

STIMULAREA ARTIFICIALĂ A MOTILITĂȚII TRACTULUI GASTROINTESTINAL CU NANOPARTICULE SEMICONDUCTOARE

Vladimir Hotineanu¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM,

Ion Tighineanu² – dr. hab. în șt. fizico-matematice, Academician al AȘM,

Anatol Cazac¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Anatolie Scorpan¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,

Veaceslav Popa² – dr. în șt. tehnice, Fiodor Braniște² – doctorand,

Eduard Bortă¹ – dr. în șt. med., Vadim Țurcan¹ – cercet. șt., Dumitru Talpă³ – anesteziolog,

Feodor Botnarenco¹ – rezident, chirurg,

¹Catedra 2 Chirurgie, LCS „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național de Testare a Materialelor, Universitatea Tehnică a Moldovei,

³Spitalul Clinic Republican

e-mail: cazacanatol@mail.ru, tel. 079620811

Rezumat

Articolul se referă la nanomedicină, în special, la tractul gastrointestinal (TGI), în cazurile când motilitatea normală este perturbată din diverse motive. Metoda nouă permite stimularea la distanță a motilității gastrice, duodenale, intestinale prin implantarea nanoparticulelor semiconductoare în peretele tractului digestiv și excitate cu câmp ultrasonor din exterior. Nanoparticulele semiconductoare permit extinderea gamei de metode miniinvazive destinate stimulării artificiale a motilității TGI și nu provoacă necroză în locul de aplicare. Nanostructurile în baza GaN au un rol important în procesul de stimulare a motilității TGI acționând în calitate de microbaterii ce adaugă potențialul electric necesar pentru a genera contracția tactului gastrointestinal.

Cuvinte-cheie: nanoparticulele semiconductoare, stimularea motilității tractului digestiv

Summary. Artificial gastrointestinal tract motility stimulation with semiconductor nanoparticles

The present article is about nanomedicine, in particular is referred to gastrointestinal tract, in cases when normal motility is affected by different causes. New method permits the distant stimulation of gastric, duodenal and intestinal motility by implanted semiconducting nanoparticles permit wide use the method in artificial stimulation of digestive tract motility and doesn't provoke the necrosis in places of application. Nanostructures based on GaN have an important role in the process of stimulation of digestive tract motility, acting in the quality of microbacterias which adds the electric potential necessary for gastrointestinal tract contraction.

Key words: semiconductive nanoparticles, gastrointestinal tract motility stimulation

Резюме. Искусственная стимуляция перистальтики желудочно-кишечного тракта с помощью полупроводниковых наночастиц

Статья относится к наномедицине, в частности к лечению болезней, связанных с нарушением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Новый метод позволяет стимулировать на расстоянии перистальтику ЖКТ через имплантированные наночастицы в стенку ЖКТ и ее внешним возбуждением ультразвуковым полем. Полупроводниковые наночастицы позволяют расширить гамму миниинвазивных методов, предназначенных для искусственной стимуляции перистальтики ЖКТ и не провоцируют некроз в месте инокуляции. Наночастицы на базе GaN играют важную роль в процессе стимуляции перистальтики ЖКТ, действуя в качестве микроаккумуляторов, которые увеличивают электролический потенциал, необходимый для генерации перистальтики ЖКТ.

Ключевые слова: полупроводниковые наночастицы, искусственная стимуляция перистальтики ЖКТ

Introducere. Problema diagnosticului maladii ulcerose gastroduodenale rămâne actuală, având în țările dezvoltate o incidență de 2 - 10% din populație. Farmacoterapia contemporană a remarcat succese impresionante în tratamentul acestei maladii, dar în 3% dintre cazuri s-a dovedit a fi inefficient. Acești pacienți, formează lotul de bolnavi cu ulcere gastroduodenale simptomatice. O parte din ei prezintă duoden cu diametru mărit, formă și sediu atipic, modificări considerate atât imagistic, cât și intraoperator

ca malrotație duodenală, care se manifestă clinic prin prezența refluxului duodenogastral, ulcere simptomatice [1-3,7,8,10].

