

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved676927>

EDN: VJFESI



Фотодинамическая инактивация уропатогенной микрофлоры в биопленках: пилотное исследование

Д.В. Кряжев¹, О.С. Стрельцова², А.Э. Антонян², Г.Б. Ермолина¹, Е.В. Беляева¹, В.В. Елагин², Н.И. Игнатова², В.Н. Крупин²

¹ Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия;

² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Методы инактивации микроорганизмов, включая физические методы воздействия с целью разрушения биопленок уропатогенных микроорганизмов в качестве профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии, изучены недостаточно, и разработка новых подходов остается актуальной.

Цель — определить возможность фотодинамической инактивации биопленок, образованных типичными представителями уропатогенной микрофлоры, с использованием антисептического средства с бактериостатическим эффектом метиленового синего, обладающего фотохимическим свойством.

Материалы и методы. Использованы культуры уропатогенных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, выделенные из почечных конкрементов пациентов урологического отделения. Эксперименты по фотодинамической инактивации микрофлоры проводили *in vitro* на выращенных зрелых сформировавшихся биопленках. Облучение выполняли диодным лазером, генерирующим излучение с длиной волны 662 нм через стерильный 0,1% раствор метиленового синего в непрерывном режиме в пяти (три контрольных, два опытных) вариантах. По окончании облучения биопленки на покровных стеклах фиксировали на предметном стекле с помощью бесцветного лака. Готовые препараты окрашивали раствором акридинового оранжевого, высушивали в темноте, просматривали с использованием микроскопа с люминесцентным модулем при увеличении $\times 100$ в иммерсионной системе и фотографировали цифровой камерой. Проводили цифровую обработку полученных изображений с применением технологий 3D-моделирования при помощи программного комплекса ImageJ ver. 1.52a.

Результаты. Оценку воздействия фотоактивного препарата и лазерного излучения проводили в двух режимах — 450 и 1100 мВт. В первом случае отмечено частичное разрушение биопленок (41,9% изначальной структуры биопленки для *S. aureus* и 82,4% — для *E. coli*), во втором случае — воздействие в режиме 1100 мВт привело к полной деградации многослойной зрелой биопленки до единичных клеток, лишенных внеклеточного матрикса, то есть было разрушено 97,7% изначальной структуры биопленки для *S. aureus* и 96,5% — для *E. coli*.

Заключение. Впервые показана возможность фотодинамической инактивации уропатогенной биопленкообразующей микрофлоры с использованием препарата с фотохимическим эффектом — метиленового синего. Обнадеживающие результаты свидетельствуют, что комбинированное воздействие лазерного излучения и метиленового синего может быть использовано как альтернатива или дополнение к системной антибиотикотерапии в урологической практике.

Ключевые слова: фотодинамическая инактивация микроорганизмов; диодный лазер; метиленовый синий; биопленка; уропатогенные бактерии.

Как цитировать

Кряжев Д.В., Стрельцова О.С., Антонян А.Э., Ермолина Г.Б., Беляева Е.В., Елагин В.В., Игнатова Н.И., Крупин В.Н. Фотодинамическая инактивация уропатогенной микрофлоры в биопленках: пилотное исследование // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 2. С. 133–140. DOI: 10.17816/uroved676927 EDN: VJFESI

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved676927>

EDN: VJFESI

Photodynamic Inactivation of Uropathogenic Biofilm-Forming Microorganisms: A Pilot Study

Dmitrii V. Kryazhev¹, Olga S. Streltsova², Artem E. Antonyan², Galiya B. Ermolina¹, Elena V. Belyaeva¹, Vadim V. Elagin², Nadezhda I. Ignatova², Valentin N. Krupin²

¹ Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Methods for microbial inactivation, including physical approaches aimed at the destruction of biofilms formed by uropathogenic microorganisms for the prevention of infectious and inflammatory diseases in urology, remain insufficiently studied. The development of new strategies in this field remains relevant.

AIM: To evaluate the feasibility of photodynamic inactivation of biofilms formed by typical representatives of uropathogenic microorganisms using an antiseptic agent with a bacteriostatic effect—methylene blue—possessing photochemical properties.

