

УДК 579.841.11:579.861.2:576.8.097.37:771.53:631.828

Влияние хлорида натрия на агрегацию мероцианина 540 и фотосенсибилизированную инактивацию *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*

Т. А. Шмиголь¹, В. А. Бехало^{2*}, Е. В. Сысолятина², Е. В. Нагурская², С. А. Ермолаева², А. Я. Потапенко¹

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ и СР РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

²Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ и СР РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

*E-mail: bekhalo@gamaleya.org

Поступила в редакцию 07.07.2011 г.

РЕФЕРАТ Мероцианин 540 (МЦ540) используется в качестве фотосенсибилизатора (ФС) для инактивации бактерий. Известно, что в дистиллированной воде МЦ540 находится в мономерной и димерной формах, а при добавлении солей формируются крупные агрегаты, обнаруживаемые методом резонансного светорассеяния (РСР). Способностью к фотогенерации синглетного кислорода обладают только мономеры МЦ540. В настоящей работе изучено влияние агрегатного состояния 25 мкМ МЦ540 на скорость фотосенсибилизированной (546 нм) инактивации *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. С этой целью бактерии облучали в дистиллированной воде и в 0.25 М растворе NaCl, где ФС находился в основном в форме крупных агрегатов. Показано, что в присутствии соли скорость гибели *P. aeruginosa* была в 10 раз, а *S. aureus* – в 30 раз выше, чем в дистиллированной воде. Одновременно в солевом растворе фотоокисление МЦ540 ускорялось примерно в 30 раз. Таким образом, агрегация МЦ540 в присутствии 0.25 М NaCl способствовала значительному повышению эффективности фотосенсибилизированной инактивации *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Полученные данные указывают на возможность переключения механизма фотосенсибилизации, индуцированного добавлением соли, с фотогенерации МЦ540 синглетного кислорода на свободнорадикальный.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА фотодинамическая антимикробная терапия, мероцианин 540, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ КОЕ – колониеобразующая единица; ККА – критическая концентрация агрегации; МЦ540 – мероцианин 540; РСР – резонансное светорассеяние; ФС – фотосенсибилизатор.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск эффективных способов антибактериальной защиты привел к созданию антимикробной фотодинамической терапии. Впервые фотодинамический эффект был описан Раабом, а термин «фотодинамическая реакция» ввел Таппейнер в 1900 и 1904 гг. соответственно (цит. по [1]). Фотодинамическая инактивация бактерий основана на воздействии света в присутствии фотосенсибилизаторов (ФС) и молекулярного кислорода. Под действием света ФС активируется, производя свободные радикалы или синглетный кислород, которые становятся губительными для инфекционных агентов.

Известно, что МЦ540 способен инактивировать инфекционные агенты [2–5], при этом протекают два типа фотодинамических реакций: реакции типа I, в которых ФС в триплетном возбужденном состоянии взаимодействует непосредственно с субстратом, а не с молекулярным кислородом. В таких реакциях происходит перенос электрона (или водорода) между молекулой ФС в триплетном возбужденном состоянии и субстратом в основном состоянии. В зависимости от реагирующей пары возможен перенос как с субстрата на сенсibilизатор, так и с ФС на субстрат. В результате образуются свободные радикалы, а кислород подключается к этим реакциям

на более поздних стадиях, приводя к фотоокислению субстрата [6].

В реакциях типа II первичным является взаимодействие ФС в триплетном возбужденном состоянии с молекулярным кислородом. В результате такого взаимодействия образуется возбужденный синглетный кислород или супероксид-анион-радикал. Главная роль в последующих реакциях чаще всего принадлежит синглетному кислороду, который взаимодействует с субстратом, окисляя его. Также может происходить отрыв электрона от возбужденного ФС с образованием супероксид-аниона. В последующих реакциях окисления субстрата участвуют уже супероксид-анион и образующиеся из него другие активные формы кислорода [6].

В предварительных исследованиях *in vitro* было показано, что агрегаты МЦ540 выцветают значительно быстрее, чем мономеры и димеры [7, 8]. Наиболее чувствительным и селективным методом изучения агрегации красителей является резонансное светорассеяние (РСР), т.е. резкое усиление рэлеевского рассеяния света в области полосы поглощения агрегированных молекул красителей. Оно свойственно растворам сильно поглощающих хромофоров, образующих крупные агрегаты, в которых устанавливается экситонное взаимодействие между π -электронными системами молекул красителя [9].

