

Свет в антимикробной терапии

Одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества, продовольственной безопасности и развития во всем мире Всемирная организация здравоохранения называет устойчивость болезнетворных микроорганизмов к антибиотикам. Эксперты еще несколько лет назад констатировали: если не принять неотложные меры, на нас начнет надвигаться постантибиотическая эра, когда распространенные инфекции и незначительные травмы вновь могут стать смертельными. Исследователи и врачи практической медицины активно включились в поиск средств, позволяющих предотвратить надвигающуюся угрозу. Свой оригинальный способ борьбы с болезнетворными микроорганизмами – воздействовать на патогенную флору излучением света видимой области спектра – предлагают сегодня ученые Института физики имени Б.И. Степанова НАН Беларуси и медицинские специалисты государственного предприятия «Академфарм». Опубликованные в международных изданиях статьи белорусских исследователей уже вызвали определенный резонанс в научных кругах. В Национальной академии наук Беларуси эта разработка вошла в рейтинг победителей конкурса «Топ-10» за 2018 год в области фундаментальных и прикладных исследований.

Энергия фотохимических реакций

Именно на воздействии света определенной длины волны основана одна из самых перспективных методик современности – фотодинамическая терапия (ФДТ). Сегодня это сформировавшееся отдельное направление в медицине, популярное во всем мире. И Беларусь в нем, по мнению экспертов, в числе лидеров. Специфика воздействия на патологическую микрофлору заключается в применении фотосенсибилизаторов, представляющих собой различные красители. Важным является то, что эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Более того, метод в равной степени губителен для бактерий, простейших, грибов и вирусов.

Это современный подход, основанный на применении фотодинамической терапии в клинической практике. Однако первые зачатки понимания механизма энергии фотохимических реакций и ис-

пользования ее в терапевтических целях можно обнаружить в глубокой древности. Известно, что египтяне еще в 4-м тысячелетии до н. э. с помощью светочувствительных веществ, содержащихся в растениях (позже им дали название фотосенсибилизаторы), лечили заболевания кожи. Например, для лечения витилиго (депигментация кожи) врачи применяли порошок, приготовленный из листьев зверобоя и петрушки, который наносился на пораженные участки тела и длительно активировался солнечным светом. Процедура приводила к появлению пигментации по типу загара. В XIII веке в арабских странах для лечения той же патологии в качестве фотосенсибилизатора использовалась смесь из меда и порошка семян китайского тмина. Кстати, в XX веке именно из этого растения был получен препарат аммифури, который и сегодня применяют при витилиго, псориазе, красном плоском лишае, нейродермите.

Свое второе рождение метод пережил в связи с началом медицинского

применения лазеров (первая половина 1960-х годов). Обладающий монохроматичностью лазерный свет позволял использовать оптимальную для данного фотосенсибилизатора длину волны, что многократно увеличивало интенсивность фотохимической реакции. Кроме того, появилась возможность индукции световых потоков высокой мощности, транспортировки излучения по волоконно-оптическим системам к различным органам и тканям организма, а также прицельного воздействия на содержащие фотосенсибилизатор пораженные клетки. С тех пор началось интенсивное внедрение метода фотодинамической терапии в различные сферы клинической практики. В частности, ФДТ применяется для лечения инфекционно-воспалительных процессов в оториноларингологии, гнойной хирургии, гинекологии, урологии, фтизиопульмонологии и других областях. Что касается фотосенсибилизаторов, то на сегодняшний день в таком качестве апробированы и хорошо зарекомендовали себя более 1000 соединений.

Белорусская наука в плане разработки и создания новых лазеров остается в числе лидеров еще со времен СССР. Неудивительно, что и направление по применению лазеров для фототерапии в Беларуси получило большое развитие. Более 50 лет используется лазерное излучение в медицине, особенно заметны эти успехи в терапевтическом секторе. В сотрудничестве с медиками ученые Института физики имени Б.И. Степанова НАН Беларуси разработали ряд оригинальных высокоэффективных технологий лазерной терапии, которые воплотились в различной аппаратной технике.

Для лечения желтухи новорожденных панацеей оказался фототерапевтический аппарат «Малыш», основанный на сверхярких светодиодах сине-зеленой области спектра. Он обеспечивает эффективный вывод избыточного количества молекул билирубина из крови малышей и в 97 % случаев помогает в течение трех суток справиться с болезнью. С появлением светодиодных ламп стокилограммовый



▲ Фототерапевтический аппарат «Малыш»

аппарат, разработанный еще в советское время, превратился в трехкилограммовый. В медучреждениях нашей страны используется уже около 1000 единиц такой чудо-техники.

