



УДК: 579.61:577.344.3

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* ОКТАКИС (ХОЛИНИЛ) ФТАЛОЦИАНИНОМ ЦИНКА IN VITRO

Жуховицкий В. Г.^{1,3}, Холина Е. Г.², Страховская М. Г.^{2,4}

¹ ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия)

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Москва, Россия)

³ БОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

⁴ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (Москва, Россия)

HELICOBACTER PYLORI PHOTODYNAMIC INACTIVATION IN VITRO WITH ZINC OCTAKIS (CHOLINYL) PHTHALOCYANINE

Zhukhovitsky V. G.^{1,3}, Kholina E. G.², Strakhovskaya M. G.^{2,4}

¹ Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Public Health (Moscow, Russia)

² Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

³ Sechenov The First Moscow Medical University, Ministry of Public Health (Moscow, Russia)

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Для цитирования: Жуховицкий В. Г., Холина Е. Г., Страховская М. Г. *Helicobacter pylori* photodynamic inactivation in vitro with zinc octakis (cholinyl) phthalocyanine. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 10–15.

For citation: Zhukhovitsky V. G., Kholina E. G., Strakhovskaya M. G. The serrated neoplasms of the colon: endoscopic diagnosis, the role in colorectal carcinogenesis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 10–15.

**Жуховицкий
Владимир Григорьевич**
Zhukhovitsky Vladimir G.
zhukhovitsky@rambler.ru

Жуховицкий Владимир Григорьевич — д.м.н., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов

Резюме

Показана высокая чувствительность in vitro *Helicobacter pylori*, являющегося этиопатогенетическим фактором гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, к антимикробной фотодинамической терапии с октакис(холинил)фталоцианином цинка (О-ФЦЦ). Активность фотосенсибилизатора О-ФЦЦ, молекулы которого несут восемь положительно заряженных заместителей, обусловлена эффективным электростатическим связыванием с отрицательно заряженной поверхностью клеточных стенок бактерий. В связанном состоянии при возбуждении светом О-ФЦЦ генерирует синглетный кислород, оказывающий бактерицидное действие. Интенсивное поглощение О-ФЦЦ в дальней красной области спектра открывает возможность использования в фотодинамической терапии света длин волн с высокой проникающей способностью в биологической среде от светодиодных источников.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, фотосенсибилизаторы, антимикробная фотодинамическая терапия

Summary

Helicobacter pylori, an etiopathogenetic factor of gastritis and gastric and duodenal ulcer disease, is highly sensitive in vitro to antimicrobial photodynamic therapy with zinc octakis(cholinyl)phthalocyanine (o-PCZ). The photosensitizing activity of o-PCZ with molecules bearing eight positively charged substituents, is due to electrostatic binding with negatively charged surface of the cell walls of bacteria. In the bound state, when excited by light, o-PCZ generates singlet oxygen, which has a bactericidal effect. Intensive absorption of o-PCZ in the far-red region of the spectrum allows to use in photodynamic therapy light of wavelengths with high penetrating capacity in the biological environment from led sources.

Key words: *Helicobacter pylori*, photosensitizers, antimicrobial photo-dynamic therapy

Введение

Helicobacter pylori (пилорический хеликобактер – ПХ), инфицирующий не менее половины человеческой популяции [1], является этиопатогенетическим фактором гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2], а также расценивается как фактор риска возникновения некоторых форм рака желудка [3]. Более того, хеликобактерное инфицирование зачастую ассоциируется с экстрагастральными заболеваниями: хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, необъяснённой железодефицитной анемией и дефицитом витамина B₁₂, синдромом раздражённого кишечника, бронхиальной астмой и разнообразными аллергическими расстройствами [4]. Коль скоро персистирующая хеликобактерная инфекция сохраняется в течение всей жизни инфицированного субъекта без какой-либо тенденции к самопроизвольному разрешению [5], эрадикационная терапия становится единственно возможной стратегией борьбы с ПХ [6]. Действующие схемы современной противохеликобактерной эрадикационной терапии, заданные международными рекомендациями, опираются на применение антибактериальных и антисекреторных средств, в той или иной мере способных в комбинации друг с другом обеспечить элиминацию ПХ из колонизированного им биотопа [7]. Безусловные успехи противохеликобактерной эрадикационной терапии, достигнутые за два десятилетия её применения [8], не менее очевидны, чем её неудачи: в последние годы эффективность такой терапии не превышает 60–70% [9]. В значительной степени подобное обстоятельство обусловлено ростом приобретённой резистентности ПХ к антибактериальным средствам, лежащим в основе рекомендованных к применению терапевтических схем [10]. В этой связи чрезвычайно актуальными становятся разработки новых, альтернативных каноническим, принципов противохеликобактерной эрадикационной терапии, не опирающихся на применение антибиотиков, но предполагающих использование соединений, механизм действия которых не открывает возможностей формирования у ПХ приобретённой резистентности к ним [11].

Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) и антимикробная фотодинамическая инактивация (АФДИ) рассматриваются как перспективные подходы для терапии локальных инфекций [12] и обеззараживания водных сред [13] и препаратов крови [14]. АФДТ/АФДИ основаны на способности ряда фотосенсибилизаторов (ФС) связываться с микробными клетками и, при возбуждении светом определенных длин волн, соответствующих спектру поглощения ФС, генерировать в присутствии молекулярного кислорода активные формы последнего (АФК) [15]. При этом одна молекула ФС может сенсibilизировать образование до 10000 молекул АФК [16] – в частности, синглетного кислорода, обладающего высокой цитотоксичностью. Считается, что множественный

характер окислительных повреждений компонентов бактериальных клеток препятствует формированию устойчивости к последующим циклам фотодинамических воздействий.

По сравнению с грамположительными бактериями, грамотрицательные являются менее чувствительными к действию АФДТ/АФДИ благодаря несколько более сложной структуре своей клеточной стенки, которая является защитным барьером для многих антимикробных соединений, включая ФС [15].

В состав типичной клеточной стенки грамотрицательного типа (Приложение, рис. 4, 5, 6 – *на цветной вклейке в журнал*) входит наружная асимметричная мембрана, внешний монослой которой образован молекулами липогликана, а внутренний монослой состоит из фосфолипидов. Липогликан большинства грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* и др.) представлен липополисахаридом (ЛПС), состоящим из трёх компонентов: липида А, корового олигосахарида и О-полисахаридной антигенной цепи. Широкое видовое разнообразие грамотрицательных бактерий в значительной степени обусловлено разнообразием строения их О-полисахаридных антигенных цепей (рис. 1, 2). Липогликан отдельных видов грамотрицательных бактерий (*Campylobacter spp.*) представлен липоолигосахаридом (ЛОС), состоящим лишь из липида А и корового олигосахарида (рис. 3); кроме того, в состав наружной мембраны *Campylobacter spp.* (кампилобактера) входят высокомолекулярные капсульные полисахариды и гликопротеины [17]. Стабильность наружной мембраны поддерживают связанные с фосфатными группами ионы Ca²⁺ и Mg²⁺, которые формируют кросс-сшивки между соседними молекулами липогликана [18].

Молекулы липогликана несут суммарный отрицательный заряд, преимущественно формирующийся остатками фосфата, пиррофосфата и карбоксильных групп и обладающий способностью связывать органические и неорганические катионы [18]. Отрицательно заряженная наружная мембрана грамотрицательных бактерий представляет собой эффективный барьер для гидрофобных и анионных ФС, однако, введение в структуру молекул ФС катионных заместителей позволяет достичь высокой эффективности их связывания клетками подобного типа [12, 19]. Как было показано нами ранее, электростатическое связывание ФС из группы поликатионных металлофталоцианинов играет определяющую роль в фотодинамической инактивации энтеробактерий, обладающих выраженным ЛПС типичного строения (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* Serovar *Enteritidis*, *Proteus mirabilis*) [20].

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности ПХ к АФДИ октаakis(х-линил)фталоцианина цинка (О-ФЦЦ) и влияния поверхностного заряда бактериальных клеток на эффективность связывания с этим октакатионным ФС.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы эталонные штаммы *H. pylori* NCTC11639 (ATCC43629) и *E. coli* ATCC25922, а также клинические изоляты *C. jejuni* ССВН-2985 и *C. coli* ССВН-1774, выделенные при остром инфекционном кишечном заболевании. Если штамм *E. coli* ATCC25922, имеющий сходное со штаммом *H. pylori* NCTC11639 строение наружной мембраны (рис. 1, 2), был избран в качестве контрольного, то штаммы *C. jejuni* ССВН-2985 и *C. coli* ССВН-1774, существенно отличающиеся от двух предыдущих штаммов строением наружной мембраны [19] (рис. 3), были избраны в качестве штаммов сравнения. В основной серии экспериментов использовались суточные культуры штамма *E. coli* ATCC25922, выращенные на "Columbia Agar" ("bioMerièux", Франция) при 37°C, двухсуточные культуры штаммов *C. jejuni* ССВН-2985 и *C. coli* ССВН-1774, выращенные на "Columbia Agar" с 5% (об/об) бараньей крови, трёхсуточные культуры штамма *H. pylori* NCTC11639, выращенные на "Columbia Agar" с 7% (об/об) лошадиной крови; культуры ПХ и кампилобактера выращивались при 37°C и абсолютной влажности в микроаэробной атмосфере (5% кислорода, 10% углекислоты, 85% азота).

