

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА С МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ

А. В. Кустов^{1*}, доктор химических наук, kustov@isuct.ru, kustov26@yandex.ru,

О. А. Привалов², privalov-doktor@mail.ru,

И. Ю. Ланин², Lanin7900@mail.ru,

А. И. Стрельников³, доктор медицинских наук, strelnikovprof@gmail.com,

А. К. Гагуа⁴, доктор медицинский наук, gagua0409@gmail.com,

М. В. Жабурина³, кандидат медицинских наук, mari9065122928@mail.ru

¹ ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1

² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153035, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

³ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп. д. 8

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2

РЕЗЮМЕ Описаны результаты комбинированного лечения хронического бактериального цистита, вызванного резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, путем сочетания эндоскопической антимикробной фотодинамической терапии (аФДТ) и антибиотикотерапии. В качестве фотосенсибилизатора для проведения аФДТ у пациентки с циститом использован метиленовый синий, действие которого было потенцировано иодидом калия, препараты для антибиотикотерапии назначены по результатам бактериологического анализа мочи. Пациентка прошла два сеанса фотодинамической терапии, каждый с дозой светового излучения 28 Дж/см², между которыми была проведена антибиотикотерапия. Достигнуты эффективная элиминация патогенной микрофлоры и стойкая ремиссия заболевания.

Ключевые слова: патогенные микроорганизмы, антибиотикорезистентные штаммы, фотодинамическая терапия, метиленовый синий, иодид калия.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF CHRONIC CYSTITIS WITH METHYLENE BLUE

A. V. Kustov, O. A. Privalov, I. Yu. Lanin, A. I. Strel'nikov, M. V. Zhaburina, A. K. Gagua

ABSTRACT The article describes the results of combined treatment of chronic bacterial cystitis caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms, treatment combining endoscopic antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) and antibiotic therapy. Methylene blue, the effect of which was potentiated by potassium iodide, was used as a photosensitizer for aPDT; antibiotic therapy drugs were administered due to the bacteriological analysis of urine. The patient underwent two aPDT sessions, each with a light dose of 28 J/cm², antibiotic therapy being provided between them. The elimination of pathogenic microflora proved to be effective, stable remission of the disease being achieved.

Keywords: pathogenic microorganisms, antibiotic-resistant strains, photodynamic therapy, methylene blue, potassium iodide.

Растущая резистентность патогенных микроорганизмов к множеству антибиотиков становится все более серьезной угрозой для человечества. ВОЗ неоднократно предупреждала о приближении «постантибиотической» эры, когда супербактерии, известные как группа ESKAPE [1–3],

будут способны противостоять всем известным классам антибиотиков. Одним из действенных методов лечения локализованных микробных инфекций, вызванных антибиотикорезистентной патогенной микрофлорой, является аФДТ [3–6].

ФДТ представляет собой уникальную комбинацию трех нетоксичных компонентов: фотосенсибилизатора (ФС), молекулярного кислорода $^3\text{O}_2$ и видимого света с длиной волны 400–800 нм, объединение которых в рамках одной процедуры вызывает гибель как малигнизированных, так и микробных клеток [5, 6]. При проведении противоопухолевой ФДТ светоактивные агенты вводятся обычно внутривенно или интерстициально, через несколько часов большая часть ФС выводится из нормальных тканей, но избирательно удерживается в опухоли со средним индексом контрастности 2–4 [5, 7, 8]. При достижении оптимального лекарственно-светового интервала проводят локальное облучение опухоли светом с заданной длиной волны и мощности, что приводит к запуску каскада фотохимических реакций с образованием активных форм кислорода (АФК): короткоживущего синглетного кислорода $^1\text{O}_2$ (тип II фотохимических реакций) и/или различных радикальных форм $\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$ и далее – перекиси водорода (тип I фотохимических реакций) [5–9]. АФК вызывают окисление окружающих субстрат биомолекул, что приводит к гибели опухолевых клеток и патогенных микроорганизмов. Соотношение реализуемых при проведении ФДТ типов фотохимических реакций зависит от структуры используемого фотосенсибилизатора, а также от его ближайшего микроокружения, где ФС реализует свою фототоксичность [5, 10].

