, для O-por определено отсутствие деструктивной активности.

Несмотря на то, что на данном этапе эксперимента не наблюдалось эффекта полного разрушения биоуплётков стафилококков (табл. 4), некоторые типы молекул (N-por, S-por) всё же приводили к слабой деструкции. По данным литературы [1, 8, 20, 21], факторы, способные снизить эффективность ФДИ разнообразны: условия гипоксии в биоуплётке, связывание соединениями матрикса активных форм кислорода, выработанных в результате фотохимической реакции, трудность проникновения фотосенсибилизатора к микробным клеткам из-за экзополисахаридов и др. Результаты наших исследований позволяют выстраивать траекторию последующих экспериментов. А именно, формирование комплексного воздействия на биоуплётку, через добавление к фотосенсибилизатору веществ (например, ферментов), влияющих на дезорганизацию экзополисахаридного матрикса биоуплётки или способствующих более лучшему проникновению порфирина внутрь клетки.

Не было выявлено статистического подтверждения взаимосвязи между резистентностью к антибиотикам и действием порфирина на биоуплётку, о чём говорит следующее: для O-por — χ^2 Краскелл–Уоллиса = 0,2682; степ. своб. = 2; $p=0,8745$; для N-por — по дисперсионному анализу $F=1,444$; $p=0,264$; S-por — по дисперсионному анализу $F=0,78$; $p=0,474$.

При изучении взаимосвязи между способностью к образованию биоуплётков штаммами стафилококков и действием порфирина на био-

Таблица 2. Распределение микроорганизмов по способности к биоуплёткообразованию (в абс. числах)

Table 2. Distribution of microorganisms by biofilm formation ability (in abs. numbers)

| Микроорганизм | Слабая | Умеренная | Высокая |
|-----------------------|--------|-----------|---------|
| <i>S. aureus</i> | 10 | 3 | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 1 | 0 |

Таблица 3. Характеристика трёх соединений порфиринов по активности в отношении стафилококковых биоуплётков

Table 3. Characteristics of three porphyrin compounds by activity against staphylococcal biofilms

| Тип порфирина | Показатель разрушения биоуплётки (отношение оптической плотности биоуплётки, подвергшейся влиянию порфирина, к оптической плотности биоуплётки культуры, не подвергавшейся влиянию порфирина) | | |
|---------------|---|------------------|--------------------|
| | <i>Min-max</i> | $\bar{x}-\sigma$ | <i>Me (Q2; Q3)</i> |
| O-por* | 0,75–0,86 | 0,79±0,03 | 0,78 (0,76; 0,80) |
| S-por | 0,6–0,89 | 0,73±0,07 | 0,72 (0,64; 0,81) |
| N-por | 0,62–0,86 | 0,74±0,09 | 0,74 (0,69; 0,79) |

Примечание. * — распределение отличалось от нормального.

Note. * — the distribution was different from normal.

Таблица 4. Группировка результатов деструкции биоуплётков по типу порфирина, %

Table 4. Grouping of biofilm destruction results by porphyrin type, %

| Тип порфирина | Разрушение биоуплётки | Слабое разрушение | Нет разрушения |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|
| O-por | 0 | 0 | 100 |
| N-por | 0 | 30 | 70 |
| S-por | 0 | 50 | 50 |

уплётку получены разнородные результаты, а именно в отношении O-por обнаружена положительная слабая статистически незначимая корреляционная связь ($r=0,244$; $p=0,2989$), N-por — обратная слабая статистически незначимая корреляционная связь ($r=-0,135$; $p=0,5714$), S-por — нет корреляционной связи ($r=-0,017$; $p=0,9423$).

В целом, полученные результаты демонстрируют негативную воздействующую роль компонентов биоуплётки на порфирин-опосредованную антимикробную ФДИ, что определяет дальнейшие перспективы изучения комбинированного воздействия с участием транспортных систем, ферментов для более сильного деструктивного эффекта водорастворимых несимметричных катионных порфиринов.