METHODS: Cultures of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolated from renal calculi of patients from a urology department were used. *In vitro* experiments on photodynamic inactivation of microorganisms were conducted on mature preformed biofilms. Irradiation was performed using a diode laser emitting at a wavelength of 662 nm through a sterile 0.1% methylene blue solution in continuous mode across five setups (three control, two experimental). After irradiation, biofilms on the cover glasses were fixed on microscope slides using colorless varnish. The prepared specimens were stained with acridine orange solution, dried in the dark, examined under a fluorescence microscope at $\times 100$ magnification using an immersion system, and photographed with a digital camera. Images were digitally processed using 3D modeling technologies with ImageJ software version 1.52a.

RESULTS: The impact of the photoactive agent and laser irradiation was assessed at two power settings—450 mW and 1100 mW. In the first case, partial destruction of the biofilms was noted (41.9% of the original biofilm structure for *S. aureus* and 82.4% for *E. coli*), whereas in the second case, exposure at 1100 mW resulted in complete degradation of the mature multilayer biofilm into single cells without extracellular matrix, corresponding to 97.7% destruction of the original biofilm structure for *S. aureus* and 96.5% for *E. coli*.

CONCLUSION: This study is the first to demonstrate the feasibility of photodynamic inactivation of uropathogenic biofilm-forming microorganisms using a photochemically active agent—methylene blue. The promising results suggest that combined laser irradiation and methylene blue application may serve as an alternative or adjunct to systemic antibiotic therapy in urological practice.

Keywords: photodynamic inactivation of microorganisms; diode laser; methylene blue; biofilm; uropathogenic bacteria.

To cite this article

Kryazhev DV, Streltsova OS, Antonyan AE, Ermolina GB, Belyaeva EV, Elagin VV, Ignatova NI, Krupin VN. Photodynamic Inactivation of Uropathogenic Biofilm-Forming Microorganisms: A Pilot Study. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2025;15(2):133–140. DOI: 10.17816/uroved676927 EDN: VJFESI

Submitted: 08.03.2025

Accepted: 30.04.2025

Published online: 30.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Современная урология характеризуется бурным развитием эндоскопической хирургии. Однако сложная конструкция применяемого оборудования и инструментов, а также человеческий фактор на всех этапах работы являются составляющими риска развития послеоперационных осложнений. К компонентам риска следует отнести необходимость дренирования мочевыделительных органов, растущую неэффективность антибиотикопрофилактики мочевой инфекции вследствие антибиотикорезистентности уропатогенов. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность его пребывания в стационаре. Все это приводит к увеличению затрат на лечение, ухудшает прогноз для здоровья и жизни пациентов.

В мире появилась категория так называемых «проблемных» микроорганизмов, среди которых особенно часто встречаются штаммы, резистентные к тем или иным либо нескольким классам антибиотиков [1]. К таким микроорганизмам относятся *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, ряд штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [2]. Современное понимание биологии персистенции микроорганизмов позволяет иначе относительно представлений прошлого века рассматривать процессы, лежащие в основе течения инфекции. Установлено, что форма существования микроорганизмов в виде биопленок — это выгодный способ организации условно-патогенных прокариот при колонизации макроорганизма [3]. Одновременно биопленки играют важную роль и в персистенции актуальных патогенов в условиях стационара. Возникает проблема, связанная с микробными биопленками в больничной среде, которая сопряжена с высокими расходами на здравоохранение, длительным пребыванием пациента в стационаре, приводя в дальнейшем к вторичным микробным инфекциям и различным осложнениям. На сегодняшний день достоверно установлена роль биопленок как минимум в 60 % случаев всех хронических или рецидивирующих инфекций [4]. Формирование биопленок на различных биотических и абиотических поверхностях может привести к инфицированию большого числа пациентов, а биопленки, сформировавшиеся на различных катетерах, дренажах, эндопротезах и других медицинских инструментах и материалах, являются очагом хронического инфекционного процесса в организме больного. Имеются сведения, что около 80 % всех патогенных штаммов, инфицирующих человека, связаны с медицинским оборудованием, в том числе и мочевыми катетерами [5]. При этом отмечается, что сложность борьбы с биопленочными инфекциями обусловлена тем, что бактерии в биопленках более устойчивы к антибиотикам, чем их планктонные формы [6, 7].