Материал агаровых культур суспендировался в стандартном 150 мМ фосфатном буфере PBS (pH 7,4) или десятикратно разведенном дистиллированной водой PBS/10 (pH 7,4) с добавлением 10 мкМ CaCl₂ до показателя мутности 1,0 McF, устанавливавшегося с использованием денситометра "Densimat" ("bioMerièux", Франция).

Приготовленные суспензии бактериальных клеток инкубировали в темноте в течение 5 мин в водном растворе О-ФЦЦ (ФГУП «ГНЦ НИОПИК»). О заряде поверхности клеток, не инкубированных или инкубированных с О-ФЦЦ, судили по значениям дзета-потенциала, которые измеряли с помощью анализатора "Zetasizer Nano ZS" ("Malvern Instruments, Worcestershire", Великобритания).

Результаты

Дзета-потенциал клеток бактерий в буфере с низкой ионной силой (PBS/10), а также его значения в присутствии О-ФЦЦ приведены в таблице 1. Как видно, наиболее выраженный отрицательный поверхностный потенциал (–37,0 мВ) имеют клетки *E. coli*, а наименее выраженный (–12,8 мВ) – *H. pylori*. Клеткам кампилобактера свойственны промежуточные значения поверхностного потенциала; при этом, клетки *C. coli* (–29,8 мВ) заряжены более отрицательно по сравнению с клетками другого вида этого рода – *C. jejuni* (–21,0 мВ).

При добавлении возрастающих количеств О-ФЦЦ в PBS/10 заряд клеток всех видов сдвигается к менее отрицательным значениям. Наибольший (на 28,1 мВ) сдвиг дзета-потенциала, зарегистрирован у клеток *E. coli*, наименьший (на 7,9 мВ) – у клеток *C. coli*, обладающего наиболее сильным исходным отрицательным дзета-потенциалом (–29,8 мВ). У *E. coli* эффективная нейтрализация дзета-потенциала в PBS/10 наблюдается при концентрациях ФС

Данный метод основан на измерении электрофоретической подвижности частиц под действием приложенного электрического поля и широко применяется при изучении тропности к бактериальным клеткам катионных антимикробных пептидов и наночастиц [21, 22]. Об электростатическом связывании О-ФЦЦ с бактериальными клетками судили на основании данных по нейтрализации отрицательного дзета-потенциала.

Спектры флуоресценции измеряли с помощью специализированной установки, созданной в секторе фотобиологии и биофотоники кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова на базе системы однофотонного счётчика "SimpleTau-140" ("Becker & Hickl", ФРГ).

Для определения эффективности АФДИ проинкубированные с О-ФЦЦ суспензии бактерий (2 мл) облучали с помощью светодиодного источника дальним красным светом с максимумом 690 нм и интенсивностью на уровне облучаемой поверхности 17 мВт/см², т.е. облучение образца в течение 1 мин соответствовало дозе около 1 Дж/см². Контрольные суспензии облучению не подвергали или облучали в отсутствие О-ФЦЦ.

Множественность контрольных и опытных образцов, выраженную в числе колониеобразующих единиц (КОЕ) в единице объёма, определяли стандартным способом серийных разведений. Для микроаэробных штаммов ПХ и кампилобактера дополнительно проводили определение КОЕ в матричной суспензии тотчас после её приготовления и дополнительно через 1 час для исключения возможного токсичного действия атмосферного воздуха, однако такового обнаружено не было.

Каждое приведенное в таблицах значение дзета-потенциала является усреднением 3-х независимых измерений. На графиках приведены характерные зависимости, полученные в сериях из 3-х, как минимум, экспериментов.

более 2 мкг/мл. В то же время поверхность клеток *H. pylori* становится практически нейтральной уже в присутствии 1 мкг/мл О-ФЦЦ.