Обсуждение

Гнойно-воспалительные заболевания и их осложнения составляют до 30–40% в структуре хирургической патологии [22]. Инфекционная природа данных состояний сегодня определяет

трудности терапии и большие экономические потери в системе здравоохранения, т. к. большая доля возбудителей раневых инфекций проявляет свойство антибиотикорезистентности. Основным возбудителем инфекций кожи и мягких тканей является *S. aureus* [1]. Так, по данным Национальной сети безопасности здравоохранения США (National Healthcare Safety Network) *S. aureus* и CoNS (coagulase-negative staphylococci) были наиболее часто регистрируемыми патогенами (18 и 15%) в общей этиологической структуре инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) после ортопедических, акушерско-гинекологических и кардиохирургических операций [23]. Уровень антибиотикорезистентности грамположительных возбудителей данных инфекций варьировал в зависимости от типа операции, но оставался на высоком уровне. В целом, по сравнению с ИОХВ после абдоминальных инфекций доля резистентных фенотипов после акушерско-гинекологических операций составляла для MRSA 39% против 56%, VRE *E. faecium* 36% против 54% соответственно [23].

В нашем исследовании основную и большую часть выборки тестируемых к новым синтезированным молекулам порфиринов составили наиболее распространённые в хирургическом стационаре (профиль — ортопедия и травматология, комбустиология) возбудители вторичных раневых инфекций — грамположительные микроорганизмы (87/91, 95,6%, $p=0,0004$). По результатам изучения антибиотикорезистентности было выявлено, что среди всех тестируемых штаммов устойчивость была идентифицирована у 84,9% (95% ДИ 65,3–97,5). Такой подбор штаммов был связан с тем, чтобы изучить бактерицидную активность порфиринов к микроорганизмам с разными профилями резистентности и показать антимикробный потенциал водорастворимых несимметричных катионных порфиринов в отношении наиболее актуальных возбудителей гнойно-септических раневых инфекций.

В отношении планктонных форм грамположительных микроорганизмов были получены значительные положительные результаты и доказан высокий уровень бактерицидной активности порфиринов в независимости от наличия у бактерий свойства резистентности к антибиотикам, что определяет перспективы дальнейшего изучения синтезированных молекул.

При этом выявлено, что к грамотрицательным микроорганизмам порфирины не проявили активности, что скорее всего определяется известными характеристиками и строением клеточной стенки микробной клетки и требует дальнейшего поиска способов преодоления этой трудности, например, путём комбинации фотосенсибилизатора и транспортной системы, син-

теза положительно заряженного (катионного) фотосенсибилизатора или путём связывания или объединения фотосенсибилизатора с положительно заряженными веществами, такими как поли-L-лизин, полиэтиленмин и нонапептид полимиксина В и другими [24, 25].

На сегодняшний день нельзя игнорировать тот факт, что микроорганизмы в ране существуют в различных фенотипических формах (биоплёночной и планктонной) [6]. При этом, чем дольше течёт инфекционный процесс, тем более вероятно, что в ране сформировалась биоплёнка, состав которой многокомпонентен и разнообразен по видам включённых в неё микробов. Эффективность терапевтического воздействия на биоплёнку даже одного и того вещества/метода может отличаться, чаще в сторону снижения антимикробной терапии, что определяет ряд трудностей в борьбе с ними. Данные литературы [1, 7] и результаты наших экспериментов демонстрируют, что биоплёнки чувствительны к фотодинамической инактивации, однако сила эффекта очень вариабельна. Вполне вероятно, что для реализации полного потенциала антимикробной ФДИ порфиринами по разрушению биоплёнок требуется применение комбинированного воздействия, и в этом контексте нанотехнологии, методы доставки физической энергии, комбинация с ферментами, антибиотиками могут играть важную роль.

Результаты нашего эксперимента согласуются с мировыми данными и дают важное представление о действии порфиринового фотосенсибилизатора на различные формы существования микроорганизмов, важных в клиническом и эпидемиологическом плане.