В нашей работе описано влияние хлорида натрия на агрегацию МЦ540, скорость его фотовыцветания и фотосенсибилизированную инактивацию бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы

Мероцианин 540 (МЦ540, «Sigma», США); NaCl «х. ч.» («РЕАХИМ», Россия). Маточный раствор МЦ540 (10^{-3} М) готовили в дистиллированной воде в день опыта. Рабочие 25 мкМ растворы получали путем разведения маточного раствора в воде или в 0.25 М растворе NaCl.

Растворы мероцианина 540 и суспензии микроорганизмов облучали светом ртутно-кварцевой лампы ДРШ-250 (Зеленоград, Россия). Монохроматический свет выделяли при помощи стеклянного светофильтра «546 нм» (Россия).

Интенсивность света измеряли при помощи калиброванного для 546 нм фотодиода ИМ-1-2 (Россия). Растворы МЦ540 облучали при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке в кюветах толщиной 1 см при боковом освещении и температуре 23°C.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-1601 РС (Япония).

Спектры резонансного светорассеяния регистрировали на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония). Для регистрации спектров использовали кварцевые кюветы толщиной 1 см. В измеренные спектры РСР вносили поправки на эффекты внутреннего светофильтра и на чувствительность прибора согласно методу, описанному в работе Тихомирова и соавт. [10].

Культуры клеток

В работе использовали клинический изолят штамма 78 *S. aureus* (Sa78) и штамма 104 *P. aeruginosa* (Pa104) из коллекции микроорганизмов ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России.

Приготовление суспензии клеток

S. aureus и *P. aeruginosa* инкубировали в течение 12 ч при 37°C в питательном бульоне Brain Heart Infusion («Difco», США), разводили в фосфатно-солевом буфере до достижения оптической плотности (D_{600}), равной 1, что соответствует концентрации 10^9 КОЕ/мл. Бактериальную суспензию (1 мл) дважды отмывали центрифугированием в стерильной дистиллированной воде (7000 об/мин, 3 мин) и ресуспендировали в 10 мл стерильной дистиллированной воды.

Для получения облучаемых образцов 50 мкМ раствор МЦ540 в дистиллированной воде смешивали в соотношении 1 : 1 с бактериальной культурой в дистиллированной воде. Образец 25 мкМ МЦ540 в солевом растворе готовили, смешивая 100 мкМ МЦ540, 1 М NaCl и суспензию бактерий в соотношении 1 : 1 : 2 соответственно. До облучения образец МЦ540 с итоговой концентрацией 25 мкМ инкубировали с клетками в течение 10 мин в темноте при комнатной температуре. После облучения делали серию десятикратных разведений образцов на агаризованной среде ГРМ-1 (Оболensk, Россия) и разливали в чашки Петри. Образотанные и контрольные образцы инкубировали в термостате при 37°C. Выросшие колонии подсчитывали через 24 ч. Бактерицидный эффект определяли как соотношение выживших бактерий в опыте и в контроле.

Кинетика фотовыцветания МЦ540 и фотоинактивации бактерий

Кинетический анализ фотовыцветания 25 мкМ МЦ540 в дистиллированной воде и в растворе хлорида натрия (0.25 М) проведен на начальном участке дозовой зависимости (соответствующей моноэкспоненциальной зависимости распада ФС), построенной в полулогарифмических координатах. Константа фотовыцветания ($m^2/кДж$) найдена по формуле: $k = \ln(D/D_0)/F$, где D_0 и D – оптическая плотность при длине волны 518 нм в начальный момент времени и при дозе облучения F ($кДж/м^2$) соответственно.

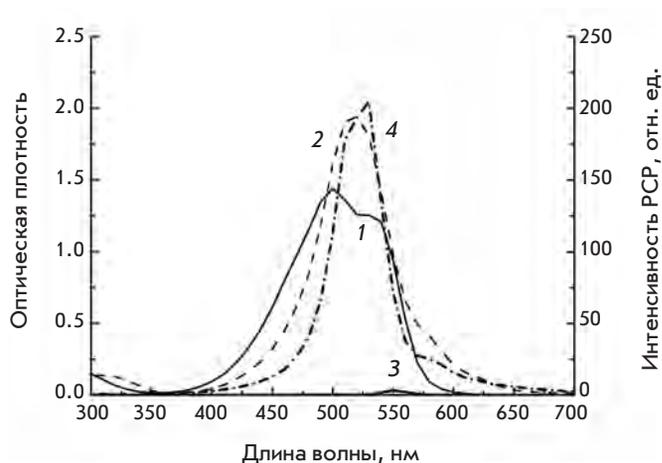


Рис. 1. Спектры поглощения (1, 2) и резонансного светорассеяния (3, 4) раствора МЦ540 (25 мкМ) в дистиллированной воде (1, 3) и в 0.25 М NaCl (2, 4).