Este cunoscut faptul că materialele piezoelectrice permit generarea electricității la aplicarea forțelor mecanice. Amplitudinea potențialelor generate depinde de mai mulți factori ca proprietățile materialului, orientarea cristalografică și forțele mecanice aplicate etc. Acest efect de generare a electricității se amplifică la utilizarea cristalelor piezoelectrice nano-

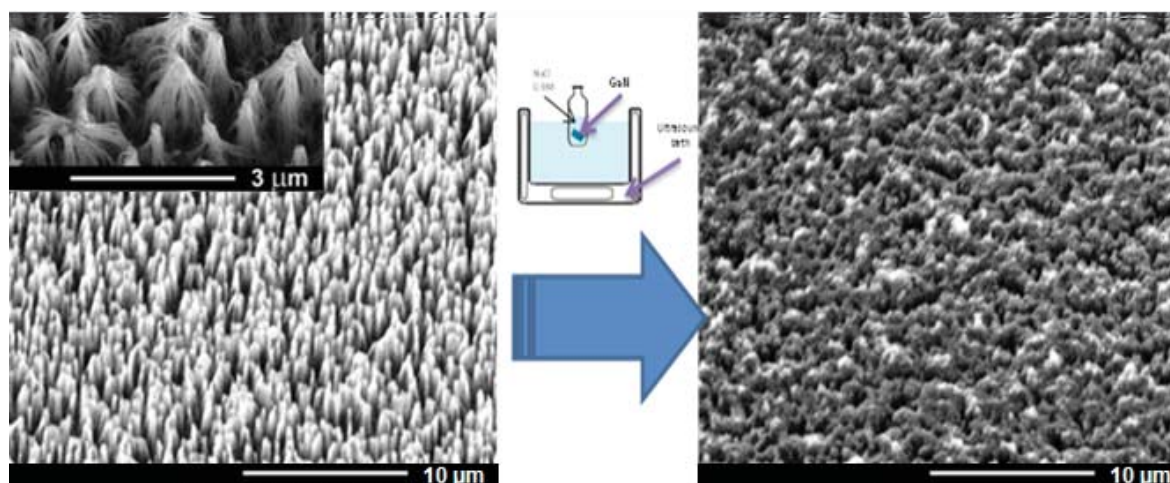


Figura 1. Schematica procesului de colectare a nanofirelor de GaN de pe plachetele de GaN în urma procesului de decapare fotoelectrochimică

dimensionale [5]. Datorită formei de fire, nanocristalele utilizate posedă elasticitate înaltă pe de o parte și posibilitatea de amplificare a efectului electric pe de altă parte. În cazul dat nanocristalele vor juca rolul microbateriilor care adaugă un potențial electric necesar pentru producerea contracțiilor intestinale.

GaN este cunoscut ca un material biocompatibil [4] cu proprietățile piezoelectrice pronunțate [5]. Recent cu ajutorul AFM a fost demonstrată posibilitatea obținerii potențialului până la 400 mV la supunerea stresului mecanic a nanofirelor de GaN cu lungimea de 2 mm [5]. Luând în considerație proximitatea imediată nanofirelor la membrana celulei efectul piezoelectric este semnificativ.

Deoarece în majoritatea situațiilor stimularea electrică directă a tractului gastrointestinal nu este acceptabilă, a fost elaborată o metodă alternativă de stimulare de la distanță prin intermediul nanoparticulelor ce posedă proprietăți piezoelectrice. Rezultatele obținute au demonstrat, că este posibil de mărit amplituda și frecvența undelor electrice native generate de către celulele Cajal [6] prin implantarea concentrațiilor mari de nanostructuri, ce posedă proprietăți piezoelectrice pronunțate, care vor avea rol de microbaterii activate din exterior prin intermediul undelor mecanice.

Reieșind din datele expuse mai sus noi am încercat experimental să stimulăm motilitatea duodenală cu ajutorul introducerii nanoparticulelor în peretele duodenal.

Scopul studiului: Stimularea artificială a motilității tractului digestiv cu nanoparticule semiconductoare.