Широкое применение в белорусских родильных домах нашел аппарат «АНКУБ спектр». С его помощью можно контролировать уровень билирубина в крови без забора и травмирующих уколов. Для лечения эрозивно-язвенных заболеваний у детей уже более десятилетия в клинической практике успешно используется лазерная терапевтическая установка «Родник».

▼ Лазерная терапевтическая установка «Родник-1»



Не так давно линейку отечественных фототерапевтических аппаратов пополнил еще один, названный «Лотос». Разработанный Институтом физики НАН Беларуси совместно с РНПЦ «Мать и дитя», он предназначен для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. В медучреждения нашей страны поставлено более 150 таких аппаратов.

Для лазерного внутривенного облучения крови, позволяющего обеспечить иммуностимулирующий эффект, давно стал незаменимым аппарат «Айболит». Согласно статистике, с применением фотодинамической терапии уменьшается число осложнений от приема лекарств, значительно ускоряется выздоровление пациентов. Также увеличивается длительность ремиссии при хронических заболеваниях. Лазерные системы хорошо показали себя для лечения заболеваний кардиологического профиля, ожогов, гнойно-септических осложнений в хирургической практике. Аппараты низкоинтенсивной лазерной терапии апробированы и в ветеринарии. Например, в Институте животноводства НАН Беларуси в Жодино успешно прошло лечение лазером ослабленных животных.

Без антибиотиков

Следующим шагом в развитии методов лазерной терапии, способствующим расширению границ ее использования, стала антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) как отдельное направление.

По словам заместителя директора по научной и инновационной работе Института физики имени Б.И. Степанова НАН Беларуси, научного руководителя центра «Лазерно-оптические технологии для медицины и биологии», кандидата физико-математических наук Виталия Плавского, современная АФДТ основана на фотохимической деструкции патогенных микроорганизмов при сочетанном воздействии фотосенсибилизатора и оптического излучения с длиной волны, соответствующей спектру поглощения сенсибилизатора.

Как отметил ученый, сегодня мир озабочен поиском решения проблемы, связанной с развитием резистентности патогенной микрофлоры к действию антибиотиков, антисептиков и других противомикробных препаратов. Медицинские специалисты констатируют: ситуация сложилась критическая и летальность все возрастает. У некоторых людей развивается резистентность ко всем существующим антибиотикам. Перспектива такова, что уже лет через 10–20 к ним станут устойчивы практически все микроорганизмы.

Одним из путей преодоления локальных форм гнойно-септической патологии является использование методов антимикробной фотодинамической терапии. Как правило, на патологический очаг, гнойную рану или трофическую язву предварительно наносят фотосенсибилизаторы и применяют воздействие света того диапазона, который поглощается данным красителем. Последний, в свою очередь, поглотив кванты света, генерирует активные формы кислорода – синглетного или радикального, которые вызывают гибель микробной клетки.

– Фотосенсибилизаторы, которые используются в антимикробной фото-



динамической терапии, в отличие от антибиотиков, не инициируют развития резистентности микроорганизмов, – подчеркивает Виталий Юльянович. – Бактерицидное действие, вызванное совместным действием света и фотосенсибилизатора, носит локальный характер и лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей. При этом удается избежать характерного для антибиотиков и антисептиков поражения нормальной микрофлоры в зонах, не подлежащих лечению. Поскольку повреждающее действие света на патогены при проведении антимикробной фотодинамической терапии имеет фотохимическую природу, развитие микробной устойчивости к такому воздействию практически исключено. Кроме того, и медицинские специалисты это подтверждают, АФДТ одинаково эффективна и при острой, и при хронической инфекции.

Для достижения результата нужно иметь фотосенсибилизаторы, которые хорошо связываются с микробной клеткой и будут активно повреждать ее структуру при воздействии света. Тот же фурацилин и его производные – из известных и широко применяемых антисептиков. Однако в ходе исследований выяснилось, что они также способны выступать и в качестве эффективных фотосенсибилизаторов для АФДТ. При этом сочетание света и такого антисептика способно значительно увеличить антимикробное действие препарата.