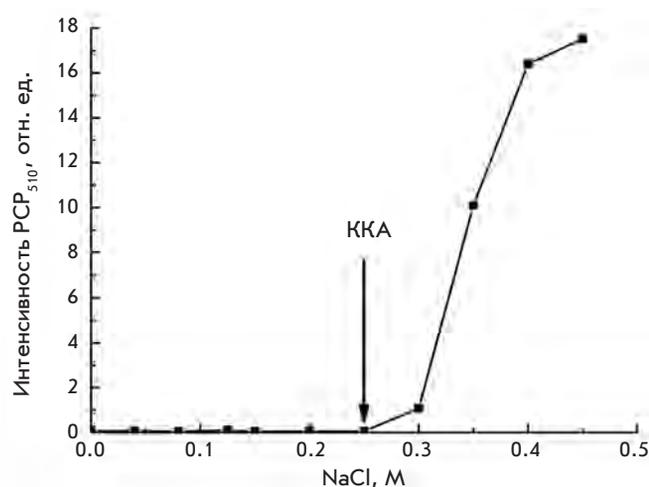


Рис. 2. Зависимость интенсивности РСР при 510 нм в 7.6 мкМ растворе МЦ540 от концентрации NaCl. Стрелкой показана критическая концентрация агрегации (ККА) для NaCl, выше которой начинается формирование агрегатов МЦ540, обнаруживаемых методом РСР.

Кинетический анализ фотоинактивации бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в 25 мкМ МЦ540 в дистиллированной воде и в растворе хлорида натрия (0.25 М) был проведен на начальном участке дозовой зависимости, построенной в полулогарифмических координатах. Константа фотоинактивации бактерий найдена по формуле:

$$\beta = \ln(\text{КОЕ}/\text{КОЕ}_0)/F,$$

где КОЕ₀ и КОЕ – способность к колониеобразованию в начальный момент времени и при дозе облучения *F* (кДж/м²) соответственно.

Статистический анализ

Рассчитывали средние значения определяемых величин и стандартную ошибку среднего: $SEM = \pm s/\sqrt{n}$, где *s* – выборочное среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спектры поглощения МЦ540

Спектры поглощения МЦ540 в водных и водно-солевых растворах различаются как по амплитуде, так и по форме.

На спектре поглощения МЦ540 в воде видны два максимума (рис. 1, кривая 1): около 500 и 533 нм, которые приписывают димерам и мономерам соответственно, их называют «водные максимумы» [11]. При добавлении 0.25 М хлористого натрия водные

максимумы исчезают и появляется новая полоса поглощения с максимумом около 518 нм и двумя плечами около 570 и 620 нм (рис. 1, кривая 2). Эта новая полоса обусловлена образованием агрегатов [12], что подтверждается появлением полосы РСР [10] (рис. 1, кривая 4).

Спектры РСР, измеренные в тех же условиях, что и спектры поглощения, приведены на рис. 1 (рис. 1, кривые 3 и 4). В отсутствие солей в регистрируемом спектре РСР (рис. 1, кривая 3) видна небольшая полоса около 550 нм, обусловленная флуоресценцией МЦ540 в антистоксовской области (0¹-0-переход). В области поглощения как мономеров, так и димеров МЦ540 резонансное светорассеяние отсутствует. В 0.25 М NaCl возникает полоса РСР, что доказывает факт возникновения агрегатов МЦ540. Форма спектра РСР напоминает спектр поглощения МЦ540 в солевом растворе. Спектр поглощения в водно-солевом растворе имеет интенсивную, симметричную и неструктурированную полосу с максимумом около 518 нм и два менее интенсивных плеча 580 и 620 нм. Спектр РСР похож на спектр поглощения. Наиболее интенсивная полоса светорассеяния перекрывается с интенсивной полосой поглощения, но немного сдвинута в длинноволновую сторону, и в ней просматривается тонкая структура с максимумами около 506 и 528 нм. С длинноволновой стороны от главной полосы РСР, как и в спектре поглощения, наблюдается хвост (рис. 1, кривая 4).