Material și metode: Cercetările au fost realizate pe 5 iepuri de casă de ambele sexe, din specia *Oryctolagus cuniculus*, cu masa corporală 2,5 kg +/- 0,5 kg, încadrate în clasele de risc ASA1 și ASA2, în condiții

de laborator. Au fost folosite în premieră suspensie de nanoparticule (nanofire și nanomembrane) de nitruură de galiu, pregătite în condiții de laborator (Fig. 1), activate ulterior cu transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice cu amplitudinea și frecvența variabile (în limitele 50 V – 200 V și 20 kHz – 2 MHz).

Soluția implantată a fost pregătită din structuri fireforme de GaN dispersate în baie cu ultrasunet în soluție fiziologică (0.9% NaCl). Structurile de GaN au fost obținute la decaparea fotoelectrochimică [9] a plachetelor de 2 μm de GaN crescut pe substrat de safir utilizând creșterea epitaxială din faza de vapori metal organică. Nitruura de galiu este un material biocompatibil și chimic inert cu proprietăți piezoelectrice pronunțate.

Descrierea experimentului. Experimentele au fost efectuate pe iepuri vii operați în sala de operații, în condiții sterile sub anestezie generală. Inițial la orice iepure se nota masa corporală.

Animalele de laborator au fost supuse intervenției chirurgicale (laparotomie mediană, injectarea nanoparticulelor în peretele duodenal) și achiziționarea directă a semnalelor electrice din diverse zone a duodenului.

Metoda de anestezie. Anestezia a fost asigurată cu substanțe anestezice de ultimă generație. Premedicația efectuată cu Fentanil 0,0125 mg/kg, Atropin 0,08 mg/kg, sol. Ketamină 20 mg/kg intramuscular în zona lombară. Cateter venos pe vena auriculară laterală. Menținerea anesteziei a fost realizată prin administrarea intravenoasă de Propofol 5-7 mg/kg, sol. Fentanyl 0,03 mg/kg. Echilibrul hidrosalin s-a asigurat prin perfuzii intravenoase sol. Ringer 20 ml/kg, glucoză și soluție coloidală. Pe parcursul anesteziei s-au monitorizat parametrii clinici (reflexe-ciupirea urechilor, extremităților membrelor; semnelor ocula-

re - nistagmus, exoftalmie, pierderea reflexelor palpebral și cornean; frecvența respiratorie și bătăilor cardiace, puls-oximetria, termometria). Frecvența respiratorie medie a fost de 39 respirații/minut (16-65). Saturația în oxigen a hemoglobinei a avut o valoare medie înregistrată de 91% (42-100). Valoarea medie a EtCO₂ a fost de 24,8 mmHg (13-37). Frecvența cardiacă medie a fost de 198 bătăi/minut.

Câmpul operator epilat prin bărbierire, prelucrat cu Betadină și alcool etilic de 70% (Fig. 2).

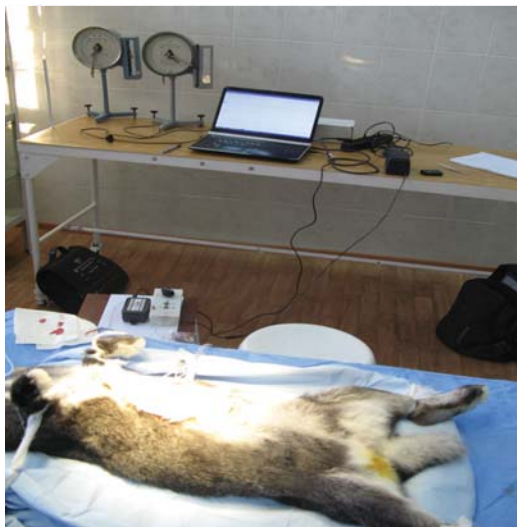


Figura 2. Sala de operații. Poziția pe masa de operație

Înregistrarea potențialelor electrice a activității intestinale până la laparotomie se realiza prin intermediul electrozilor plasați pe piele în regiunea epi-mezogastrică abdominală, electrodul neutru fiind plasat în regiunea hipogastrică a abdomenului.

Izolarea câmpului operator.

Abord chirurgical: Laparotomie mediană superioară (xifoombilicală).