Заключение

По результатам эксперимента *in vitro* определено, что несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола), имеют выраженный бактерицидный потенциал, проявившийся в отношении планктонных форм грамположительных возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе с резистентностью к антибактериальным препаратам. Установлен высокий уровень бактерицидной активности (на «+++», «++++») в отношении клинических штаммов грамположительных бактерий в планктонной форме: для S-rog — 98,8%, O-rog — 100%, N-rog — 98,8%. Соединения порфиринов показали максимальную литическую активность уже через 10 мин экспозиции светом. В отношении грамотрицательных микроорганизмов определено отсутствие бактерицидной актив-

ности для всех трёх соединений порфирина. Действие порфиринов S-рог и N-рог варьировало от слабого разрушения биоплёнки до отсутствия эффекта, для O-рог определено отсутствие деструктивной активности. Полученные результаты определяют перспективы дальнейшего изучения данных химических соединений и возможности применения порфиринов в борьбе с раневыми инфекциями, выработки комплексного подхода для фотодинамической инактивации биоплёнок и проведение экспериментов *in vivo*.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-75-01087, <https://rscf.ru/project/23-75-01087/>.

Ограничения исследования. Результаты эксперимента определяются только у условиях *in vitro*. Для применения порфиринов в клинической практике необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Квашнина Д. В. — концепция и дизайн исследования, написание текста

рукописи, финальное утверждение рукописи; Широкова И. Ю. — проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований; Белянина Н. А. — проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований; Сырбу С. А. — синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований; Лебедева Н. Ш. — синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований; Боева Ж. В. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Бурашников А. А. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Ковалишенина О. В. — обсуждение концепции и дизайна исследования, финальное утверждение рукописи; Саперкин Н. В. — статистическая обработка данных; Лазарев Д. К. — сбор и обработка данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Литература/References

1. Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, Rezusta A, Gilaberte Y. Photodynamic therapy combined with antibiotics or antifungals against microorganisms that cause skin and soft tissue infections: a planktonic and biofilm approach to overcome resistances. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 23(14): 603. doi: 10.3390/ph14070603.
2. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года N 2045-р «Об утверждении «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». [Распоряжение Правитель ства Rossijskoj Federacii ot 25 sentyabrya 2017 goda N 2045-r «Ob utverzhenii «Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda». (in Russian)]
4. Мишутина О. Л., Волченкова Г. В., Ковалева Н. С., Васильцова О. А., Фахрадова В. А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы). Смоленский медицинский альманах. 2019; 3: 102–111. EDN PMCRWJ. [Mishutina O. L., Volchenkova G. V., Kovaleva N. S., Vasiltsova O. A., Fakhradova V. A. Photodynamic therapy in dentistry (literature review). *Smolensk Medical Almanac*. 2019; 3: 102–111. EDN PMCRWJ. (in Russian)]
5. Shanazarov N. A., Zinchenko S. V., Kisikova S. D., Rizvanov A. A., Smailova S., Petukhov K. A. et al. Photodynamic therapy in the treatment of HPV-associated cervical cancer: mechanisms, challenges and future prospects. *Biomedical Photonics*. 2024; 13(1): 47–55. doi: 10.24931/2413-9432-2023-13-1-47-55.
6. Суковатых Б. С., Григорьян А. Ю., Бежин А. И. Роль биоплёнки микроорганизмов в развитии раневого процесса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022; 15(1): 92–96. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96>. [Sukovatykh B. S., Grigoryan A. Yu., Begin A. I. Microbial biofilm in the development of wound process. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2022; 15(1): 92–96. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96>. (in Russian)]
7. de Melo W. C., Avci P, de Oliveira M. N., Gupta A., Vecchio D. et al. Photodynamic inactivation of biofilm: taking a lightly colored approach to stubborn infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Jul; 11(7): 669–693. doi: 10.1586/14787210.2013.811861.
8. Guffey J. S., Payne W., Jones T., Martin K. Evidence of resistance development by *Staphylococcus aureus* to an *in vitro*, multiple stage application of 405 nm light from a supraluminous diode array. *Photomed Laser Surg*. 2013; 31: 179–82. doi: 10.1089/pho.2012.3450.
9. Amin R. M., Bhayana B., Hamblin M. R., Dai T. Antimicrobial blue light inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* by photo-excitation of endogenous porphyrins: *in vitro* and *in vivo* studies. *Lasers Surg Med*. 2016; 48: 562–568. doi: 10.1002/lsm.22474.
10. Pieranski M., Sitkiewicz I., Grinholc M. Increased photoinactivation stress tolerance of *Streptococcus agalactiae* upon consecutive sublethal phototreatments. *Free Radic Biol Med*. 2020; 160: 657–669. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.003.
11. Rapacka-Zdonczyk A., Wozniak A., Pieranski M., Woziwodzka A., Bielawski K. P., Grinholc M. Development of *Staphylococcus aureus* tolerance to antimicrobial photodynamic inactivation and antimicrobial blue light upon sub-lethal treatment. *Sci Rep*. 2019; 9: 1–18. doi: 10.1038/s41598-019-45962-x.
12. Astuti S. D., Mahmud A. F., Putra A. P., Setiawatie E. M., Arifianto D. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode. *Biomedical Photonics*. 2020; 9(4): 4–14. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-4-14.
13. Лебедева Н. Ш., Коифман О. И. Супрамолекулярные системы на основе макроциклических соединений с протеинами. Перспективы применения. *Биоорганическая химия*. 2022; 48(1): 3–31. doi: <https://doi.org/10.31857/S0132342322010079>. [Lebedeva N. Sh., Koifman O. I. Supramolecular systems based on macrocyclic compounds with proteins. *Application prospects*. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022; 48(1): 3–31. doi: <https://doi.org/10.31857/S0132342322010079>. (in Russian)]
14. Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МИК и диаметров зон подавления роста. URL: <https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-break-points-bacteria-13-0-rus/> (дата обращения: 18.02.2024) [The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Break point tables for interpretation of MICs and zone diameters— version 13.0; 2023].
15. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Пунченко О. Е., Кафтырева Л. А., Акимкин В. Г., Долгий А. А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. 2022: 32. [Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G., Dolgii A. A. et al. Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice: Federal clinical guidelines. 2022: 32. (in Russian)]
16. Немченко У. М., Кунгурцева Е. А., Григорова Е. В., Белькова Н. Л., Маркова Ю. А., Носкова О. А. и др. Моделирование бактериальных