Мы провели анализ распределения бактериальных клеток *H. pylori* по величине дзета-потенциала, на основании которых программой прибора Zetasizer Nano ZS определяется среднее значение этого параметра для конкретной суспензии. На рис. 1 показаны такие распределения, нормированные на максимальное число клеток. Как видно, в отсутствие О-ФЦЦ все клетки *H. pylori* заряжены отрицательно. Однако уже при концентрации О-ФЦЦ равной 1 мкг/мл – 17% клеток, при 2 мкг/мл – 29%, а при 4 мкг/мл – 48% несут положительный заряд, то есть являются гиперполяризованными.

Ранее мы показали, что при связывании с клетками *E. coli* поликатионных фталоцианинов происходит снижение интенсивности их флуоресценции [20]. По соотношению интенсивностей флуоресценции без и в присутствии бактериальных клеток

Виды бактерий	Дзета-потенциал, мВ			
	Контроль (без О-ФЦЦ)	О-ФЦЦ (1 мкг/мл)	О-ФЦЦ (2 мкг/мл)	О-ФЦЦ (4 мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i> ATCC25923	-37,0 ± 0,9	-36,8 ± 1,2	-35,1 ± 1,1	-8,9 ± 1,4
<i>Helicobacter pylori</i> NCTC11639	-12,8 ± 0,4	-2,4 ± 0,3	-1,6 ± 0,3	-1,2 ± 0,2
<i>Campylobacter jejuni</i> CCBH-2985	-21,0 ± 1,2	-13,4 ± 0,6	-8,9 ± 0,5	-2,9 ± 0,3
<i>Campylobacter coli</i> CCBH-1774	-29,8 ± 1,5	-28,6 ± 1,3	-24,8 ± 1,1	-21,9 ± 0,8

Таблица 1.
Дзета-потенциал бактериальных клеток после инкубации с октакатинным ФС (О-ФЦЦ) в буфере PBS/10 с добавлением 10 мкМ CaCl₂ в течение 5 мин

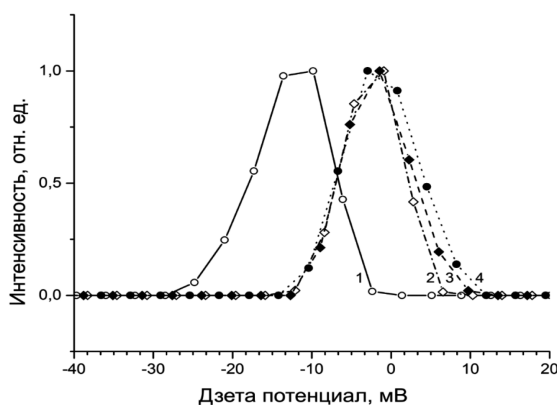


Рисунок 1.
Распределения количества клеток *H. pylori* (интенсивность выражена в относительных единицах) по величине дзета-потенциала, нормированные на максимальное значение, без (кривая 1) и в присутствии (кривые 2–4) О-ФЦЦ в концентрациях: 2–1 мкг/мл; 3–2 мкг/мл; 4–3 мкг/мл.

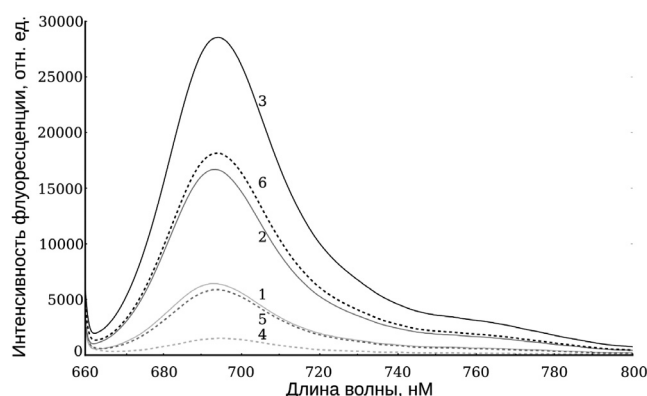


Рисунок 2.
Спектры флуоресценции О-ФЦЦ без (кривые 1–3) и в присутствии (кривые 4–6) клеток *H. pylori*. 1, 4: концентрация О-ФЦЦ – 1 мкг/мл; 2, 5–2 мкг/мл; 3, 6–4 мкг/мл.

можно судить о долях свободных и связанных молекул ФС. Как видно из рис. 2, в PBS/10 клетки *H. pylori* эффективно гасят флуоресценцию О-ФЦЦ. Доля связанных молекул О-ФЦЦ составляет при его концентрации 1 мкг/мл – 82%, при 2 мкг/мл – 65%, при 4 мкг/мл – 37%.