Важнейшее отличие аФДТ при лечении локализованных инфекций заключается в местном введении большинства фотосенсибилизирующих агентов и в очень коротком лекарственно-световом интервале, который обычно не превышает 15–20 минут [5, 6, 11–13]. Последнее связано с тем, что ФС достаточно быстро связывается с клеточной стенкой бактерий и проникает внутрь бактериальной клетки, в то время как транспорт через липидные мембраны клеток организма растянут во времени. Это позволяет свести к минимуму световую токсичность ФС в отношении здоровых тканей.

Для проведения аФДТ могут быть использованы ФС для противоопухолевой ФДТ [5, 6, 11, 14, 15]. Однако это нецелесообразно как по экономическим причинам, так и потому, что разрешенные к клиническому использованию фотосенсибилизаторы хорошо инактивируют грамотрицатель-

ные патогены, но без потенцирующих агентов малоэффективны в случае грамотрицательной микрофлоры [5, 6, 11].

Метиленовый синий (N,N,N',N'-тетраметилтионина хлорид, МС), структура которого приведена на *рисунке 1*, принадлежит к классу синтетических фенотиазиновых красителей и используется в медицинской практике уже более ста лет. В своем роде это уникальное малотоксичное соединение ($\text{LD}_{50} = 1250$ мг/кг [16]), которое имеет ощутимый потенциал для лечения целого спектра заболеваний. Будучи первоначально примененным для диагностики и лечения малярии, а также в качестве антидота при метгемоглобинемии [16, 17], МС обнаружил ощутимую антимикробную активность как в темноте, так и в качестве потенциального ФС [5, 11, 18, 19], а в последние годы стал применяться для ФДТ вирусных инфекций, прежде всего COVID-19 [20, 21]. Кроме того, была установлена способность МС ингибировать белок-белковое взаимодействие спайкового белка в вирусной «короне» SARS-CoV-2 и его рецептора АПФ 2, что является первым важным шагом, инициирующим прикрепление и проникновение вируса, и может быть использовано для подавления его активности [21].

Что касается использования МС в аФДТ, то исследования, проведенные за последние 20 лет, подтвердили высокую фототоксичность препарата [11, 17–21]. Для активации МС на длине волны ~660 нм (*см. рис. 1*) используются диодные лазеры, которые применяются в противоопухолевой ФДТ. Считается, что фотодинамическая активность МС в биосистемах обуславливается обоими типами фотохимических реакций [11, 18, 19, 22], при этом реализуемый механизм генерации синглетного кислорода, по-видимому, не является здесь основным. Представленные в литературе [22–24] величины квантовых выходов генерации синглетного кислорода МС в водной среде варьируются в широких пределах, указывая на то, что генерация синглетного кислорода очень чувствительна к окружению молекулы МС.

В серии элегантных опытов [3, 5, 12] было показано, что антимикробная активность различных ФС, в том числе МС, может быть усилена путем использования нетоксичных потенцирующих

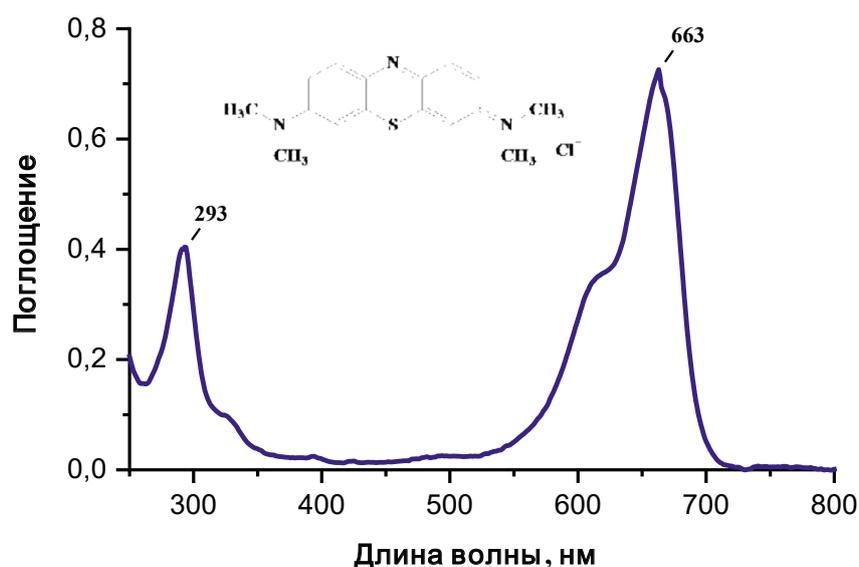


Рис. 1. Структура молекулы метиленового синего и спектр поглощения красителя в водном растворе с концентрацией 9- μ М

агентов – азидов, тиоцианатов или галогенидов щелочных металлов солей. Наибольший интерес представляет иодид калия, который одобрен для лечения множества заболеваний. Установлено [18, 19, 25, 26], что взаимодействие синглетного кислорода с иодид-ионом приводит к образованию молекулярного йода I_2 и/или I_3^- . В свою очередь гидроксил-радикалы, взаимодействуя с I^- , приводят к накоплению радикальных частиц $I_2\cdot$ или $I_2\cdot^-$. И те, и другие обладают значительно большим временем жизни, чем синглетный кислород, и дополнительно потенцируют антимикробное действие ФС.

