

Dispozitiv pentru terapia fotodinamică anti – microbială

Iurie Nica^a, Leonid Pogoreliski^a, Evgheny Maximov^a, Valeriu Cebotari^a, Constantin Iavorschi^b

^a Institutul de Inginerie Electronică și Tehnologii Industriale al AȘM, Chișinău, MD 2028

^b Institutul de Ftiziopulmonologie, Chisinau, MD 2025, Republica Moldova

Abstract: One of the most difficult issues of the modern medicine is the combat against the infectious diseases. At the same time the problem of the increasing resistance of the infected microorganisms against the most up-to-date antibacterial preparations (the chemotherapy problem), is becoming more urgent. Because of this we propose to develop a device for photosanitation with ultraviolet C radiation of the human cavities populated with colonies of unspecific or/and tuberculosis microflora. A tube of mercury at high pressure serves as radiation source. The ultraviolet radiation is guided into the cavity through the optic fiber, being inserted into the cavity through a microsonde.

Keywords: ultraviolet C radiation, photosanitation

I. INTRODUCERE

Una din cele mai dificile probleme cu care se confruntă medicina contemporană este combaterea bolilor de origine infecțioasă. Concomitent, devine tot mai actuală problema depășirii rezistenței microorganismelor patogene față de cele mai moderne preparate antibacteriene (problema chimiorezistenței).

Tehnologiile utilizării laserului ultraviolet în tratamentul formelor distructive ale tuberculozei își încep istoria cu elaborarea și utilizarea laserului ultraviolet cu azot ca substanță de lucru (instalația medicală „Almișin” cu lungimea de undă $\lambda=337 \text{ nm}$ elaborată în 1995 sub conducerea laureatului Premiului Nobel academicianul Prohorov A.M.). Această instalație s-a fabricat în serii mici în Rusia (Samara) și a fost utilizată cu succes în Institutul Central de Tuberculoză (Moscova), clinica Chytram (Indor, India) și spitalul universitar Blumfonten (Republica Sud Africană) în tratamentul a peste 1500 de pacienți. Actualmente acest dispozitiv nu se mai produce.

În procesul investigațiilor suplimentare s-a constatat că eficacitatea maximală de fotosanare a cavernei tuberculoase are loc la utilizarea ultravioletului din regiunea C ($240 - 280 \text{ nm}$), cu maximumul absolut de eficiență pentru $\lambda=254,6 \text{ nm}$.

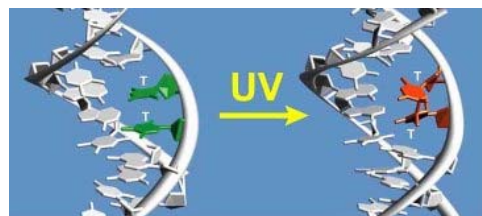
Din aceste considerente s-a elaborat dispozitivul „Amulet” cu lungimea de undă $\lambda=266 \text{ nm}$. Această lungime de undă se obține prin multiplicarea frecvenței radiației laserului cu neodim $\lambda=1054 \text{ nm}$. Fabricarea în serie instalațiilor cu lungimea de undă 266 nm nu s-a efectuat din cauza costurilor foarte mari și a puterii mici obținută în fluxul de iradiere.

Componenta principală a instalației „Maria” este laserul cu excimeri KrF, care generează radiație laser în impulsuri cu lungimea de undă 248 nm și frecvența 100 Hz . Prin intermediul unei sisteme optice radiația este admisă către vârful unei fibre optice sterile de unică utilizare introdusă printr-un microdrenaj în cavitatea pulmonară.

Anume această instalație se utilizează actualmente la Institutul Central de Tuberculoză al AȘM FR, unde a fost elaborată metoda de fotosanare a cavităților pulmonare în cazurile tuberculozei fibrocavernoase [1,2], care este cea mai periculoasă formă clinică a acestei maladii din punct de vedere epidemiologic. După cum se menționează în

multidrogrezistente, contribuind la ameliorarea situației privind evoluția tuberculozei în general.

Mecanismul modificării moleculelor ADN constă în formarea în ele sub acțiunea fotonilor a dimerilor de timină prin saturarea legăturilor covalente între două baze vecine [3].