В настоящей работе применен метод, известный в науке более 100 лет, — метод фотодинамического

воздействия, основанный на применении светочувствительных веществ (фотосенсибилизаторов) и оптического излучения. Первый доклад в области фототоксикологии — о действии фотосенсибилизаторов на микроорганизмы — был сделан немецким исследователем Оскаром Раабом в 1900 г. применительно к опухолям кожи, сифилису и туберкулезу. Однако в связи с открытием антибиотиков в начале XX в. исследования в области фотодинамики не получили широкого применения в клинической практике, кроме онкологии. В настоящее время фотодинамический эффект используется также в борьбе против широкого спектра бактерий, паразитических простейших, грибов и вирусов [8]. В исследовании М. Такаки и соавт. [9] показано, что метод может быть применен для инактивации патогенных микроорганизмов посредством индукции окислительного стресса и за счет фотодинамической терапии — опосредованного усиления иммунного ответа против этих бактерий. Фотодинамический эффект стали успешно внедрять для лечения инфекционных заболеваний в оториноларингологии, стоматологии, гастроэнтерологии и других сферах медицины [10–12].

В 2018 г. была продемонстрирована высокая эффективность фотодинамической инактивации *Escherichia coli* — самого частого возбудителя инфекции в урологии [13]. Обнадеживающие экспериментальные результаты по применению фотодинамического воздействия на патогенную микрофлору, тропную к мочевым путям, были получены в отношении планктонных форм микроорганизмов [14–16]. При этом проблема разработки новых подходов и методов инактивации микроорганизмов, включая физические методы воздействия с целью разрушения биопленок уропатогенных микроорганизмов в качестве профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии, изучена недостаточно и остается актуальной.

Цель — определить возможность фотодинамической инактивации биопленок, образованных типичными представителями уропатогенной микрофлоры, с использованием антисептического средства с бактериостатическим эффектом метиленового синего, обладающего фотохимическим свойством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы культуры уропатогенных бактерий — *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, — выделенные из почечных конкрементов пациентов при нефрэктомии и нефролитолапаксии соответственно. Антибиотикорезистентность культур определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона (по EUCAST-2024). Биопленкообразующую способность штаммов оценивали по адгезии к полистироловому планшету по методу G.A. O'Toole [17]. Эксперименты по фотодинамической инактивации микрофлоры проводили *in vitro* на зрелых сформировавшихся биопленках, выращенных по методике, представленной в работе

В.С. Кропотова и соавт. [18]. Для получения биопленок штаммы уропатогенных бактерий *S. aureus* и *E. coli* выращивали на покровных стеклах в чашке Петри с питательным агаром, залитым питательным бульоном, в течение трех суток с ежедневной заменой бульона на свежий. Затем стекла извлекали, отмывали 0,9 % раствором натрия хлорида, заливали в стерильной чашке Петри 10 мл 0,1 % раствора метиленового синего и через 10 мин проводили облучение диодным лазером «Латус-К» (ООО «Актус», Россия), генерирующим излучение с длиной волны 662 нм. Раствор фотоактивного препарата 0,1 % метиленового синего имел спектр поглощения оптического излучения в диапазоне 618–668 нм, площадь облучения 78,5 см² (диаметр светового пучка 10 см). Использовали два режима непрерывного облучения: с выходной мощностью 0,45 Вт, дозой 1,5 Дж/см², плотностью мощности 5,5 мВт/см², время воздействия 4,5 мин; с настройками мощности 1,1 Вт, дозой 4,75 Дж/см², плотностью мощности 14,4 мВт/см², время воздействия 5,5 мин. Облучение выполняли при помощи световода с цилиндрическим диффузным рассеивателем длиной 5 мм на конце (ООО «Полироник», Россия). Биопленки облучали в непрерывном режиме в пяти (три контрольных, два опытных) вариантах:

