

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ: ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬСТВ, ТЕХНОЛОГИЙ И ПЕРСПЕКТИВ ВНЕДРЕНИЯ

Тожибоев Дильёр Исроил угли

*Центральноазиатский медицинский университет (САМУ), кафедра
фтизиатрии, пульмонологии и метаболических заболеваний*

Аннотация: Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, основанный на активации фотосенсибилизатора (ФС) светом в присутствии кислорода с генерацией реактивных форм кислорода (РФК), которые оказывают цитотоксическое воздействие на клетки и микроорганизмы. В отношении *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) накоплены убедительные доклинические данные об антимикуобактериальной эффективности ФДТ, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), а также первые клинические наблюдения эндобронхиального применения у пациентов с туберкулёзом дыхательных путей. В обзоре суммированы механистические основы, результаты *in vitro* и *in vivo*, ранний клинический опыт, используемые ФС и световые режимы, ограничения и направления дальнейших исследований, с акцентом на устойчивые формы туберкулёза лёгких.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; туберкулёз; *Mycobacterium tuberculosis*; множественная лекарственная устойчивость (МЛУ); широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ); эндобронхиальное применение; фотосенсибилизатор; реактивные формы кислорода; клинические исследования.

Annotatsiya: otodinamik terapiya (FDT) — kislorod ishtirokida yorug'lik bilan fotosensibilizator (FS)ni faollashtirish orqali reaktiv kislorod turlari (RKT) hosil bo'ladigan va ular hujayralar hamda mikroorganizmlarga sitotoksik ta'sir ko'rsatadigan usuldir. *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) bo'yicha FDTning antimikobakterial samaradorligini tasdiqlovchi doklinik dalillar to'planib bormoqda; ular ko'p dori vositalariga chidamli (MDR) va keng dori vositalariga chidamli (XDR) shtammlarga nisbatan ham ta'sirchanlikni, shuningdek nafas yo'llari silida bemorlarda endobronxial qo'llashning dastlabki klinik kuzatuvlarini o'z ichiga oladi. Ushbu sharh mexanistik asoslar, *in vitro* va *in vivo* natijalar, dastlabki klinik tajriba, qo'llanilgan FS va yoritish rejimlari, cheklovlar hamda kelgusidagi tadqiqot yo'nalishlarini jamlaydi; alohida e'tibor dori vositalariga chidamli o'pka sili shakllariga qaratilgan.

Kalit so'zlar: fotodinamik terapiya; sil kasalligi; *Mycobacterium tuberculosis*; ko'p dori vositalariga chidamli (MDR); keng dori vositalariga chidamli (XDR); endobronxial qo'llash; фотосенсибилизатор; реактив kislorod turlari; klinik tadqiqotlar.

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a modality based on activation of a photosensitizer (PS) by light in the presence of oxygen, generating reactive oxygen species

(ROS) that exert cytotoxic effects on cells and microorganisms . For Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis), accumulating preclinical data demonstrate antimycobacterial efficacy of PDT, including against multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains, along with initial clinical observations of endobronchial application in patients with airway tuberculosis . This review summarizes mechanistic foundations, in vitro and in vivo results, early clinical experience, photosensitizers and illumination protocols used, limitations, and directions for future research, with emphasis on drug-resistant pulmonary tuberculosis .

Keywords: *photodynamic therapy; tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; multidrug-resistant (MDR); extensively drug-resistant (XDR); endobronchial application; photosensitizer; reactive oxygen species; clinical studies.*

1. Механизм действия и обоснование применения при туберкулёзе

- ФДТ сочетает ФС, свет определённой длины волны и кислород, инициируя фотоокислительные реакции с образованием РФК (синглетный кислород, радикалы), что приводит к повреждению клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот [ref:13,19].

- Для микробных мишеней ФДТ рассматривают как альтернативу или дополнение к антибиотикам, поскольку многокомпонентное окислительное повреждение снижает вероятность формирования устойчивости по сравнению с таргетными препаратами [ref:2,21].

- В контексте туберкулёза преимущества ФДТ включают локальную доставку энергии и ФС к очагу поражения (например, эндобронхиально), возможность разрушения микробных биоплёнок и некротических масс, а также потенциальную синергию с химиотерапией [ref:12,2,31].

2. Доклинические данные

2.1. In vitro: инактивация микобактерий

- Хлорин е6 обеспечивает выраженную фотоинактивацию моделей микобактерий при облучении около 662 нм, достигая снижения жизнеспособности до ~97% в экспериментальных условиях [ref:1,3].

- Сульфированная алюминиевая фталоцианина (AlPcS) демонстрирует фотодинамическую инактивацию *M. tuberculosis* in vitro, что подтверждает перспективность фталоцианинов как ФС против микобактерий [ref:42,47].