Ученые Института физики НАН Беларуси в своих изысканиях решили пойти по несколько иному пути: начали изучать антимикробное действие света, не добавляя никаких красителей-сенсибилизаторов. Как отмечает руководитель данного направления исследований В. Плавский, на это их подвигло интенсивное развитие новых компактных источников света – миниатюрных полупроводниковых лазеров и светодиодов.

– Примерно лет десять назад считалось, что бактерицидным действием, вызывающим невозвратную гибель микробных клеток, обладает только ультрафиолетовое излучение коротковолновой



области спектра, – рассказал руководитель центра «Лазерно-оптические технологии для медицины и биологии». – Это всем знакомые ртутные бактерицидные лампы, дающие синий свет с длиной волны 254 нанометра, которые и теперь используются в клиниках для обеззараживания палат в отсутствие пациентов. Долгое время считалось, что именно такой свет способен вызвать гибель микробных клеток из-за разрушения их ДНК, тогда как в видимой области спектра без внесения каких-то дополнительных фотосенсибилизаторов он уже не вызывает их гибели. С появлением достаточно интенсивных источников синей области спектра – светодиодов и лазеров – выяснилось: микробные клетки при прямом воздействии света синей области тоже способны разрушаться. Но механизм этого процесса все еще был за семью печатями. Поэтому мы направили свои исследования на выяснение механизма повреждающего действия света на микробы. Эта научно-исследовательская работа проводилась совместно со специалистами ГП «Академфарм» НАН Беларуси: мы применяли свои оптические методы, они исследовали противомикробное действие. В результате обнаружилось, что в самих микробных клетках – грамотрицательных и грамположительных, а также клетках грибов локализованы пор-

▲ В. Плавский (слева) и академик, доктор физико-математических наук В. Орлович на выставке инновационных и научных разработок, приуроченной ко Дню белорусской науки, обсуждают преимущества универсального комбинированного аппарата «Жень-шень – ИФ». 2019 год

фириновые и флавиновые соединения, способные выступать в качестве фотосенсибилизаторов. Причем эти вещества вырабатывают сами микробы.

Ученые провели массу экспериментов, чтобы уточнить все нюансы воздействия на патогенную флору. Так, если применять малую интенсивность света, то микробные клетки, у которых вызывают повреждение, способны восстановиться. Но стоит увеличить время свечения, как болезнетворные микробы начинают гибнуть безвозвратно. Ускорить процесс повреждения микробных клеток можно за счет использования света разного диапазона при воздействии на различные мишени.

Таким образом, выяснилось, что свет видимой области спектра способен оказывать бактерицидное действие. Говоря строго научным языком, исследователям Института физики и ГП «Академфарм» удалось установить механизм летального действия света видимой области спектра на патогенные микроорганизмы, суть которого заключается в эффекте многоударности и накоплении определенного числа фотоповреждений жизненно важных молекул-мишеней для разработки новых фототерапевтических технологий эффективной инактивации. Эта научно-исследовательская работа вошла в топ-10 результатов деятельности ученых Национальной академии наук Беларуси за 2018 год.

– Непосредственно за это исследование по изучению действия на выделенные микробные клетки в условиях *in vitro* нами получено порядка десяти патентов на различные способы их инактивации с использованием как прямого действия излучения, так и в присутствии различных веществ фотосенсибилизаторов, – рассказал В. Плавский. – Причем мы не создавали новые вещества, ведь их довольно сложно внедрить в медицинскую практику, а использовали известные лекарственные препараты, разрешенные к применению, в том числе антисептики – фурацилин, фуразол, настойки эвкалипта, зверобоя, амфотерицин В и другие, которые, как установлено, сами являются фотосен-

сибилизаторами. Есть еще один очень важный момент. Если к антибиотикам развивается привыкание, то здесь при воздействии света резистентность к повреждающему действию активных форм кислорода клетки пока не выработали.

Практическое воплощение разработанные технологии получили в универсальном комбинированном аппарате «Жень-шень – ИФ», который позволяет воздействовать излучением света видимой области на патологические очаги как наружной локализации, так и внутривенно на кровь. Этот вид антимикробной фотодинамической терапии нацелен и на лечение гнойных ран, трофических язв, различных кожных и других заболеваний. Новая технология работает так: на рану, на которую предварительно нанесен лекарственный препарат, осуществляется воздействие лазерным излучением. К слову, лечение абсолютно безопасно. Сама процедура для пациента комфортна, не вызывает никаких неприятных ощущений и легко переносится. А вот преимущества и эффект, как говорится, налицо: концентрированная точечная «засветка» патогенной микрофлоры позволяет уменьшить время, необходимое для лечения разных заболеваний. Да и скорость выздоровления увеличивается в разы.