- контроль 1 — отрицательный; вместо фотосенсибилизатора применяли стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, проводилась имитация воздействия лазерного излучения на биопленку контактом с неработающим излучателем;
- контроль 2 — воздействие 0,1 % раствора метиленового синего; проводилась имитация воздействия лазерного излучения на биопленку контактом с неработающим излучателем;
- контроль 3 — воздействие лазера; вместо фотосенсибилизатора применяли стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, доза лазерного излучения 450 мВт, время облучения 4,5 мин, плотность потока 5,5 мВт/см², доза облучения 1500 мДж/см²;
- опыт 1 — облучение через раствор 0,1 % метиленового синего, воздействие лазера (мощность 450 мВт, время облучения 4,5 мин, плотность потока 5,5 мВт/см², доза 1500 мДж/см²);
- опыт 2 — облучение через раствор 0,1 % метиленового синего, воздействие лазера (мощность 1100 мВт, время облучения 5,5 мин, плотность потока 14,4 мВт/см², доза 4750 мДж/см²).

Облучение проводили в двух повторах с интервалом 1 ч.

По окончании облучения биопленки на покровных стеклах фиксировали в течение 3 мин в 96 % этаноле, затем извлекали, трижды отмывали водой и закрепляли на предметном стекле с помощью бесцветного лака. Готовые препараты окрашивали раствором акридинового оранжевого, высушивали в темноте и просматривали с использованием микроскопа «Микмед-6 вариант 11» с люминесцентным модулем (ЛОМО, Россия) при увеличении $\times 100$ в иммерсионной системе и фотографировали

цифровой камерой, для каждого образца делали не менее 10 фотографий в нескольких полях зрения. В дальнейшем проводили цифровую обработку полученных изображений с применением технологий 3D-моделирования при помощи программного комплекса ImageJ ver. 1.52a.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использованные в работе культуры бактерий отличались полирезистентностью: метициллинорезистентный штамм *S. aureus* был устойчив к аминогликозидам и фторхинолонам, а штамм *E. coli* обладал бета-лактамазами расширенного спектра и был устойчив к фторхинолонам, нитрофурантоину, фосфомицину, триметоприм/сульфаметоксазолу. Обе культуры обладали способностью к биопленкообразованию.

В качестве контроля в экспериментах по фотодинамической инактивации микрофлоры использовали воздействие на сформированную биопленку только фотосенсибилизатора или только лазера. На полученных 3D-моделях изучаемых биопленок выявлено, что в сравнении с отрицательным контролем (контроль 1) (рис. 1) воздействие одного фотоактивного препарата или лазера на биопленку (контроль 2, 3) не привело к каким-либо существенным изменениям или нарушениям ее структуры (рис. 2, 3)

Воздействие фотосенсибилизатора и лазерного излучения в режиме 450 мВт привело к частичному разрушению биопленки с появлением в ее структуре каверн и открытых раковин неправильной формы, но приблизительно одинакового размера, что свидетельствует о равномерности воздействия (рис. 4).

Комбинированное воздействие фотоактивного препарата метиленового синего и лазерного излучения в режиме 1100 мВт привело к полной деградациии многослойной зрелой биопленки до единичных клеток, лишенных внеклеточного матрикса (рис. 5).

Таким образом, в характере воздействия лазерного излучения прослеживается зависимость «доза–эффект». Математическая обработка средствами программного комплекса ImageJ ver. 1.52a изображений позволила получить следующие данные:

- 1) воздействие фотоактивного препарата метиленового синего и лазерного излучения в режиме 450 мВт приводило к разрушению 41,9 % изначальной структуры биопленки для *S. aureus* и 82,4 % — для *E. coli*;
- 2) воздействие фотоактивного раствора метиленового синего и лазерного излучения в режиме 1100 мВт приводило к разрушению 97,7 % изначальной структуры биопленки для *S. aureus* и 96,5 % — для *E. coli*.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени основным методом лечения и профилактики инфекционно-воспалительных