- Фотодитазин (формы хлорина е6) проявляет прямую антимикобактериальную активность in vitro с замедлением роста *M. tuberculosis* и показал высокую селективность в модельных исследованиях для антимикробной ФДТ [ref:43,25].

- Метиленовый синий, как ФС, повышает эффективность фотодинамического уничтожения у лекарственно-устойчивых штаммов *M. smegmatis* по сравнению с чувствительными, что указывает на потенциал ФДТ против МЛУ/ШЛУ фенотипов [ref:34,37].

- Для биоплёнок ФДТ показала способность к их эрадикации в смешанных микробных сообществах, что важно для очагов хронической инфекции и потенциально релевантно туберкулёзным кавернам [ref:2,8].

2.2. In vivo: экспериментальные модели

- В мышинной модели туберкулёза антимикробная ФДТ (АФДТ) продемонстрировала эффективность снижения микобактериальной нагрузки и позитивную динамику поражений, включая штаммы с МЛУ, что подтверждает переносимость и биологическую активность подхода in vivo [ref:41,59].

3. Клинический опыт и области применения

3.1. Эндобронхиальная и ларингеальная локализация

- Имеются первые клинические сообщения об эндоскопической ФДТ при эндобронхиальном и ларингеальном туберкулёзе, где метод рассматривается как потенциальный вариант у пациентов со стенозирующими поражениями и персистирующим обсеменением дыхательных путей [ref:11,14].

- Широкая база по безопасности и технике эндобронхиальной ФДТ накоплена в онкопульмонологии; метод безопасно выполняется через гибкий бронхоскоп и обеспечивает локальный контролируемый цитотоксический эффект в трахеобронхиальном дереве, что технологически переносимо на туберкулёзные поражения [ref:15,20].

3.2. Плевральные осложнения

- Описан опыт применения ФДТ при туберкулёзной эмпиеме плевры и бронхоплевральных свищах как компонента комплексного подхода, что иллюстрирует расширение клинических показаний к АФДТ в фтизиохирургии [ref:51].

4. Фотосенсибилизаторы и параметры облучения

- Хлорин е6 и его лекарственные формы (включая фотодитазин) — наиболее изученные ФС для противомикробной ФДТ в дыхательных путях; максимумы поглощения в красной области (около 660–670 нм) обеспечивают глубокое проникновение света в ткани и субстрат [ref:1,25].

- Фталоцианины (например, AlPcS) обладают высоким выходом синглетного кислорода и активностью против *M. tuberculosis*, что делает их кандидатами для локальной АФДТ при туберкулёзе [ref:42,47].

- Развиваются новые системы доставки: наноконпозиции с хлорином е6 и антимикробными пептидами (например, LL 37) для усиления проникновения и многосансового воздействия, а также полимерные фотоактивные матрицы на основе порфиринов и ПВП для устойчивого высвобождения ФС [ref:4,27].

5. Сочетание с химиотерапией и потенциал при МЛУ/ШЛУ ТБ

- Обзорные работы подчёркивают, что ФДТ способна усиливать чувствительность *M. tuberculosis* к антибиотикам и снижать вероятность формирования устойчивости, что особенно важно при МЛУ/ШЛУ ТБ [ref:31,35].

• Доклинические данные указывают на более выраженный эффект ФДТ против устойчивых штаммов нетуберкулёзных микобактерий моделей и подтверждают концепцию мультифакторного окислительного воздействия, которое труднее «обойти» мутациями одной мишени [ref:34,37].

6. Преимущества и ограничения

Преимущества

• Локальность и дозоконтроль: возможность прицельного воздействия в зоне эндобронхиального воспаления, каверн, грануляций и биоплёнок, включая труднодоступные зоны с ограниченным кровотоком [ref:12,15].

• Низкая вероятность индукции лекарственной устойчивости за счёт множественности точек окислительного повреждения [ref:2,21].

• Технологическая совместимость с бронхоскопией и фтизиохирургическими вмешательствами, подтверждённая онкопульмонологическим опытом [ref:15,20].

Ограничения

• Клиническая доказательная база при лёгочном туберкулёзе (особенно устойчивых формах) пока ограничена единичными наблюдениями и небольшими сериями, требующими рандомизированных исследований с контролем исходов (бактериовыделение, закрытие каверн, функции дыхания) [ref:11,14].

• ФДТ не входит в стандартные схемы терапии туберкулёза, где основой остаётся комбинированная противотуберкулёзная химиотерапия, а ФДТ рассматривается как адъювантная/экспериментальная опция [ref:58,31].