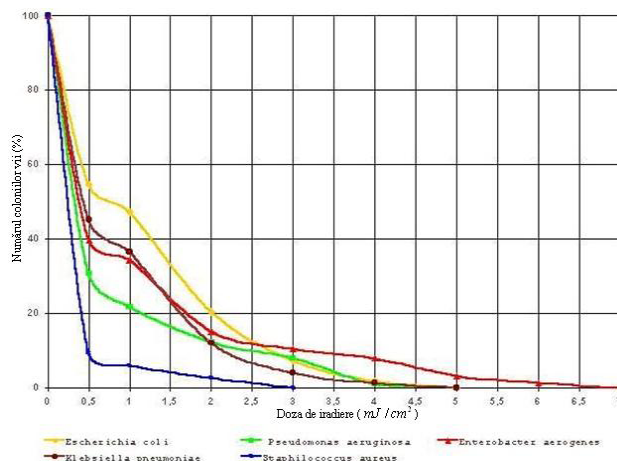


Des.1 Modelul modificării ADN – ui sub influența radiației ultraviolete

De menționat, că viteza de distrugere a ADN-ului este foarte mare. Recent [4], s-a demonstrat că reacția de dimerizare a timinei (pirimidina $C_5 H_6 N_2 O_2$) sub acțiunea radiației ultraviolete durează circa 1 pcs (10^{-12} sec).

Acumularea acestor modificări de structură în ADN microorganismelor cauzează micșorarea vitezei de reproducere a microorganismelor și, deci, anihilarea lor.

Cercetările efectuate demonstrează că pentru diferiți reprezentanți ai microflorei nespecifice, dozele letale sunt diferite. Vivacitatea și dozele letale la lungimea de undă 248 nm pentru 5 tulpini inițiale: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* sunt prezentate în Des.2.



Des.2 Dependența doză – vivacitate la acțiunea bacteriostatică a radiației laser cu lungimea de undă 248 nm asupra microflorei nespecifice.

Menționăm sensibilitatea variată a diferitor tulpini la energia emisiei laserului ultraviolet. Cea mai sensibilă este tulpina *Staphylococcus aureus* cu doza letală 3 mJ/cm^2 , iar cea mai rezistentă *Enterobacter aerogenes* – 7 mJ/cm^2 . Cum vedem din dependența numărului coloniilor care supraviețuiesc radiației de doza de iradiere, pentru lungimea de undă 248 nm , doza letală sigură este de $8 - 10 \text{ mJ/cm}^2$.

În mod deosebit, menționăm faptul absenței în literatura de specialitate a dovezilor modificărilor genetice a celulelor care aparțin organismului uman sub acțiunea radiației ultraviolete C [5,6].

Obiectivul propus este efectuarea investigațiilor necesare și elaborarea unui dispozitiv de fotosanare cu radiație ultravioletă C a cavităților corpului uman populate cu colonii de microfloră nespecifică și/sau tuberculoasă.

Aceste investigații și elaborarea dispozitivelor de iradiere antimicrobiană sunt necesare având în vedere creșterea permanentă a rezistenței florei patogene la antibiotice [7].

II. DISPOZITIV DE FOTOSANARE A CAVITĂȚILOR INFECTATE DIN CORPUL UMAN

Din toată informația, pe care o posedăm, nu reiese necesitatea coerenței radiației ultraviolete pentru acțiunea de distrugere a bacteriilor. În principiu, ca sursă de radiație pot fi și LED. Noi am elaborat și fabricat un modul de iradiere cu LEDul T9F25C (Seoul Optodevice Co., Ltd.) [8]. Însă actualmente LEDurile produse (Seoul Optodevice Co., Ltd., Photon Systems, Inc.) care iradiază în regiunea C au o putere optică de emisie insuficientă.

Din cât se cunoaște, lămpile cu mercur au o acțiune foarte pronunțată de sterilizare, caracterul radiației lor nefiind coerent. Importantă este, deci în primul rând, lungimea de undă a fotonului (adică, energia), intensitatea și durata iradierii.

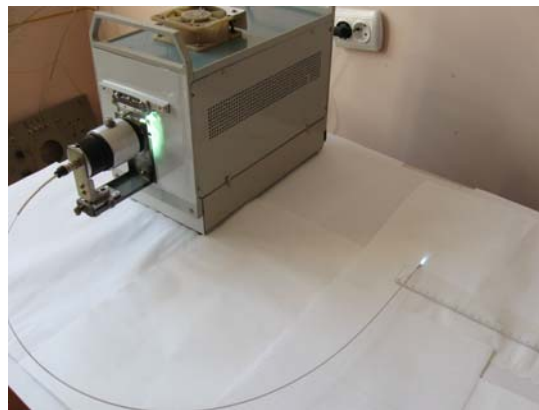
Din aceste considerente, în dispozitivul de fotosanare cu radiație ultravioletă C a cavităților corpului uman populate cu colonii de microfloră nespecifică și/sau tuberculoasă, ca sursă de radiație servește descărcarea în arc în tubul cu mercur cu presiune înaltă. În acest mod, eliminăm elementul cel mai scump din componența dispozitivului de iradiere – laserul.