Майклом Гамблином и др. было показано [19], что в водных растворах МС преимущественно генерируются радикальные формы O_2 , взаимодействие которых с I^- приводит к появлению радикалов $I\cdot$ и $I_2\cdot^-$. Генерация в процессе аФДТ с МС + KI этих частиц позволяет при фиксированной дозе красного света и концентрации ФС дополнительно снизить число колоний образующих единиц (КОЕ) на 4 и 2 порядка для грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов соответственно [19].

В сентябре 2024 года в урологическое отделение ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» обратилась пациентка С. 69 лет с жалобами на постоянно возникающие с 2019 года проблемы с учащенным мочеиспусканием, сопровождающимся болью, жжением и выражен-

ной лейкоцитурией. Множественные курсы антибиотикотерапии, назначаемые в Шуйской ЦРБ согласно проведенным бактериологическим анализам чувствительности выделенной из мочи микрофлоры, давали эффект на один-два месяца. В течение 2024 года зафиксированы несколько обострений хронического цистита. В посеве мочи на патогенную микрофлору от 11.09.2024 обнаружена *Escherichia coli* 10^7 КОЕ/мл, устойчивая к шести антибиотикам аминогликозидного, цефалоспоринового и фторхинолонового ряда, но чувствительная к «Амикацину», «Фосфомицину», «Фурагину». Ввиду неэффективности многокурсового амбулаторного лечения пациентка была госпитализирована 21.10.2024 в плановом порядке.

Перед проведением сеанса эндоскопической аФДТ мочевого пузыря (решение этического комитета ИвГМА от 6.10.2021, протокол № 8) в посеве мочи на патогенную микрофлору от 22.10.2024 идентифицирована *Escherichia coli* $5 \cdot 10^7$ КОЕ/мл и *Enterococcus faecalis* 10^7 КОЕ/мл. В анализе мочи по Нечипоренко – сплошь лейкоциты, эритроциты – 10^3 клеток/мл. Под местной анестезией препаратом «Катеджель» эндуретрально и «анальгоседацией» в пузырь был свободно введен цистоскоп фирмы Karl Storz, затем пузырь заполнен 150 мл физиологического раствора, осмотрен, опорожнен, цистоскоп удален. Далее через катетер Нелатона пузырь заполнен стерильным физиологическим раство-

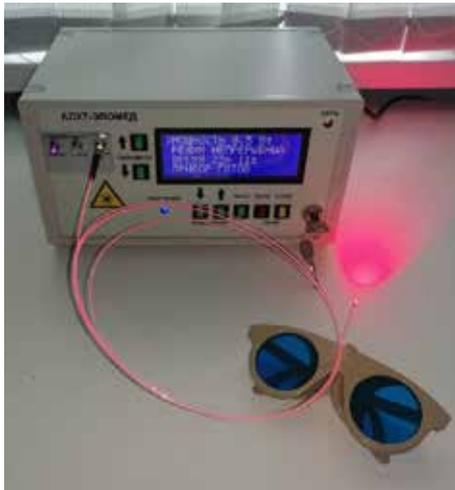
ром в объеме 100 мл с предварительно добавленными в него 5 мл 1 %-ного водного раствора МС (концентрация МС $\sim 0,05$ мас. %). Экспозиция составила 15 минут. Затем пузырь был опорожнен и заполнен заново 100 мл физиологического раствора, содержащего 1 г йодида калия (концентрация KI ~ 1 мас. %).

Сеанс аФДТ проводили с использованием комплекта оборудования, в целом аналогичного использованному ранее для ФДТ опухолей мочевого пузыря [27]. В цистоскоп введен световод с рассеивающим цилиндрическим диффузором длиной 0,5 см для равномерного засвечивания всей внутренней поверхности пузыря (рис. 2).