- биоплёнок и оценка чувствительности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к дезинфицирующему средству Секусепт актив. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (10): 652–658. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-652-65>. [Nemchenko U. M., Kungurtseva E. A., Grigorova E. V., Bel'kova N. L., Markova Yu. A., Noskova O. A. et al. Simulation of bacterial biofilms and estimation of the sensitivity of healthcare-associated infection pathogens to bactericide Sekusept active. Klin Lab Diagn. 2020; 65 (10): 652–658. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-652-65>. (in Russian)]
17. R Core Team; R Foundation for Statistical Computing (Hrsg.): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2022
 18. Киселев А. Н., Лебедев М. А., Сырбу С. А., Юрина Е. С., Губарев Ю. А., Лебедева Н. Ш. и др. Синтез и исследование водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как потенциальных фотонактиваторов патогенов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2022; 71 (12): 2691–2700. EDN VXSHHH. [Kiselev A. N., Lebedev M. A., Syrbu S. A., Yurina E. S., Gubarev Yu. A., Lebedeva N. Sh. et al. Synthesis and study of water-soluble asymmetric cationic porphyrins as potential photoinactivators of pathogens. Russian Chemical Bulletin. 2022; 71 (12): 2691–2700. EDN VXSHHH. (in Russian)]
 19. Наумович С. А., Плавский В. Ю., Кувшинов А. В. Антимикробная фотодинамическая терапия: преимущества, недостатки и перспективы развития. Современная стоматология. 2020; 1 (78): 11–16. EDN INLZNY. [Naumovich S. A., Plavskii V. Yu., Kuvshinov A. V. Antimicrobial photodynamic therapy: advantages, disadvantages and development prospects. Sovremennaya stomatologiya. 2020; 1 (78): 11–16. EDN INLZNY. (in Russian)]
 20. Логунова Е. В., Наседкин А. Н. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию (обзор литературы). Лазерная медицина. 2015; 19 (2): 44–52. [Logunova E. V., Nasedkin A. N. Modern view on antimicrobial photodynamic therapy (review of literature). Laser Medicine. 2015; 19 (2): 44–52. (in Russian)]
 21. Тиганова И. Г., Макарова Е. А., Меерович Г. А., Алексеева Н. В., Толордава Э. Р., Жижимова Ю. С. и др. Фотодинамическая инактивация патогенных бактерий в биоплёнках с использованием новых синтетических производных бактериохлорина. Biomedical Photonics. 2017; 6 (4): 27–36. doi: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36>. [Tiganova I. G., Makarova E. A., Meerovich G. A., Alekseeva N. V., Tolordava E. R., Zhizhimova Yu. S. et al. Photodynamic inactivation of pathogenic bacteria in biofilms using new synthetic bacteriochlorin derivatives. Biomedical Photonics. 2017; 6 (4): 27–36. doi: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36>. (in Russian)]
 22. Гельфанд Б. Р., Кубышкин В. А., Козлов Р. С., Хачатрян Н. Н. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1. [Gelfand B. R., Kubyshkin V. A., Kozlov R. S., Khachatryan N. N. Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanei: rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1 (in Russian)]
 23. Weiner-Lasting L. M., Abner S., Edwards J. R. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network, 2015–2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020; 41 (1): 1–18. doi: [10.1017/ice.2019.296](https://doi.org/10.1017/ice.2019.296)
 24. Sperandio F. F., Huang Y. Y., Hamblin M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2013; 8 (2): 108–120. doi: [10.2174/1574891x113089990012](https://doi.org/10.2174/1574891x113089990012)
 25. Кустов А. В. Натуральные хлориновые фотосенсибилизаторы и потенцирующие агенты для антимикробной фотодинамической терапии. Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2023; 66 (12): 32–40. doi: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20236612.6902> / [Kustov A. V. Natural chlorin photosensitizers and potentiating agents for antimicrobial photodynamic therapy. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya. 2023; 66 (12): 32–40. doi: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20236612.6902>. (in Russian)]