Radiația ultravioletă este ghidată în cavitățile corpului uman prin fibra optică, care este introdusă în cavitate printr – o microsondă.

În cadrul elaborării unui dispozitiv de fotosanare sunt necesare investigații pentru formarea fluxului de lumină emis de sursa de lumină și introducerea lui cât mai eficientă în fibra optică; determinarea dozelor letale, pentru microorganismele care alcătuiesc microflora nespecifică, în dependență de componența fluxului. De asemenea este necesară elaborarea metodelor de fotosanare a cavităților patologice cu localizare diferită. Nu este exclus faptul, că acest dispozitiv să poată fi utilizat nu numai în cazul tuberculozei, ci și în alte domenii ale medicinei pentru fotosanarea cavităților populate cu colonii de microfloră nespecifică, în special chimiorezistentă și fungi. În practica medicală se întâlnesc și situații, când în aceeași cavitate se află diferite colonii de microbi pentru care sunt necesare diferite preparate antibacteriene, care

pot fi incompatibile între ele sau cu alte componente ale medicației.

Reieșind din arealul larg de potențială utilizare, dispozitivul elaborat poate avea un impact considerabil asupra metodelor de tratament ale pacienților cu diferite patologii și va contribui la elaborarea unor tehnologii curative noi. Aceste tehnologii, fiind implementate pe scară largă în practica medicală, pot asigura efecte economice impresionante, datorită scurtării duratei tratamentului, micșorării numărului cazurilor de invaliditate a persoanelor în vârstă aptă de muncă.



Des.3 Mostra experimentală a dispozitivului de fotosanare cu radiație ultravioletă C a cavităților corpului uman

În Laboratorul microbiologie (floră nespecifică) a Institutului de Ftizeopulmonologie (Chișinău) cu dispozitivul de fotosanare au fost prelucrate culturi de *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae*



Des. 4 Rezultatele primelor iradierii ale coloniilor de bacterii de *Staphylococcus aureus* cultivată pe agar (timpul iradierii = 15, 45, 60s, 2, 3, 5 min)

Lucrarea este executată în cadrul proiectului 09.808.05.05A finanțat de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova

BIBLIOGRAFIA ÎN DOMENIU :

- [1] Добкин В.Г., Багиров М.А., Файзуллин Д.Р., Кузьмин Г.П. Эндокавитарное облучение ультрафиолетовым лазером в предоперационной подготовке больных

- прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом. Проблемы туберкулеза и болезней легких №2, стр. 25 – 28, 2006.
- [2] Багиров М.А., Добкин В.Г., Файзуллин Д.Р., Наумов В.Н. Каверноскопическое применение высокоэнергетического лазерного излучения. Материалы Российского Съезда Фтизиатров, Москва, 3-5 июня 2003.
- [3] Douki T, Reynaud-Angelin A, Cadet J, Sage E. "Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation". *Biochemistry* 42 (30): 9221 – 6, 2003.
- [4] Wolfgang J. Schreier, Tobias E. Schrader, Florian O. Koller, Peter Gilch, Carlos E. Crespo-Hernández, Vijay N. Swaminathan, Thomas Carell, Wolfgang Zinth, and Bern Kohler. Thymine Dimerization in DNA Is an Ultrafast Photoreaction *Science* 315: 625-629, 2 February 2007.
- [5] Николаева Н.Н., Винокуров М.Г., Долгачев В.А., Афанасьев В.Н., Косякова Н.И., Печатников В.А. Влияние ультрафиолета С на функции лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови человека и животных. 2005.
- [6] Рямзина И.Н., Черешнев В.А. Влияние аутовенозного ультрафиолетового облучения крови на состояние гемостаза больных перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал №5 , 2003
- [7] Tim Maisch. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future? *Lasers Medical Sciences* 22: 83–91, 2007.
- [8] Nica Iu., Vieru S., Vieru T., Banari E. Modul de iradiere cu lungimea de undă 255 nm cu fibră optică. Salonul IV de Inventică și Tehnologii Noi, Simferopol, Ucraina, 25 – 27 septembrie 2008