Vizualizarea, mobilizarea și scoaterea duodenului în plagă. Pentru înregistrarea potențialelor electrice montăm 3 electrozi din aur cu suprafața de 20 mm² în diferite regiuni ale tractului digestiv (Fig. 3, 4): Electrocul proximal - în regiunea bulbului duodenal (1), cel distal (2) la 4 – 5 cm distanță aproximativ la D3, cel neutru (3)- interintestinal în bazinul mic.

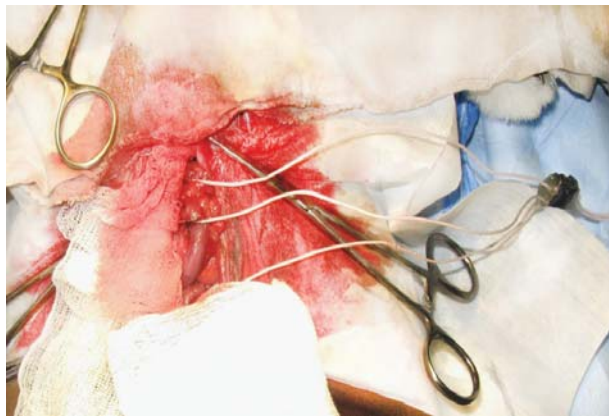


Fig. 3. Plasarea electrozilor pentru înregistrare -(1,2,3), zona inoculării nanoparticulelor în peretele duodenal (4)

După fixarea electrozilor înregistrăm potențialele electrice duodenale fără stimularea tractului digestiv. Cu siringa pentru insulinoterapie se inoculează nanoparticulele semiconductoare în tunica submucoasă și musculară a duodenului (Fig. 5,6,7).

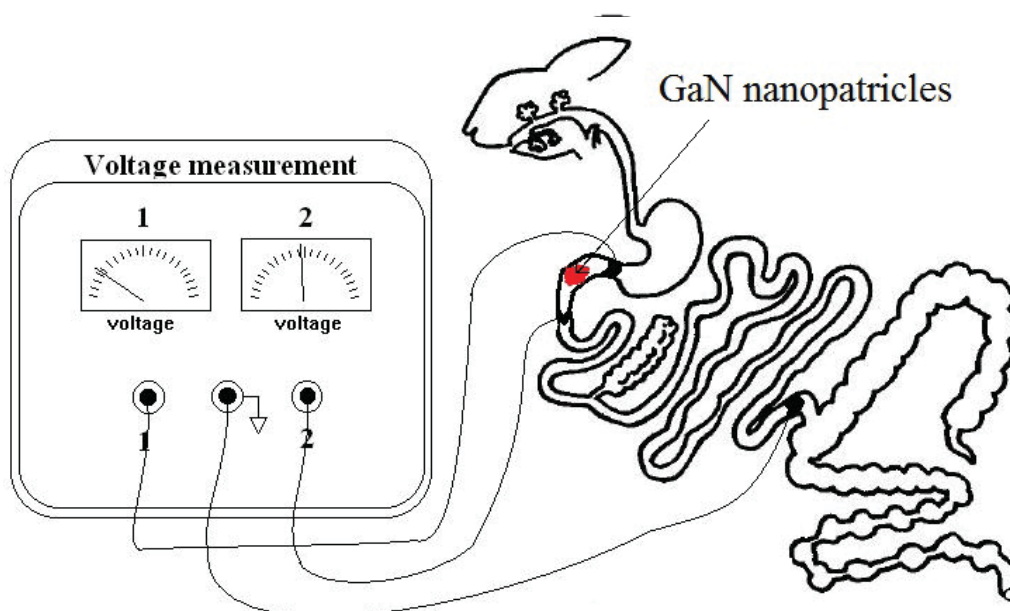


Fig. 4. Reprezentarea grafică a experimentului



Fig. 5. Foto intraoperator. Inocularea nanoparticulelor semiconductoare în peretele duodenal