На рис. 2 показана зависимость интенсивности РСР от концентрации NaCl, добавленного в раствор

7.6 мкМ МЦ540. Видно, что при концентрациях соли ниже 0.25 М сигнал РСР отсутствует. При дальнейшем повышении концентрации соли начинается резкий рост интенсивности светорассеяния, свидетельствующий об образовании агрегатов красителя. Концентрацию соли, выше которой наблюдается образование агрегатов, мы назвали критической концентрацией агрегации (ККА). Заметим, что величина ККА остается неизменной при замене NaCl на KCl, т.е. она зависит только от валентности катионов соли. Определение значений ККА проведено нами в интервале концентраций МЦ540 от 5 до 25 мкМ. Зависимость величины ККА от концентрации МЦ540 представлена на рис. 3. Видно, что зависимость ККА от концентрации МЦ540 описывается гиперболой, причем во всем исследованном диапазоне концентраций произведение $[ККА] \times [МЦ540]$ остается постоянной величиной, равной $(1.4 \pm 0.05) \times 10^{-6} \text{ М}^2$. Это произведение является произведением растворимости МЦ540 (подобно произведению растворимости воды). Данные рис. 3 позволяют рассчитать долю неионизированной формы МЦ540, входящей в состав агрегатов. В 25 мкМ растворах МЦ540 в присутствии 0.25 М NaCl эта доля составляет более 3/4 от всех молекул МЦ540.

Фотовыцветание МЦ540

При облучении МЦ540 в воде и в растворе 0.25 М NaCl фотовыцветание происходит неодинаково.

В спектрах поглощения МЦ540 в воде с увеличением дозы облучения видно одинаковое падение оптической плотности (рис. 4А) в обоих «водных максимумах», соответствующих мономерам и димерам МЦ540. Форма спектра в использованном диапазоне доз облучения при этом не меняется.

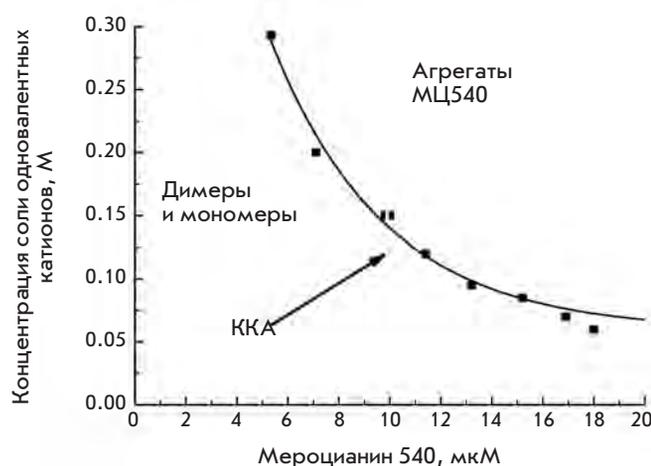


Рис. 3. Зависимость критической концентрации агрегации (ККА) для солей одновалентных катионов от концентрации МЦ540.

В присутствии NaCl фотовыцветание МЦ540 происходило значительно быстрее, чем в воде (рис. 4Б). При этом в ходе облучения наблюдалось также изменение формы спектров поглощения. Примерно с 10 мин облучения становится заметным исчезновение максимума около 518 нм и все отчетливее проявляются «водные максимумы» (вставка на рис. 4Б).

На рис. 5 видно, что начальный участок дозовых кривых фотовыцветания МЦ540 как в воде, так и в 0.25 М растворе NaCl в полулогарифмических координатах отображается прямой линией, т.е. может быть описан моноэкспоненциальной функцией.

Из наклона прямых были рассчитаны (см. «Экспериментальную часть») константы фотовыцветания