В настоящее время новый универсальный комплексный аппарат проходит сертификацию. Планируется, что в ближайшие полгода «Жень-шень – ИФ» займет достойное место в клинической практике и в ряду лучших приборов антимикробной фотодинамической терапии.

Завтра начинается сегодня

В Беларуси, как и в странах всего мира, особенно технологически развитых Японии, США, Германии, теперь активно осваивают полупроводниковые миниатюрные лазеры, которых еще буквально 3–4 года назад просто не было. На их основе создаются новые аппараты для АФДТ, совершенствуются уже разработанные, только их габариты уменьшаются в десятки раз. Скажем, популярный

в начале 2000-х годов «Лазурит-3М», предназначенный для многоцветной (с использованием синего, красного и инфракрасного лазера) локальной лазеротерапии различных синдромов остеохондроза позвоночника, весил 30 кг, а ныне прибор, который существенно лучше своего предшественника по техническим характеристикам, – всего 1 кг.

Работы по созданию лазерной и оптической аппаратуры для реализации антимикробной фотодинамической терапии белорусские исследователи планируют продолжать, развивая и апробируя возможности новых технологий. На это нацелен, в частности, совместный инновационный проект Института физики НАН Беларуси и РНПЦ оториноларингологии по лечению гнойно-септической патологии ЛОР-органов. Для АФДТ, как известно, используются лазерные и светодиодные технологии. Но когда речь идет о частично скрытых полостях носа, уха, горла человека, здесь, отмечают ученые, более эффективным будет лазер. А вот при наружных воздействиях на патогенную микрофлору приоритет отдается светодиодным источникам. Проект выполняется при поддержке Республиканского централизованного инновационного фонда.

Виталий Плавский рассказал, что лазерный источник также хорошо передается по световодам при фиброгастроэндоскопических исследованиях. Эти же лазерные технологии теперь используют для лечения хеликобактерных ассоциированных язвенных патологий. Кстати, язвы, вызванные хеликобактерной инфекцией, можно лечить с помощью очень известного и мощного антисептика – метиленовый синий, известного в народе как синька. Поврежденный участок желудка сначала орошается изнутри с помощью зонда, потом по специальным световодам подается свет. Достаточно одной-двух минутных процедур – и никакой язвы. К тому же и побочных эффектов нет. Ведь этот способ АФДТ позволяет отказаться от использования лекарственных препаратов на основе тяжелых металлов, которые наносят вред здоровью.

Уже сейчас такой способ лечения язв желудка у детей взят на вооружение и применяется в Витебской областной детской клинической больнице.

Антимикробная фотодинамическая терапия набирает силу. Еще одно перспективное направление – стоматология. А именно – внедрение в практику этой технологии с целью лечения заболеваний периодонта – уничтожения микробов в ротовой полости. Исследуют белорусские ученые, исходя из новых возможностей созданной оптической аппаратуры и для АФДТ, воздействие на инфекции грибковой природы, кожные болезни, включая различные микозы. В частности, рассматривается повышение терапевтической активности в качестве фотосенсибилизатора амфотерицина В, спектральный диапазон которого позволяет надеяться на высокий фотодинамический эффект при воздействии оптическим излучением.

Одна из самых новых тем – сотрудничество белорусских и латвийских ученых по изучению полностью резистентных к антибиотикам микробных клеток. Будут ли они развиваться, если на многие поколения бактерий оказывать лазерное воздействие? Не адаптируются ли они со временем и к оптическим технологиям? Не станут ли устойчивыми и к антимикробным методам фотодинамической терапии?

Наработки белорусских физиков позволяют говорить и об открывающихся грандиозных перспективах по изучению болезней головного мозга. Медицинскими специалистами и учеными Института физики НАН Беларуси начаты совместные работы по изучению на молекулярном уровне болезни Альцгеймера. Они решили экспериментально проверить, можно ли с помощью света направленно разрушать различные сшивки молекул, образующиеся при этом заболевании. Речь идет об оптических методах фотодинамической терапии, в использовании которых белорусские ученые уже достигли выдающихся успехов. И они снова готовы сделать шаг в будущее!

Снежана МИХАЙЛОВСКАЯ ■