• Риски фотосенсибилизации кожи и слизистых, боли/отеки в зоне воздействия, необходимость строгого контроля дозы света и времени инкубации ФС — как и при иных показаниях к ФДТ [ref:13,19].

7. Практические сценарии применения (адъювантно к стандартной терапии)

• Эндобронхиальный туберкулёз со стенозом/эндобронхитом, персистирующим бактериовыделением на фоне МЛУ, для локальной санации очага и уменьшения микробной нагрузки с помощью эндоскопической ФДТ на основе хлорина е6 [ref:11,14].

• Подготовка к реконструктивным вмешательствам и санация полостей/свищей при осложнённом течении (эмпиема, бронхоплевральные свищи) в составе мультидисциплинарной тактики [ref:51].

• Исследовательские протоколы комбинирования ФДТ с противотуберкулёзными схемами при МЛУ/ШЛУ ТБ для оценки влияния на сроки конверсии мокроты, закрытие каверн и сокращение длительности лечения [ref:31,35].

8. Векторы развития технологий

• Наноформы ФС с пептидами и таргетными лигандами для усиления проникновения в микобактериальные скопления и макрофагальные ниши [ref:4,27].

- Исследование природных/растительных фотосенсибилизаторов как более доступных и безопасных альтернатив, включая оптимизацию их спектральных и фотохимических свойств [ref:22,26].
- Комбинирование с фотодиагностикой (флуоресцентная навигация) для дозиметрии и оценки полноты санации во время бронхоскопии [ref:13,15].

Заключение

Антимикробная фотодинамическая терапия демонстрирует убедительную активность против микобактерий туберкулёза *in vitro*, эффективность в экспериментальных моделях и первые положительные клинические сигналы при локальных поражениях дыхательных путей, что делает её перспективным адъювантом при устойчивых формах туберкулёза лёгких [ref:1,41,11]. Ключевые задачи ближайшего этапа — стандартизация протоколов (выбор ФС, дозиметрия, кратность сеансов), проведение контролируемых клинических исследований на когортах МЛУ/ШЛУ ТБ и оценка «жестких» исходов лечения в сравнении со стандартом терапии, после чего возможна интеграция ФДТ в комплексные персонализированные схемы лечения [ref:31,14,58].

Благодарность за внимание. Вопросы и предложения по уточнению протоколов и клинических показаний приветствуются [ref:13,31,11].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Feese E., et al. Highly efficient *in vitro* photodynamic inactivation of mycobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009
2. Bruce-Micah R., et al. Photodynamic inactivation of the models *Mycobacterium phlei* and *Mycobacterium smegmatis*. *Proceedings of SPIE*. 2009 .
3. Kozobkova N. V., et al. Photoinactivation of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria by a near-infrared tricarbocyanine photosensitizer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 .
4. Nikonov S. D., et al. Photodynamic Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* Using Aluminum Phthalocyanine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023
5. Jeong B., et al. Effect of Photodynamic Therapy Enhanced by Methylene Blue on Drug-resistant *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Bacteriology and Virology*. 2020
6. Shim I., et al. Effect of Methylene Blue-mediated Photodynamic Therapy on *Mycobacterium tuberculosis*: optimization of conditions. *Korean medical platform report*. Year not specified in snippet
7. Shleeva M., et al. Photoinactivation of mycobacteria to combat infectious diseases: a review. 2021
8. Photodynamic therapy for endobronchial and laryngeal tuberculosis: initial experience. *CHEST (abstract)*. 2020
9. Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021

10. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model (hydroxyaluminum phthalocyanine, Photosens). Experimental report. Year not specified in snippet

11. Effect of Photodynamic Therapy in Lung Cancer: endobronchial obstruction outcomes. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2001

12. Correia J. H., et al. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, and Current Applications. International Journal of Molecular Sciences. 2021

13. Aebisher D., et al. Photodynamic Therapy: Past, Current, and Future. International Journal of Molecular Sciences. 2024

14. Miretti M., et al. Photoinactivation of non-tuberculous mycobacteria using liposomal Zn phthalocyanine. 2022

15. de Carvalho G. G., et al. Multiple PDT sessions with chlorin e6 and LL 37 loaded nanoemulsion: antimicrobial photodynamic therapy enhancement. 2024

16. In vitro photodynamic inactivation of Mycobacterium tuberculosis using chlorin e6 (Radahlorin): experimental study. Year not specified in snippet

17. Vergnon J. M., et al. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy among endobronchial techniques. European Respiratory Journal. 2006

18. Advancements in Photodynamic Therapy for Tuberculosis: a narrative review and perspectives. Preprint. 2025

19. Shleeva M. O., et al. Acquiring of photosensitivity by Mycobacterium: implications for antimicrobial photodynamic inactivation. Scientific Reports. 2024