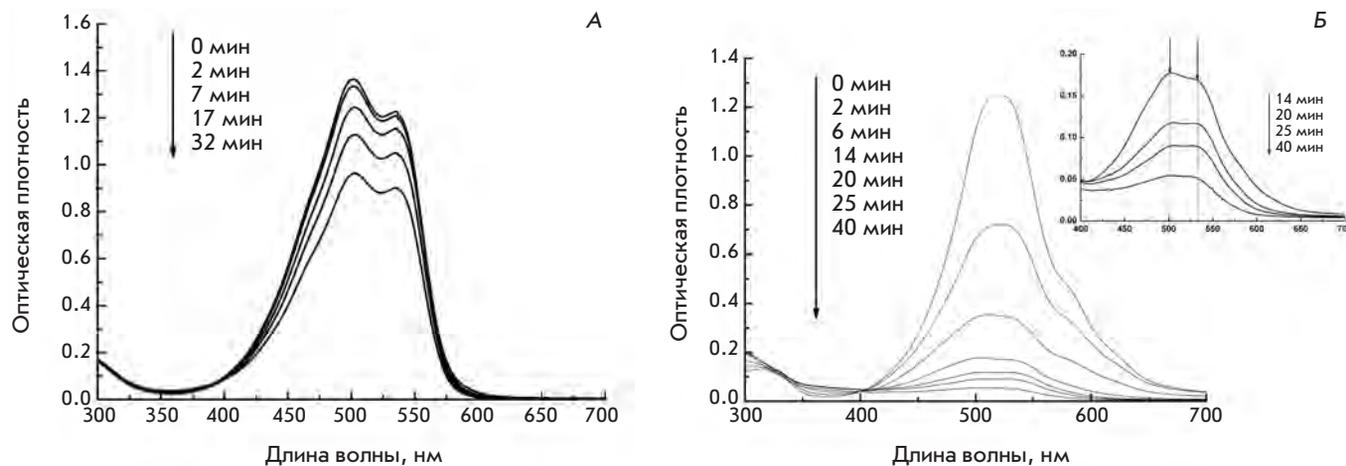


Рис. 4. Фотовыцветание раствора МЦ540 (25 мкМ) в дистиллированной воде (А) и в 0.25 М NaCl (Б).

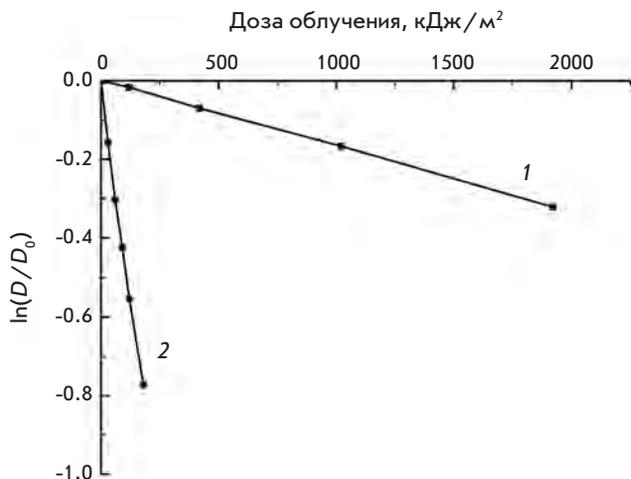


Рис. 5. Дозовые кривые фотовыцветания 25 мкМ МЦ540 в воде (1) и в 0.25 М NaCl (2). D и D_0 – значения оптической плотности в облученном и необлученном растворах соответственно, измеренные при 518 нм.

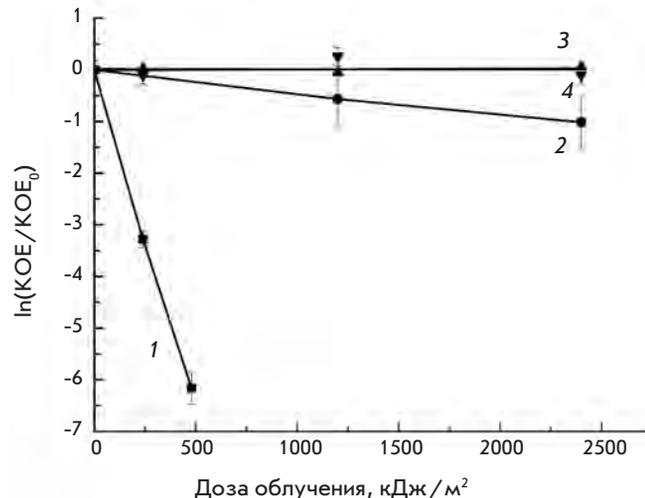


Рис. 6. Дозовые кривые фотосенсибилизированной 25 мкМ МЦ540 инактивации *S. aureus* в дистиллированной воде (2) и 0.25 М NaCl (1). 3 и 4 – фотоинактивация *S. aureus* в дистиллированной воде и в 0.25 М NaCl без МЦ540 соответственно.