Выходная мощность лазера была выбрана равной 2 Вт, время проведения сеанса ~ 1900 с, что с учетом 20 %-ных потерь на световоде дает величину энергетической мощности (дозы излучения) ~ 28 Дж/см².

Сеанс аФДТ был перенесен пациенткой без каких-либо осложнений. На следующий день после процедуры были проведены анализы мочи по Нечипоренко и на состояние микрофлоры. В анализе по Нечипоренко отмечено уменьшение числа лейкоцитов до 32 500 клеток/мл и рост числа эритроцитов до 2000 клеток/мл. Бактериологический анализ мочи показал полную элиминацию грамположительного патогена

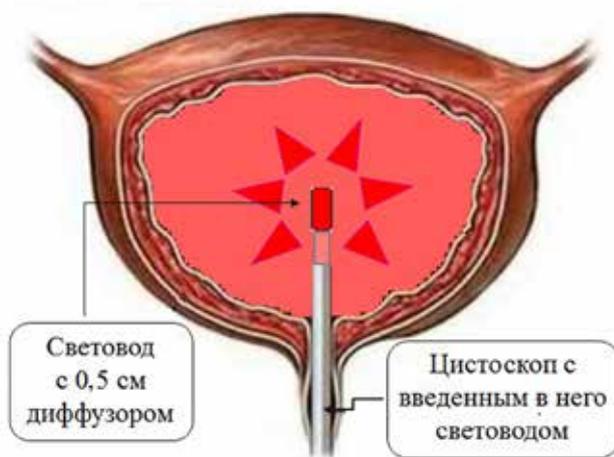
а



б



в



г



Рис. 2. Эндоскопическая антимикробная фотодинамическая терапия при лечении хронического бактериального цистита: (а) лазер «АЛХТ-ЭЛОМЕД» мощностью до 2 Вт со световолоконной оптикой; (б) эндоскопические инструменты; (в) схема расположения световода с цилиндрическим рассеивающим диффузором в мочевом пузыре для равномерного засвечивания слизистой; (г) сеанс фотодинамической терапии

Enterococcus faecalis (7 log КОЕ), снижение уровня грамотрицательного патогена *Escherichia coli* на полтора порядка – до 10^6 КОЕ/мл. Полученный результат согласуется с имеющимися в литературе данными о более высокой устойчивости грамотрицательной микрофлоры, и особенно кишечной палочки к аФДТ [11–13, 28]. В частности, в проведенных нами исследованиях с хлориновыми ФС было обнаружено, что при инокуляции *Escherichia coli* на кожу лабораторных животных один сеанс аФДТ даже при дозе облучения 80 Дж/см^2 вызывает уменьшение числа КОЕ на два-три порядка, в то время как в аналогичных условиях синегнойная палочка погибает полностью [29]. Очевидно, что увеличение энергетической освещенности (дозы красного света) до $35\text{--}45 \text{ Дж/см}^2$, а также концентрации ФС должны повысить эффективность фотоинактивации данного патогена. Интересно отметить, что уже на следующий день после аФДТ с МС, несмотря на неполную элиминацию *Escherichia coli*, пациентка отметила почти полное исчезновение симптомов заболевания, что указывает на снятие воспалительного и болевого синдромов. Ранее этот эффект отмечен при проведении ФДТ воспалительных заболеваний с препаратами хлоринового ряда [30].

Согласно полученным при госпитализации результатам бактериологического анализа мочи, пациентке 21.10.2024 был назначен «Амикацин» (500 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 10 дней), а после сеанса ФДТ по результатам посева мочи – «Ципрофлоксацин» (2 мг/мл внутривенно капельно 100 мл 2 раза в день в течение 7 дней). После проведенного лечения пациентка была выписана из стационара без симптомов заболевания. Проведенный по месту жительства через три недели после выписки анализ мочи по Нечипоренко показал наличие лейкоцитов

в количестве 2500 клеток/мл и эритроцитов 1750 клеток /мл. Бактериологический анализ продемонстрировал полную элиминацию *Escherichia coli*, при этом в посевах идентифицирована бессимптомная микрофлора *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermis* в общем количестве $5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл.

Спустя полтора месяца для профилактики рецидива пациентке был амбулаторно проведен повторный сеанс аФДТ с аналогичными параметрами, который был перенесен также без осложнений. Проведенное в середине апреля 2025 бактериологическое исследование мочи показало наличие бессимптомной микрофлоры *Enterococcus faecalis* в количестве 10^4 КОЕ/мл, а анализ мочи по Нечипоренко выявил наличие лейкоцитов в концентрации 1000 клеток/мл и отсутствие эритроцитов.