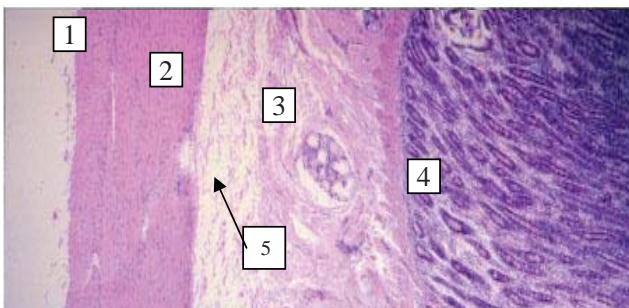
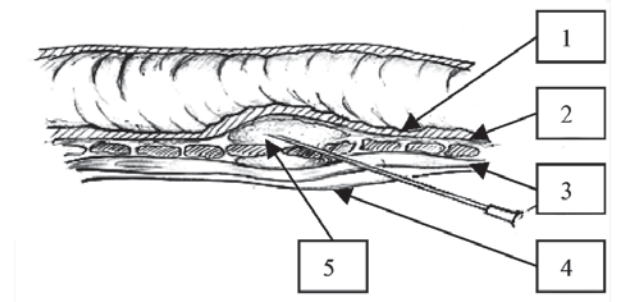


Fig. 6,7. Schema inoculării nanoparticulelor în peretele duodenal; 1-tunica mucoasă; 2-tunica submucoasă; 3-tunica musculară; 4-tunica seroasă, 5-zona inoculării nanoparticulelor semiconductoare

Stimularea motilității duodenului prin intermediul activării nanoparticulelor semiconductoare (Nitrură de Galiu) cu câmp ultrasonor transmis de la suprafața corpului, prin utilizarea unui transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice

cu amplitudinea și frecvența variabile (50 V – 200 V și 20 kHz–2MHz).

Rezultate. Datorită proprietăților piezoelectrice pronunțate ale nitrurii de galiu, nanoparticulele se polarizează sub influența câmpului ultrasonor, ceea ce conduce la stimularea electrică a regiunii musculare adiacente nanoparticulelor injectate. În rezultat, survine contracția musculară care deplasează bolul alimentar pe traiectul tractului digestiv. Durata necesară de acțiune a ultrasunetului este mai mică de 1 s. Au fost înregistrate potențialele electrice duodenale apărute în urma stimulării nanoparticulelor, unde s-a constatat creșterea frecvenței potențialelor electrice a duodenului (Fig. 8).

Laparorafie. Aplicarea pansamentului aseptice. Farmacoterapia postoperatorie a inclus preparate opioide, antibiotice. Pansamente zilnice cu Betadin.

Avantajele metodei revendicate:

- Excluderea plasării electrozilor externi necesari stimulării electrice;
- localizarea mai eficientă a zonei supuse stimulării electrice având ca rezultat riscul minim de necrotizare a țesuturilor;
- plasarea nanoparticulelor în peretele TGI mini-invaziv prin intermediul gastroscopului, dispozitivelor de imagistică medicală;
- metoda propusă nu necesită intervenție chirurgicală și este miniinvazivă pentru pacient;
- posibilitatea stimulării artificiale a motilității TGI la distanță prin aplicarea unui câmp ultrasonor extern obținut de la transductor piezoelectric.
- produsul dat este unic și în premieră pentru RM.

Concluzii:

1. Nanoparticulele semiconductoare permit extinderea gamei de metode mini invazive destinate stimulării artificiale a motilității TGI și nu provoacă necroză în locul de aplicare a stimulării motilității. Nanostructurile în baza GaN au un rol important în procesul de stimulare a motilității TGI acționând în calitate de microbaterii ce adaugă potențialul electric necesar pentru a genera contracția tractului gastrointestinal.