25 мкМ МЦ540 (k), составившие в дистиллированной воде $(70 \pm 3) \times 10^{-6} \text{ м}^2/\text{кДж}$ и $(2080 \pm 80) \times 10^{-6} \text{ м}^2/\text{кДж}$ в 0.25 М растворе хлорида натрия. Видно, что скорость фотовыцветания МЦ540 в присутствии 0.25 М NaCl примерно в 30 раз выше, чем в дистиллированной воде. В солевом растворе МЦ540 находится в основном в агрегированном состоянии, поэтому агрегатам принадлежит главная доля в измеряемой оптической плотности. Соответственно более быстрое фотовыцветание МЦ540 в солевом растворе по сравнению с дистиллированной водой может быть объяснено более высокой фотоллабильностью агрегатов по сравнению с димерами и мономерами МЦ540.

На рис. 6 представлены дозовые кривые фотосенсибилизированной 25 мкМ МЦ540 инактивации *S. aureus* в дистиллированной воде (рис. 6, кривая 2) и в растворе 0.25 М NaCl (рис. 6, кривая 1) в полулогарифмических координатах.

Облучение клеток в отсутствие фотосенсибилизатора не приводило к инактивации ни в дистиллированной воде (рис. 6, кривая 3), ни в 0.25 М NaCl (рис. 6, кривая 4). В предварительных экспериментах было установлено, что инкубация клеток *P. aeruginosa* и *S. aureus* в 25 мкМ растворе МЦ540 без облучения не оказывала на них бактерицидного действия (данные не приведены).

Константы скорости фотосенсибилизированной МЦ540 инактивации бактерий, рассчитанные как описано в «Экспериментальной части», представлены в таблице. Видно, что фотосенсибилизированная 25 мкМ МЦ540 инактивация *S. aureus* в присут-

ствии соли происходила значительно быстрее, чем в дистиллированной воде.

На рис. 7 представлены дозовые кривые фотосенсибилизированной МЦ540 инактивации *P. aeruginosa* в дистиллированной воде (кривая 2) и в 0.25 М NaCl (кривая 1). Облучение в отсутствие МЦ540 не приводило к инактивации ни в дистиллированной воде (кривая 3), ни в растворе 0.25 М NaCl (кривая 4).

При облучении в присутствии МЦ540 на начальных участках дозовых кривых наблюдалось плечо, когда инактивации *P. aeruginosa* не происходило (рис. 7, кривые 1 и 2). Начальный нелинейный участок кривых 1 и 2 (рис. 7) обусловлен, скорее всего, процессами репарации фотоповреждений, которые успевают компенсировать повреждающее действие антимикробной фотодинамической терапии на ранних этапах фотоинактивации. При больших дозах облучения кривые инактивации принимали экспоненциальный характер и спрямлялись в полулогарифмических координатах. Экстраполяция прямолинейных участков до пересечения с горизонталью, соответствующей значению $\ln(\text{KOE}/\text{KOE}_0) = 0$, позволила определить дозы, с которых начинались прямолинейные участки. Эти дозы мы назвали пороговыми ($F_{\text{п}}$). Для водных суспензий $F_{\text{пв}} = 140 \text{ кДж}/\text{м}^2$, для суспензии клеток в солевом растворе $F_{\text{пс}} = 81 \text{ кДж}/\text{м}^2$. В расчет константы фотоинактивации было введено изменение, учитывающее значение пороговой дозы:

$$\beta = \ln(\text{KOE}/\text{KOE}_0) / (F - F_{\text{п}}),$$

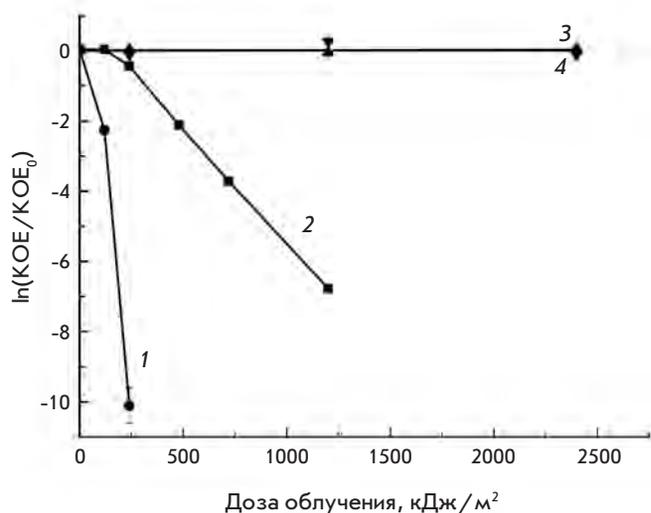


Рис. 7. Дозовые кривые фотосенсибилизированной 25 мкМ МЦ540 инактивации *P. aeruginosa* в дистиллированной воде (2) и в 0.25 М NaCl (1). 3 и 4 – фотоинактивация *P. aeruginosa* в дистиллированной воде и в 0.25 М NaCl без МЦ540 соответственно.