Таким образом, основываясь на результатах настоящего и проведенных ранее исследований [31], можно заключить, что комбинированное лечение хронического бактериального цистита, сочетающее аФДТ и антибиотикотерапию, является перспективным методом элиминации патогенной микрофлоры, а также снятия воспалительного и болевого синдромов. Кроме этого, имеющиеся в литературе результаты аФДТ с МС показывают, что данный ФС может быть с успехом использован для повышения эффективности лечения микробных и грибковых инфекций кожи и ногтевых пластин [32], а также ряда заболеваний лор-органов, включающего хронические бактериальные гаймориты и тонзиллиты [32, 33].

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 25-23-00037; <https://rscf.ru/project/25-23-00037>).

ЛИТЕРАТУРА

1. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Bürgmann H, Sørum H, Norström M, Pons MN, Kreuzinger N, Huovinen P, Stefani S, Schwartz T, Veljo Kisand V, Baquero F, Martinez JL. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:310-317.
2. Banin E, Hughes D, Kuipers OP. Editorial: Bacterial pathogens, antibiotics and antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:450-452.
3. Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. *Curr Opin in Microbiol.* 2016;33:67-73.
4. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP, Hamblin MR. Photoantimicrobials – are we afraid of the light? *Lancet Infect. Dis.* 2017;17:e49-e55.
5. Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П. Противоопухолевая и антимикробная

- фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования: руководство; под ред. А.К. Гагя. Москва: Ларго; 2020:108.
- Kustov AV. Natural chlorin photosensitizers and potentiating agents for antimicrobial photodynamic therapy. *Chem. Chem. Tech.* 2023;66:32-40.
 - Chin W. Photosensitizing effects chlorin e_6 – polyvinylpyrrolidone for fluorescence guided photodynamic therapy of cancer. PhD Thesis. Singapore Nat. University. Singapore. 2009.
 - Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Koberlik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson B, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:250-281.
 - Krylova LV, Otvagin VF, Gribova GP, Kuzmina NS, Fedotova EA, Zelepykin IV, Nuchev AV, Kustov AV, Morshnev PhK, Berezin DB, Koifman MO, Vatsadze SR, Balalaeva IV, Fedorov AY. Developing chlorin / arylaminoquinazoline conjugates with nanomolar activity for targeted photodynamic therapy: design, synthesis, SAR and biological evaluation. *J Med Chem.* 2025;68:1901-1923.
 - Vakrat-Haglili Y, Weiner L, Brumfeld V, Brandis AS, Salomon Y, McIlroy B, Wilson BC, Pawlak A, Rozanowska M, Sarna T, Scherz A. The microenvironment effect on the generation of reactive oxygen species by Pd-bacteriopheophorbide. *J Amer Chem Soc.* 2005;127:6487-6497.
 - Huang L, Dai T, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic inactivation and photodynamic therapy for infections. In: Gomer CJ, Ed. *Photodynamic Therapy. Methods and Protocols*, New York: Springer Dordrecht Heidelberg London. 2010:155-173.
 - Hamblin MR. Potentiation of antimicrobial photodynamic inactivation by inorganic salts. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2017;15:1059-1069.
 - Biel MA. Photodynamic therapy of bacterial and fungal biofilm infections. In: Gomer CJ, Ed. *Photodynamic Therapy. Methods and Protocols*, New York: Springer Dordrecht Heidelberg London. 2010:175-194.
 - Kustov AV, Berezin DB, Zorin VP, Morshnev PhK, Kukushkina NV, Krestyaninov MA, Kustova TV, Strelnikov AI, Lyalyakina EV, Zorina TE, Abramova OB, Kozlovteva EA. Monocationic chlorin – new promising photosensitizer for antitumor and antimicrobial photodynamic therapy. *Pharmaceutics.* 2023;15:61.
 - Кустов А.В., Кукушкина Н.В., Лялякина Е.В., Соломонова Н.Н., Гагя А.К., Коифман О.И., Березин Д.Б. Монокатионный хлориновый фотосенсибилизатор для эффективной фотоинактивации грамотрицательных антибиотикорезистентных микроорганизмов. Доклады АН. 2023;508:59.
 - Miclescu A, Wiklund L. Methylene blue, an old drug with new indications. *J Rom Anest Terap Int.* 2010;17:35-41.
 - Khan I, Saeed K, Zekker I, Zhang B, Hendi AH. Review on methylene blue: Its properties, uses, toxicity and photodegradation. *Water* 2022; 14:242.
 - Huang Y-Y, Wintner A, Seed PS, Brauns T, Gelfand JA, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model. *Scientific Reports.* 2018;8:7257.
 - Vecchio D, Gupta A, Huang L, Landi C, Avci P, Rodas A, Hamblin MR. Bacterial photodynamic inactivation mediated by methylene blue and red light is enhanced by synergistic effect of potassium iodide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5203-5212.
 - Vos KA, Gordon PMK, Heyne B. Methylene blue in combination with sunlight as a low cost and effective disinfection method for coronavirus-contaminated PPE Amer. *J Infect Control* 2022;50:906-908.
 - Никонов С.Д., Гельфонд М.Л., Соколович Е.Г., Рогачев М.В. Фотодинамическая терапия в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2023:112.
 - Zenkevich EI, Petrov PT, Parkhartz MV, Gin`ko EN, Stashevskii AS, Galievskii VA. Comparative study of "Photolon" and methylene blue in endoscopy and photodynamic therapy of precancerous lesions. Материалы 10-й международной конференции по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (ICPC-10), Иваново; 2009:118-119.
 - Jarvi MT, Niedre MJ, Patterson MS, Wilson BC. Singlet oxygen luminescence dosimetry (sold) for photodynamic therapy: current status, challenges and future prospects. *Photochem. Photobiol.* 2006; 82:1198-1210.
 - Поминова Д.В., Рябова А.В., Романишкин И.Д., Маркова И.В., Ахлюстина Е.В., Скобельцин А.С. Спектроскопическое исследование фотофизических свойств метиленового синего в биологических средах. *Biomedical Photonics.* 2023;12:34-47.
 - Vieira C, Gomes ATPC, Mesquita MQ, Moura NMM, Neves MGPMS, Faustino MAF, Almeida A. An insight into the potentiation effect of potassium iodide on aPDT efficacy. *Front Microbiol.* 2018;9:2665.
 - Kustov AV, Morshnev PhK, Kukushkina NV, Krestyaninov MA, Smirnova NL, Berezin DB, Kokurina GN, Belykh DV. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofurane – the possible evidence of iodine reactive species formation. *Comp Rend Chim.* 2022;25: 97-102.
 - Kustov AV, Privalov OA, Strelnikov AI, Koifman OI, Lubimtsev AV, Morshnev PhK, Moryganova TM, Kustova TV, Berezin DB. Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with

- fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e_6 -type photosensitizers, *J Clin Med*. 2022;11:233.
28. Berezin DB, Kruchin SO, Kukushkina NV, Venediktov EA, Koifman MO, Kustov AV. Water-soluble dicationic deuteroporphyrin derivative for antimicrobial PDT: singlet oxygen generation, passive carrier interaction and nosocomial bacterial strains photoactivation. *Photochem* 2023;3:171-186.
29. Kustov AV, Kustova TV, Belykh DV, Khudyaeva IS, Berezin DB. Synthesis and investigation of novel chlorin sensitizers containing the myristic acid residue for antimicrobial photodynamic therapy. *Dye. Pigments* 2020; 173:107948.
30. Филоненко ЕВ, Серова ЛГ. Фотодинамическая терапия в клинической практике. *Biomedical Photonics* 2016;5:26-37.
31. Баранов А.В., Борискин А.А., Корнев А.И., Ачилов А.А., Кожухов Д.А., Горин Д.С. Применение лазерной фотодинамической терапии в лечении хронического цистита. *Лечение и профилактика*. 2020;10:70-73.
32. Tardivo JP, Giglio AD, de Oliveira CS, Gabrielli DS, Junqueira HS, Tada DB, Severino D, de Fatima Turchiello R, Baptista MS. Methylene blue in photodynamic therapy: from basic mechanisms to clinical applications *Photodiagnosis & Photodynamic Therapy* 2005;2:175-191.
33. Наседкин А.Н., Зенгер В.Г., Грачев С.В., Исаев В.М., Прокофьева Е.И., Селин В.Н., Лесков И.В., Решетников А.В., Залевский И.Д., Гончаров С.Е., Кемов Ю.В. Опыт применения фотодинамической терапии для лечения острых и хронических гнойных гайморитов. *Российская ринология*. 2002;2:116.