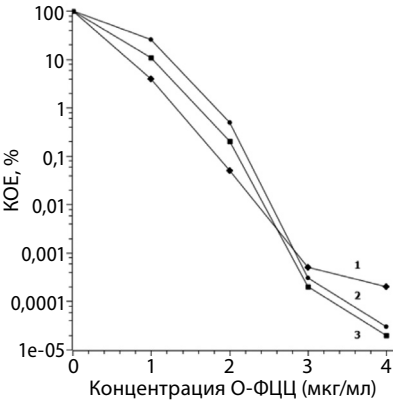
В стандартном 150 мМ буфере PBS дзета-потенциал клеток всех видов сдвигается в сторону менее отрицательных значений (табл. 2); в особенности этот сдвиг выражен у *S. coli* (на 18,7 мВ). В PBS различия между *S. jejuni* и *H. pylori* по величине дзета-потенциала практически не наблюдаются, в то время как в PBS/10 *S. jejuni* имеют на 7 мВ более отрицательный потенциал по сравнению с *H. pylori*. Нейтрализующий эффект О-ФЦЦ также более выражен в буфере с низкой ионной силой PBS/10. Так, добавление 4 мкг/мл О-ФЦЦ приводит к сдвигу отрицательного дзета-потенциала клеток *S. jejuni* в PBS/10 на 18,1 мВ (табл. 1), тогда как в PBS – лишь на 2,0 мВ (табл. 2), а для *H. pylori* – на 11,6 и 3,3 мВ, соответственно.

Учитывая, что неорганические катионы, содержащиеся в буфере PBS в физиологических концентрациях, существенно нейтрализуют отрицательный заряд клеточной поверхности и могут препятствовать связыванию О-ФЦЦ, мы изучали возможность фотодинамической инактивации бактерий именно в таких «неоптимальных» условиях. Облучение проинкубированных с О-ФЦЦ суспензий исследуемых бактерий в буфере PBS дальним красным светом в течение 5 мин (что соответствует дозе, приближающейся к 5 Дж/см²), приводит к практически полной инактивации бактерий (рис. 3). При воздействии дальнего красного света или О-ФЦЦ в отдельности множественность суспензий не изменяется (не иллюстрируется). Это указывает на то, что инактивация протекает по фотодинамическому механизму. Уменьшение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в суспензиях на 4 порядка достигается при концентрации О-ФЦЦ около 2,5 мкг/мл с небольшими различиями между исследованными видами бактерий.

Таблица 2.
Дзета потенциал бактериальных клеток после инкубации с октакатионным ФС (О-ФЦЦ) в PBS буфере с добавлением 10 мкМ CaCl₂ в течение 5 мин

Виды бактерий	Дзета-потенциал, мВ	
	Контроль (без О-ФЦЦ)	О-ФЦЦ (4 мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i> ATCC25923	-24,0 ± 0,7	-20,9 ± 1,3
<i>Helicobacter pylori</i> NCTC11639	-5,6 ± 0,3	-2,3 ± 0,3
<i>Campylobacter jejuni</i> CCBH-2985	-6,5 ± 0,7	-4,5 ± 0,4
<i>Campylobacter coli</i> CCBH-1774	-11,1 ± 0,8	-8,3 ± 0,5

Рисунок 3.
Зависимость инактивации *E. coli* (1), *C. coli* (2), *H. pylori* (3) от концентрации О-ФЦЦ в буфере PBS при облучении дальним красным светом (λ=690 нм) в течение 5 мин.



Обсуждение

Измеренные нами значения дзета-потенциала для клеток *C. jejuni* (–6,5 мВ) и *C. coli* (–11,1 мВ) в PBS хорошо соответствуют полученным ранее данным для ряда штаммов этих видов, большинство из которых имело дзета-потенциал около (–10 мВ) при крайних значениях (–3,3 мВ) и (–15,1 мВ) [23]. Значения дзета потенциала для клеток трёх штаммов *H. pylori* в PBS [24] составляют (–7 мВ), что также близко к измеренному нами значению для эталонного штамма этого вида (–5,6 мВ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что на поверхности клеток всех исследованных штаммов имеются отрицательно заряженные группы, которые потенциально могут служить центрами электростатического связывания О-ФЦЦ, молекулы которого на периферии макроцикла несут по 8 положительно заряженных заместителей. Вместе с тем, количество и доступность для связывания О-ФЦЦ отрицательно заряженных групп на поверхности бактерий разных штаммов сильно различается, что хорошо выявляется при измерениях дзета-потенциала в среде с низкой концентрацией неорганических катионов (PBS/10). Так, клетки ПХ (1 фосфатный остаток в липиде А ЛПС) имеют в 1,6–2,3 раза менее отрицательный дзета-потенциал по сравнению с клетками кампилобактера (2 фосфатных остатка в липиде А ЛОС). При молекулярном моделировании поверхности бактерий с учетом различий в строении ЛПС и ЛОС также показана меньшая плотность отрицательных зарядов у *H. pylori* по сравнению с *C. jejuni* [25].