где KOE_0 и KOE – способность к колониеобразованию в начальный момент времени и при дозе облучения $(F - F_n)$ (кДж/м²) соответственно.

Значения констант фотоинактивации приведены в таблице.

Видно, что в присутствии соли фотосенсибилизированная инактивация *P. aeruginosa* происходит примерно в 10 раз эффективнее, чем в дистиллированной воде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что агрегатное состояние МЦ540 влияет на тип фотодинамических реакций и образование активных продуктов, которые приводят к повреждению биологических молекул [13], а также на скорость фотовыцветания МЦ540 [7, 8]. Утверждалось, что основным механизмом бактерицидного действия ФС является продукция синглетного кислорода (1O_2) [5, 14]. В то же время показано, что синглетный кис-

лород способен фотогенерировать только мономерные формы МЦ540 [15].

В данной работе нами изучено влияние агрегатного состояния МЦ540 в присутствии 0.25 М хлористого натрия на скорость его фотовыцветания и скорость фотосенсибилизированной 25 мкМ МЦ540 инактивации бактерий. Расчеты, основанные на данных рис. 2 и 3, показывают, что при таких концентрациях NaCl и МЦ540 3/4 молекул красителя находятся в агрегированном состоянии. В ранее опубликованных работах по фотосенсибилизированной МЦ540 инактивации бактерий не пытались воздействовать на агрегатное состояние этого красителя и, тем самым, на эффективность инактивации [2, 3].

МЦ540 – анионный ФС, в дистиллированной воде он существует в виде мономеров и димеров, имеющих максимумы поглощения около 533 и 500 нм соответственно [11]. Поскольку клеточная стенка бактерий несет на себе отрицательный заряд [16–19], равно как момеры и димеры МЦ540, из-за электростатического отталкивания проникновение ФС в клеточную стенку бактерий затрудняется. При этом снижается эффективность фотосенсибилизированной МЦ540 инактивации бактерий. Однако при добавлении соли ее катионы экранируют анионную группу МЦ540, что приводит к снижению электростатического отталкивания между молекулами МЦ540 и образованию крупных агрегатов ФС, обнаруживаемых методом РСР. Кроме того, катионы соли также экранируют отрицательные заряды в клеточной стенке бактерий, что может облегчать взаимодействие ФС с бактериями.

В нашей работе методом РСР было показано, что для каждой концентрации МЦ540 в водном растворе при добавлении солей существует критическая концентрация агрегации (ККА) для соли, выше которой начинается агрегация МЦ540 (рис. 2). Причем произведение ККА на концентрацию МЦ540 в растворах одновалентных катионов является постоянной величиной, равной $[ККА] \times [МЦ540] = (1.4 \pm 0.05) \times 10^{-6} M^2$.

Полученные результаты свидетельствуют, что скорость фотовыцветания 25 мкМ МЦ540 в 0.25 М

Константы фотоинактивации (β , м²/кДж) для *P. aeruginosa* и *S. aureus* в 25 мкМ МЦ540 в дистиллированной воде и в 0.25 М растворе NaCl

<i>P. aeruginosa</i> 104		<i>S. aureus</i> 78	
в воде	в 0.25 М растворе NaCl	в воде	в 0.25 М растворе NaCl
$(6700 \pm 600) \times 10^{-6}$	$(66900 \pm 2500) \times 10^{-6}$	$(500 \pm 60) \times 10^{-6}$	$(13800 \pm 600) \times 10^{-6}$