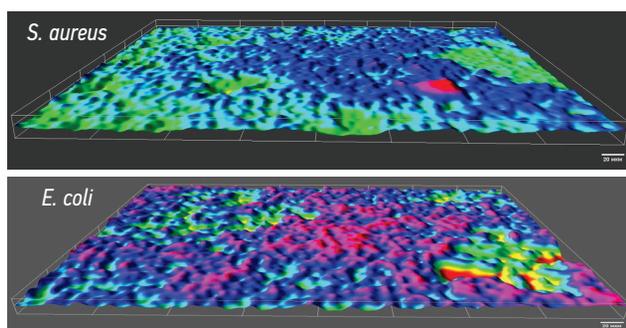


Рис. 1. 3D-топографическая модель биопленки уропатогенных бактерий, вариант — контроль 1 (без фотосенсибилизатора, без облучения).

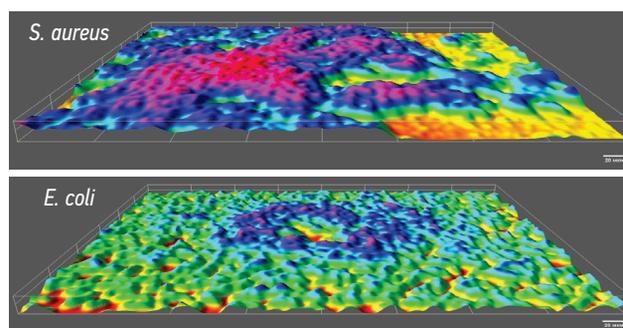


Рис. 2. 3D-топографическая модель биопленки уропатогенных бактерий, вариант — контроль 2 (с фотоактивным препаратом).

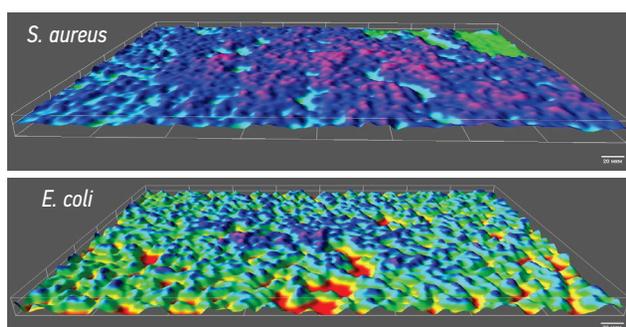


Рис. 3. 3D-топографическая модель биопленки уропатогенных бактерий, вариант — контроль 3 (с воздействием лазера).

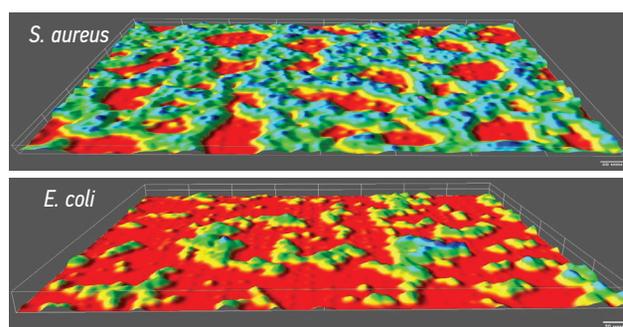


Рис. 4. 3D-топографическая модель биопленки уропатогенных бактерий, вариант — опыт 1 (с воздействием фотосенсибилизатора и лазера 1500 мДж/см²).

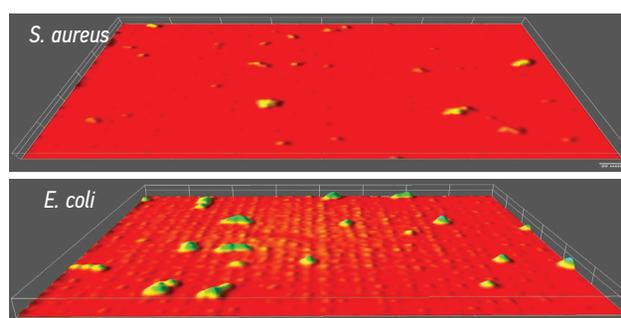


Рис. 5. 3D-топографическая модель биопленки уропатогенных бактерий, вариант — опыт 2 (с воздействием фотосенсибилизатора и лазера 4750 мДж/см²).