Клетки ПХ активно дефосфорилируют липид А ЛПС, снижая тем самым отрицательный заряд своих поверхностей. *C. jejuni*, с одной стороны, способны уменьшать отрицательный заряд, обусловленный наличием фосфатов в липиде А ЛОС, за счет присоединения положительно заряженных остатков фосфозаноламина. С другой стороны,

мимикрирующие под человеческие ганглиозиды наружные олигосахариды ЛОС *C. jejuni* несут остатки сиаловой кислоты [26]. Это способствует увеличению количества отрицательно заряженных групп на поверхности клеток кампилобактера по сравнению с ПХ, что приводит к сдвигу дзета-потенциала к более отрицательным значениям.

Степень нейтрализации дзета-потенциала в присутствии О-ФЦЦ по-видимому, отражает способность отрицательно заряженных групп в поверхностных структурах клеток разных штаммов служить центрами связывания ФС. Наименьшие значения степени нейтрализации дзета-потенциала были получены для *C. coli*.

Несмотря на существенные различия между исследованными видами в степени нейтрализации дзета-потенциала клеток при связывании ФС в среде с низкой ионной силой, при физиологических концентрациях солей данные различия практически не проявляются. В присутствии 4 мкг/мл О-ФЦЦ в буфере PBS дзета-потенциал клеток нейтрализует на 2–3 мВ независимо от исходного значения для данной культуры. Очевидно, это служит причиной близкой чувствительности к фотодинамической инактивации исследованных видов бактерий.

Анализируя немногочисленные результаты исследований, посвященных фотодинамической инактивации ПХ, авторы обзора [27] пришли к выводу, что необходимо испытывать новые ФС, используя свет длины волны, специфической к определённому ФС, вместо облучения широким спектром длин волн. По сравнению с ранее исследованными ФС (однокатионным метиленовым синим с облучением белым светом и амфифильным хлорином е6 с облучением 660 нм), октакатионный ФС октакис(холинил)фталодианин цинка (О-ФЦЦ) проявляет более высокую фотобактерицидную активность. При концентрациях до 10

мкМ и облучении 5 минут красным светом 660 нм хлорин еб не был способен вызывать инактивацию ПХ более, чем на 5 порядков КОЕ [28]. В то же время, как следует из рис. 3, О-ФЦЦ в концентрации 3,5 мкг/мл (около 2 мкМ) вызывает при облучении 5 минут светом 690 нм уменьшение КОЕ *H. pylori* и *S. coli* на 6 порядков.

Полученные данные свидетельствуют о перспективах применения О-ФЦЦ для фотодинамической

инактивации *H. pylori* и *Campylobacter spp.* и АФДТ ассоциированных с ними инфекций. Несомненными преимуществами О-ФЦЦ являются высокая активность в микромолярных концентрациях, а также интенсивное поглощение в дальней красной области спектра, позволяющее проводить облучение с помощью светодиодных источников светом с высокой проникающей способностью в биологические ткани.