NaCl примерно в 30 раз выше, чем в дистиллированной воде, и константы скорости фотовыцветания равны $(2080 \pm 80) \times 10^{-6}$ и $(70 \pm 3) \times 10^{-6}$ м²/кДж соответственно. В случае фотосенсибилизированной МЦ540 инактивации *P. aeruginosa* величина константы фотоинактивации в присутствии 0.25 М NaCl возрастала в 10 раз по сравнению с величиной в дистиллированной воде – они были равны $(66900 \pm 2500) \times 10^{-6}$ и $(6700 \pm 600) \times 10^{-6}$ м²/кДж соответственно. Для *S. aureus* константа фотоинактивации в присутствии 0.25 М NaCl примерно в 28 раз $(13800 \pm 600) \times 10^{-6}$ м²/кДж превышала константу скорости инактивации в дистиллированной воде $(500 \pm 60) \times 10^{-6}$ м²/кДж. Мы предполагаем, что подобную разницу в константах скорости фотовыцветания (*k*) и фотоинактивации (*β*) можно объяснить влиянием катионов солей как на фотосенсибилизатор, так и на клеточную стенку бактерий.

Только мономеры МЦ540 способны фотогенерировать ¹O₂ [14], а при агрегации их концентрация резко уменьшается, усиление бактерицидного эффекта

в присутствии хлорида натрия не было обусловлено превалирующим действием ¹O₂ на бактерии. Можно предположить, что в агрегатах МЦ540 облегчаются реакции переноса электрона между электронно-возбужденными и невозбужденными молекулами красителя. По-видимому, в присутствии солей в агрегатах МЦ540 активируются фотодинамические реакции, приводящие к генерации свободных радикалов [13], которые могут атаковать бактерии и вызывать их гибель.

ВЫВОДЫ

Полученные данные об усилении бактерицидных эффектов фотосенсибилизатора в присутствии солей могут быть использованы при разработке новых перспективных антибактериальных препаратов, особенно в связи с существующей проблемой множественной антибиотикорезистентности. ●

Работа поддержана Федеральным агентством по науке и инновациям (ГК № 02.740.11.0310).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Е.С. // Лазерная медицина. 2007. Т. 11. С. 42–46.
2. O'Brien J.M., Gaffney D.K., Wang T.P., Sieber F. // Blood. 1992. V. 80. P. 277–285.
3. Lin H.Y., Chen C.T., Huang C.T. // Appl. Environ. Microbiol. 2004. V. 70. P. 6453–6458.
4. Sbarra M.S., Di Poto A., Arciola C.R., Saino E., Sharma M., Bragheri F., Cristiani I., Speziale P., Visai L. // Int. J. Artif. Organs. 2008. V. 31. P. 848–857.
5. Pervaiz S. // FASEB J. 2001. V. 15. P. 612–617.
6. Foote C.S. // Photochem. Photobiol. 1991. V. 54. P. 659.
7. Кожина Е.А., Козырь Л.А., Тихомиров А.М., Кягова А.А., Потапенко А.Я. // Вестник РГМУ. 2005. Т. 7. С. 47–52.
8. Кожина Е.А., Тихомиров А.М., Козырь Л.А., Кягова А.А., Потапенко А.Я. // Журн. физ. химии. 2007. Т. 81. С. 1–7.
9. Pasternack R.F., Collings P.J. // Science. 1995. V. 269. P. 935–939.
10. Тихомиров А.М., Шмиголь Т.А., Кожина Е.А., Кягова А.А., Бездетная Л.Н., Потапенко А.Я. // Биофизика. 2009. Т. 54. С. 824–830.
11. Cunderlíková B., Sikurová L., Moan J. // Bioelectrochemistry. 2003. V. 59. P. 1–10.
12. Adenier A., Aaron J. // Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc. 2002. V. 58. P. 543–551.
13. Davila J., Harriman A., Gulliya K.S. // Photochem. Photobiol. 1991. V. 53. P. 1–11.
14. Kalyanaraman B., Feix J.B., Sieber F., Thomas J.P., Girotti A.W. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 2999–3003.
15. Feix J.B., Kalyanaraman B. // Arch. Biochem. Biophys. 1991. V. 291. P. 43–51.
16. Grimmecke H.D., Knirel Y.A., Kiesel B., Voges M., Rietschel E.T. // Carbohydrate Res. 1994. V. 259. P. 45–58.
17. Zähringer U., Lindner B., Rietschel E.T. // Adv. Carbohydrate Chem. Biochem. 1994. V. 50. P. 211–276.
18. Raetz C.R., Ulevitch R.J., Wright S.D., Sibley C.H., Ding A., Nathan C.F. // FASEB J. 1991. V. 5. P. 2652–2660.
19. Navarre W.W., Schneewind O. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1999. V. 63. P. 174–229.