осложнений для элиминации возбудителя в практической урологии остается применение антибактериальных препаратов. Однако в мире отмечается стремительный рост антибиотикорезистентности [19]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали бактериурию, характеризующуюся множественной лекарственной устойчивостью (резистентная к трем или более вариантам антибиотиков, рекомендованных как российской, так и американской урологической ассоциациями), что несет существенный риск развития инфекционно-воспалительных осложнений [20]. При этом очень важно принимать во внимание феномен биопленки как адаптивной характеристики микроорганизмов и фактор фенотипического ответа на действие антимикробных препаратов. Таким образом, поиск новых механизмов инактивации бактерий,

высвобождающихся в полостную систему мочевыводящих путей в процессе транслокации из кишечника человека, заносов во время полового акта, при эндоскопических урологических манипуляциях, является своевременным и необходимым. Наиболее перспективный путь решения проблемы в складывающихся условиях — разработка новых и оптимизация существующих физических подходов к лечению и к снижению инфицирования мочевыводящей системы. Альтернативой системной антибиотикотерапии или дополнением к ней в урологической практике может быть фотодинамическое воздействие на микроорганизмы, так как оно обладает выраженным бактерицидным эффектом [21, 22].

В некоторых работах описан фотодинамический эффект препарата метиленовый синий [23, 24],

особенностью которого состоит в том, что он является сильнодействующим катионным красителем [25]. Известно, что использование в качестве светочувствительного агента положительно заряженного иона позволяет обеспечить его захват грамотрицательной микробной клеткой с внутриклеточной сорбцией на функциональных структурах и финальную летальную фотосенсибилизацию [25]. В работах отечественных и зарубежных исследователей показано, что именно для катионных фотосенсибилизаторов — производных групп мезо-замещенных порфиринов и производных фталоцианина — фотодинамическая активность проявляется в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов и грибов. В настоящей работе впервые была показана высокая эффективность метода фотодинамической инактивации в отношении биопленочных форм уропатогенных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом установлено, что воздействие лазера и фотоактивного препарата на микробные биопленки по отдельности не оказывает на последние значимого деструктивного воздействия, и только их сочетанное применение приводит к полной (~96,6 %) деградациии многослойной зрелой биопленки уропатогенных штаммов, причем данное комбинированное воздействие имеет дозозависимый характер. Подобное масштабное разрушение биопленки делает даже возможно сохраняющиеся жизнеспособные единичные бактериальные клетки удобной «мишенью» для антибиотикотерапии [26].

Учитывая глобальный характер распространения в мире резистентных и полирезистентных к антимикробным препаратам штаммов патогенных микроорганизмов, продолжается поиск путей преодоления микробной резистентности. При этом феномен биопленкообразования у патогенных микроорганизмов представляет опасность для пациентов, затрудняя эффективность проводимой химиотерапии и приводя зачастую к росту инфекционной заболеваемости и количеству хронизаций. Таким образом, следует заключить, что выявленная нами бактерицидная активность широкого спектра по отношению к биопленочным формам уропатогенных микроорганизмов будет полезна при эмпирическом лечении инфекционных заболеваний нижних мочевыводящих путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые показана возможность фотодинамической инактивации уропатогенной биопленкообразующей микрофлоры с использованием препарата с фотохимическим эффектом — метиленового синего. Обнадёживающие результаты свидетельствуют, что комбинированное воздействие лазерного излучения и метиленового синего может быть использовано как альтернатива или дополнение к системной антибиотикотерапии в урологической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.В. Кряжев — разработка концепции исследования, анализ полученных результатов, подготовка статьи; О.С. Стрельцова — общее руководство исследованием, разработка дизайна исследования, подготовка статьи; А.Э. Антонян — забор биологического материала; Г.Б. Ермолина — проведение модельных экспериментов; Е.В. Беляева — выделение чистых культур, определение фенотипических характеристик изолятов; В.Н. Крупин — идея исследования, редактирование текста статьи. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 13 от 07.07.2021).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один рецензент (член редакционной коллегии, член редакционного совета или внешний рецензент), рецензирование двойное слепое.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: D.V. Kryazhev: conceptualization, formal analysis, writing—original draft; O.S. Streltsova: supervision, methodology, writing—original draft; A.E. Antonyan: investigation; G.B. Ermolina: investigation; E.V. Belyaeva: investigation; V.N. Krupin: conceptualization, writing—review & editing. All the authors approved the version of the draft to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethical review: The study was approved by the local ethical committee Privolzhskiy Research Medical University (protocol No. 13 dated 2021 July 07).