Литература | Reference

- Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*.– 2014.– v. 19.– Suppl. 1.– P. 1–5.
- Amieva M. R., El-Omar E. M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology*.– 2008.– v. 134.– P. 306–323.
- Wroblewski L.E., Peek R.M., Wilson K. T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk // *Clin. Microbiol. Rev.*– 2010.– v. 23.– P. 713–739.
- Kyburz A., Müller A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*– 2017.– v. 400.– P. 325–347. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_14.
- Salama N.R., Hartung M. L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori* // *Nat. Rev. Microbiol.*– 2013.– v. 11.– No 6.– P. 385–399.
- Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J. et al. Optimal duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2013.– v. 12.– CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence consensus report // *Gut*.– 2017.– v. 66.– № 1.– P. 6–30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
- De Francesco V., Bellesia A., Ridola L. et al. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines // *Ann. Gastroenterol.*– 2017.– v. 30.– P. 373–379.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut*.– 2010.– v. 59.– № 8.– P. 1143–1153.
- Mégraud F. Antimicrobial resistance and approaches to treatment. In: Sutton P., Mitchell H. M. (eds.). “*Helicobacter pylori* in the 21st century”.– 2010.– CAB International, Oxfordshire, UK.– 302 P.– P. 45–68.
- Pellicano R., Ribaldone D. G., Fagoonee S. et al. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians // *Panminerva Medica*.– 2016.– v. 58.– № 4.– P. 304–317.
- Sperandio F.F., Huang Y. Y., Hamblin M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria // *Rec. Pat. Antiinfect. Drug Discov.*– 2013.– v. 8.– № 2.– P. 108–120.
- Jemli M., Alouini Z., Sabbahi S., Gueddari M. Destruction of fecal bacteria in wastewater by three photosensitizers // *J. Environ. Monit.*– 2002.– v. 4.– № 4.– P. 511–516.
- Marciel L., Teles L., Moreira B. et al. An effective and potentially safe blood disinfection protocol using tetrapyrrolic photosensitizers // *Future Med. Chem.*– 2017.– v. 9.– № 4.– P. 365–379.
- Jori G., Fabris C., Soncin M. et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications // *Lasers Surg. Med.*– 2006.– v. 38.– № 5.– P. 468–481.
- Wainwright M., Maisch T., Nonell S. et al. Photoantimicrobials – are we afraid of the light? // *Lancet Infect. Dis.*– 2017.– v. 17.– № 2.– P. e49 – e55.
- Karlyshev A.V., Ketley J. M., Wren B. W. The *Campylobacter jejuni* glycome // *FEMS Microbiol. Rev.*– 2005.– v. 29.– № 2.– P. 377–390.
- Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*– 2003.– v. 67.– № 4.– P. 593–656.
- Maisch T. A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment // *Mini Rev. Med. Chem.*– 2009.– v. 9.– № 8.– P. 974–983.
- Страховская М.Г., Антоненко Ю. Н., Пашковская А. А. и соавт. Электростатическое связывание замещенных металло-фталоцианинов с клетками энтеробактерий: роль в фотодинамической инактивации // *Биохимия*.– 2009.– т. 74.– № 12.– С. 1603–1614.
Strakhovskaya M. G., Antonenko Y. N., Pashkovskaya A. A., Kotova E. A., Kireev V., Zhukhovitsky V. G., Kuznetsova N. A., Yuzhakova O. A., Negrimovsky V. M., and Rubin A. B. Electro-static binding of substituted metal phthalocyanines to enterobacterial cells: Its role in photodynamic inactivation. *Biochemistry (Moscow)*. 2009;74(12):1305–1314.
- Zhang W., Shi X., Huang J. et al. Bacitracin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization and antibacterial activity // *Chemphyschem.*– 2012.– v. 13.– № 14.– P. 3388–3396.
- Soon R.L., Nation R. L., Cockram S. et al. Different surface charge of colistin-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* cells measured with zeta potential as a function of growth phase and colistin treatment // *J. Antimicrob. Chemother.*– 2011.– v. 66.– № 1.– P. 126–133.
- Nguyen V.T., Turner M. S., Dykes G. A. Influence of cell surface hydrophobicity on attachment of *Campylobacter* to abiotic surfaces // *Food Microbiol.*– 2011.– v. 28.– № 5.– P. 942–950.
- Parreira P., Magalhães A., Gonçalves I. C. et al. Effect of surface chemistry on bacterial adhesion, viability, and morphology // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*.– 2011.– v. 99.– № 3.– P. 344–353.
- Ma H., Cummins D. D., Edelstein N. B. et al. Modeling diversity in structures of bacterial outer membrane lipids // *J. Chem. Theory Comput.*– 2017.– v. 13.– № 2.– P. 811–824.
- Stephenson H.N., John C. M., Naz N. et al. // *J. Biol. Chem.*– 2013.– v. 288.– № 27.– P. 19661–19672.
- Safavi M., Sabourian R., Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights // *World J. Clin. Cases*.– 2016.– v. 4.– № 1.– P. 5–19.
- Simon C., Mohrbacher C., Hüttenberger D. et al. In vitro studies of different irradiation conditions for photodynamic inactivation of *Helicobacter pylori*. *J. Photochem. Photobiol. B*.– 2014.– v. 141.– P. 113–118.
- Holst O., Moran A. P., Brennan P. J. Overview of the glycosylated components of the bacterial cell envelope // In: Moran A. P. “Microbial glycobiology” (ed.-in-chief, Elsevier, Amsterdam ... Tokyo, 2009, 1016 pp.– P. 3–13.