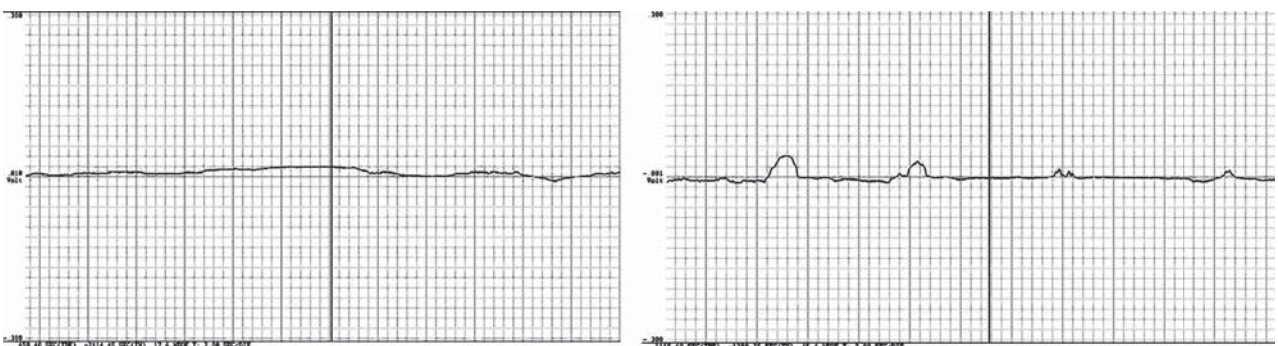


Figura 8. Potențialele electrice a duodenului până la inocularea nanoparticulelor semiconductoare

2. Distanța optimă între electrozii de înregistrare a potențialelor electrice duodenale este de 5 cm.

3. Activarea nanoparticulelor semiconductoare (Nitrură de Galiu) cu câmp ultrasonor transmis de la suprafața corpului, prin utilizarea unui transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice cu amplitudinea și frecvența variabile (în limitele 50 V – 200 V și 20 kHz – 2 MHz duce la creșterea frecvenței potențialelor electrice și, respectiv, a motilității duodenului.

Bibliografie

1. Hanani M. *Introduction to interstitial cells of Cajal*. Microscopy Research and Technique, Volume 47, Issue 4, 15 November 1999, Pages: 221–222, Article first published online: 3 DEC. 1999, DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991115)47:4<221::AID-JEMT1>3.0.CO; 2-H.
2. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A., Ferdohleb A., Hurmuzache, A., Bujor S. *Modification of Gastric Ph in the malrotation of the duodenum with the duodenostazis*. revista „Chirurgia”, număr special –rezumate, Editura CELSIUS, Sinaia, România, vol.108, supliment 1, 2013, p.S256. ISSN1221-9118, ISSN (online):1842-368x.
3. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A.. *Starea morfofuncțională a duodenului și impactul ei în patologia gastroduodenobiliopancreatică*. Arta Medica. Chișinău, 2010, nr.3 (42).
4. Jewett S.A., Makowski M.S., Andrews B., Manfra M.J., Ivanisevic A. *Gallium nitride is biocompatible and non-toxic before and after functionalization with peptides*. Acta Biomaterialia 2012;8(2):728–733.
5. Majid Minary-Jolandan, Rodrigo A. Bernal, Irma Kuljanishvili, Victor Parpoil, Horacio D. Espinosa. *Individual GaN Nanowires Exhibit Strong Piezoelectricity in 3D*. Nano Letters 2012 12 (2), 970-976.
6. Ördög T., Ward S.M., Sanders K.M. *Interstitial cells of Cajal generate electrical slow waves in the murine stomach*. The Journal of Physiology. 1999; 518 (Pt 1):257-269. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0257r.x.
7. Vannucchi Maria-Giuliana. *Receptors in interstitial cells of Cajal: Identification and possible physiological roles*. Microscopy Research and Technique, 1999, Volume 47, Issue 5, Pages: 325–335, Article first published online:3 DEC 1999, DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991201)47:5<325:AID-JEMT4>3.0.CO; 2-C
8. Ward S. M., Ordog T., Koh S. D., Baker S. A., Jun J. Y., Amberg G., Monaghan K., Sanders K. M. (2000). *Pacemaking in interstitial cells of Cajal depends upon calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria*. J Physiol 525 Pt 2, 355-361.
9. Youtsey, C. Romano, L. T. Adesida I.. *Gallium nitride whiskers formed by selective photoenhanced wet etching of dislocations*. Appl. Phys. Lett., Vol. 73, No. 6, 10 August 1998.
10. <http://www.medicalstudent.ro/medicina-interna/celulele-interstitiale-cajal-qgeneratorul-electricq-al-tubului-digestiv.html> 6.