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review

process involved a single reviewer (an editorial board member, editorial council member, or an external reviewer); double-blind review was conducted.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Daudova AD, Demina JZ, Genatullina GN, et al. Antibacterial resistance. The challenge of modernity. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(3–4):66–75. doi: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75 EDN: VYJHQY
2. Sklyarov BA, Netronin AA. Spread of multiple drug-resistant bacteria: risk factors and control measures. *Scientific Aspect*. 2023;1(9):98–102. EDN: VEQXXJ
3. Ilyina TS, Romanova YuM. The role of bacterial biofilms in chronic infectious processes and the search for methods to combat them. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021;39(2):14–24. doi: 10.17116/molgen20213902114 EDN: RHLJAM
4. Flemming HC, Neu TR, Wozniak DJ. The EPS matrix: the "house of biofilm cells". *J Bacteriol*. 2007;189(22):7945–7947. doi: 10.1128/JB.00858-07
5. Aswathanarayan JB, Vittal RR. Microbial biofilms and their control by various antimicrobial strategies. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Méndez-Vilas A, editor. FORMATEX; 2013. P. 124–133.
6. Chebotar IV, Bocharova YuA, Gur'ev AS, et al. Bacteria survival strategies in contact with antibiotics. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(2):116–121. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121 EDN: JOAIC
7. Grande R, Puca V, Muraro R. Antibiotic resistance and bacterial biofilm. *Expert Opin Ther Pat*. 2020;30(12):897–900. doi: 10.1080/13543776.2020.1830060 EDN: QLHACO
8. Tim M. Strategies to optimize photosensitizers for photodynamic inactivation of bacteria. *J Photochem Photobiol B*. 2015;150:2–10. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.05.010 EDN: VFPUNP
9. Tanaka M, Mroz P, Dai T, et al. Photodynamic therapy can induce a protective innate immune response against murine bacterial arthritis via neutrophil accumulation. *PLOS ONE*. 2012;7(6):e39823. doi: 10.1371/journal.pone.0039823
10. Filonenko EV, Serova LG. Photodynamic therapy in the clinical practice. *Biomedical Photonics*. 2016;5(2):26–37. EDN: WBOFTX
11. Al-Asousi F, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: updates on treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(1):19–23. doi: 10.1097/MOO.0000000000000324
12. Monzavi A, Chinipardaz Z, Mousavi M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy using diode laser activated indocyanine green as an adjunct in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;14:93–97. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.02.007 EDN: WUCZPP
13. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016;4(1):5–19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
14. Vt A, Paramanatham P, Sb SL, et al. Antimicrobial photodynamic activity of rose bengal conjugated multi walled carbon nanotubes against planktonic cells and biofilm of *Escherichia coli*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:300–310. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.013 EDN: NBKRGJ
15. Ignatova NI, Elagin VV, Budruev IA, et al. Application of photodynamic inactivation against pathogens of urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(4): 395–400. doi: 10.36488/cm.2022.4.395-400 EDN: AZNLSG
16. Streltsova O, Antonyan A, Ignatova N, et al. Preclinical studies on the safety and toxicity of photodiazine in the antibacterial photodynamic therapy of uropathogenic bacteria. *Biomedicines*. 2023;11(8):2283. doi: 10.3390/biomedicines11082283 EDN: XBGRVX
17. O'Toole GA. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *J Vis Exp*. 2011;(47):2437. doi: 10.3791/2437
18. Kropotov VS, Zaslavskaya MI, Alexandrova NA, et al. Investigation of biofilm formation stages in bacterial pathogens of ENT infections by photometry and luminescent microscopy with 3D modeling. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2023;68(12): 761–768. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-12-761-768 EDN: CFBODY
19. Tarin-Pello A, Suay-Garcia B, Perez-Gracia MT. Antibiotic resistant bacteria: current situation and treatment options to accelerate the development of a new antimicrobial arsenal. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(8):1095–1108. doi: 10.1080/14787210.2022.2078308 EDN: SEEVWK
20. Ignatova NI, Elagin VV, Ivanova TS, et al. Evaluation of the potential pathogenicity of microorganisms associated with urinary calculi. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2022;67(6):369–373. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-369-373 EDN: BPRQHE
21. Naumovich S, Plavsky V, Kuvshinov A. Antimicrobial photodynamic therapy: advantages, disadvantages and development prospects. *Sovremennaya stomatologiya*. 2020;(1):11–16. (In Russ.) EDN: INLZNY
22. Stranadko EF, Kuleshov IYu, Karakhanov GI. Photodynamic effects on pathogenic microorganisms (Modern state-of-art in antimicrobial photodynamic therapy). *Laser medicine*. 2010;14(2):52–56. EDN: MNIQYB
23. Liu Ya, Qin R, Zaat SAJ, et al. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *J Clin Transl Res*. 2015;1(3):140–167. doi: 10.18053/jctres.201503.002
24. Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(2):155–160. doi: 10.1067/moe.2002.120051
25. Ewerton GDM, Pavarina AC, Dovigo LN, et al. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(3):392–401. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.006
26. Aveline BM, Redmond RW. Exclusive free radical mechanisms of cellular photosensitization. *Photochem Photobiol*. 1998;68(3): 266–275. doi: 10.1111/j.1751-1097.1998.tb09680.x