Поступила / Received 25.03.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Информация об авторах

Квашина Дарья Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9317-4816. eLibrary SPIN: 9395-2934

Широкова Ирина Юрьевна — к. м. н., врач-бактериолог, заведующий бактериологической лабораторией Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8387-6344. eLibrary SPIN: 9123-1213

Белянина Наталья Александровна — биолог бактериологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8578-3600.

Сырбу Сергей Александрович — д. х. н., профессор, заведующий лабораторией «Новые материалы на основе макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук», Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1482-2809. eLibrary SPIN: 6919-2641

Лебедева Наталья Шамильевна — д. х. н., доцент, заведующая лабораторией «Физическая химия супрамолекулярных систем на основе макроциклических соединений и полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук», Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7260-3239. eLibrary SPIN: 7045-8818

Боева Жанна Валерьевна — лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0008-6594-4471. eLibrary SPIN: 6598-9935

About the authors

Daria V. Kvashnina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9317-4816. eLibrary SPIN-код: 9395-2934

Irina Yu. Shirokova — Ph. D. in Medicine, Head of the Bacteriological laboratory, bacteriologist, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8387-6344. eLibrary SPIN: 9123-1213

Natalia A. Belyanina — Biologist of the bacteriological laboratory of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8578-3600

Sergey A. Syrbu — D. Sc. in Chemistry, Head of the laboratory «New Materials based on macrocyclic compounds» of the ISC RAS, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1482-2809. eLibrary SPIN: 6919-2641

Nataliya Sh. Lebedeva — D. Sc. in Chemistry, Head of the Laboratory «Physical Chemistry of supramolecular systems based on macrocyclic compounds and polymers» ISC RAS, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7260-3239. eLibrary SPIN: 7045-8818

Zhanna V. Boeva — Laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0008-6594-4471. eLibrary SPIN: 6598-9935

Бурашникова Анастасия Александровна — лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0009-7102-4791. eLibrary SPIN: 5239-2182

Ковалишена Ольга Васильевна — д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9595-547X. eLibrary SPIN: 6190-8703

Саперкин Николай Валентинович — к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3629-4712. eLibrary SPIN: 3318-6323

Лазарев Даниил Кириллович — студент ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0002-2069-5367, eLibrary SPIN:

Anastasiia A. Burashnikova — Laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0009-7102-4791. eLibrary SPIN: 5239-2182

Olga V. Kovalishena — D. Sc. in Medicine, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9595-547X. eLibrary SPIN: 6190-8703

Nikolai V. Saperkin — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3629-4712. eLibrary SPIN: 3318-6323

Daniil K. Lazarev — Student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2069-5367