К статье

Фотодинамическая инактивация *Helicobacter pylori* октакис (холинил) фталоцианином цинка in vitro (стр. 10–15)

To article

Helicobacter pylori photodynamic inactivation in vitro with zinc octakis (choliny) phthalocyanine (p. 10–15)

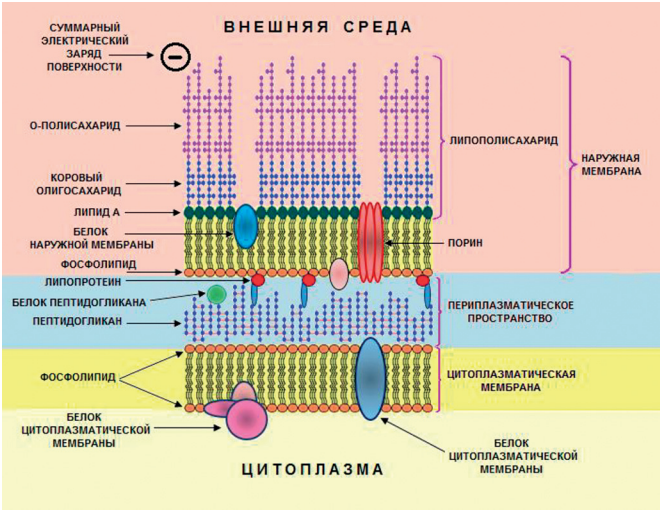


Рисунок 4.
Структура оболочки клетки *Escherichia coli*
(схематично; по [29], с дополнениями).

Figure 4.
Escherichia coli cell envelope (schematically, by [29], with additions)

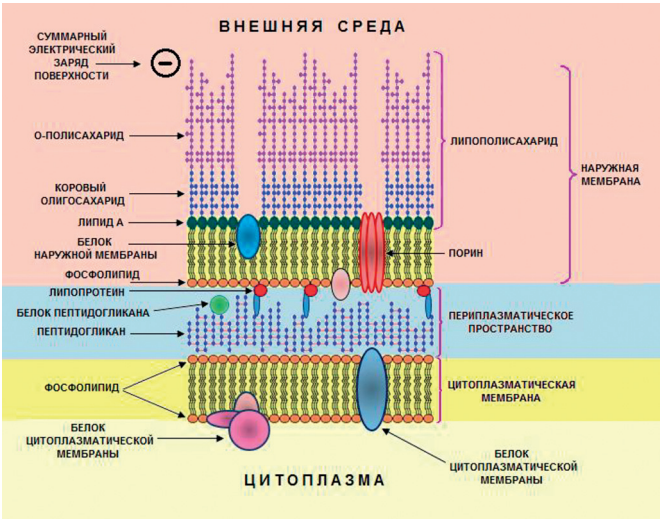


Рисунок 5.
Структура оболочки клетки *Helicobacter pylori*
(схематично; по [29], с дополнениями).

Figure 5.
Helicobacter pylori cell envelope (schematically, by [29], with additions)

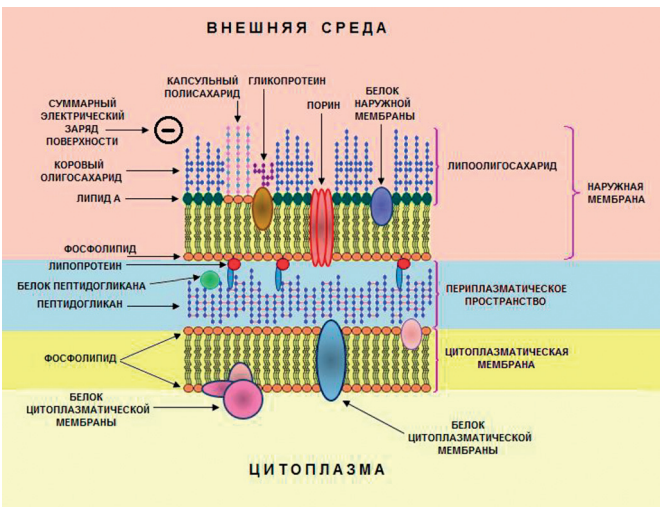


Рисунок 6.
Структура оболочки клетки *Campylobacter*
(схематично; по [17, 29], с дополнениями).

Figure 6.
Campylobacter cell envelope (schematically, by [29], with additions)