ОБ АВТОРАХ

Кряжев Дмитрий Валерьевич, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-0517-8065; eLibrary SPIN: 4399-1375;
e-mail: micbiol2008@yandex.ru

***Стрельцова Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0002-9097-0267;
eLibrary SPIN: 9674-0382; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Антонян Артем Эдуардович; ORCID: 0000-0001-6494-7277;
e-mail: 5x5x5@inbox.ru

Ермолина Галия Бариевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0520-2456; eLibrary SPIN: 1937-0629;
e-mail: labnikif@yandex.ru

Беляева Елена Вячеславовна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-8889-8801; eLibrary SPIN: 7949-3100;
e-mail: labnikif@yandex.ru

Елагин Вадим Вячеславович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2676-5661; eLibrary SPIN: 3539-8728;
e-mail: elagin.vadim@gmail.com

Игнатова Надежда Ивановна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-4570-9342; eLibrary SPIN: 2808-5521;
e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Валентин Николаевич Крупин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4887-4888; eLibrary SPIN: 8892-7661;
e-mail: vn.krupin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Dmitrii V. Kryazhev, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-0517-8065; eLibrary SPIN: 4399-1375;
e-mail: micbiol2008@yandex.ru

Olga S. Streltsova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 10/1 Minina and Pozharskogo sq., Nizhny Novgorod,
603950, Russia; ORCID: 0000-0002-9097-0267;
eLibrary SPIN: 9674-0382; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Artem E. Antonyan; MD; ORCID: 0000-0001-6494-7277;
e-mail: 5x5x5@inbox.ru

Galiya B. Ermolina, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-0520-2456; eLibrary SPIN: 1937-0629;
e-mail: labnikif@yandex.ru

Elena V. Belyaeva, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-8889-8801; eLibrary SPIN: 7949-3100;
e-mail: labnikif@yandex.ru

Vadim V. Elagin, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-2676-5661; eLibrary SPIN: 3539-8728;
e-mail: elagin.vadim@gmail.com

Nadezhda I. Ignatova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-4570-9342; eLibrary SPIN: 2808-5521;
e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Valentin N. Krupin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4887-4888; eLibrary SPIN: 8892-7661;
e-mail: vn.krupin@mail.ru