

## МАТЕМАТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІЧ-ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ АКТИВНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

### Денис Мосьпан

кандидат технічних наук, доцент,

доцент кафедри комп'ютерної інженерії та електроніки

Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, вул. Першотравнева, 20, Кременчук, Україна, 39600, denis.mospan@gmail.com

**ORCID: 0000-0002-2151-4858**

### Олексій Юрко

кандидат технічних наук, доцент,

доцент кафедри комп'ютерної інженерії та електроніки

Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, вул. Першотравнева, 20, Кременчук, Україна, 39600, yurkoalexe@gmail.com

**ORCID: 0000-0002-8244-2376**

### Анастасія Воловик

магістр кафедри комп'ютерної інженерії та електроніки

Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, вул. Першотравнева, 20, Кременчук, Україна, 39600, volovikanastasia0@gmail.com

**ORCID: 0000-0002-7444-8372**

### Кароліна Наталія Захарова

магістр кафедри комп'ютерної інженерії та електроніки

Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, вул. Першотравнева, 20, Кременчук, Україна, 39600, zakarolina98@gmail.com

**ORCID: 0000-0002-5663-6636**

Проблема оброблення інфікованих ран, передусім безпосередньо самої ранової інфекції, класифікується Всесвітньою організацією охорони здоров'я як першочергова медична проблема міжнародної важливості. Вибірковими дослідженнями встановлено, що в хірургічних стаціонарах України в пацієнтів у післяопераційний період виявляються в середньому від 13,4 до 38,8%.

Натепер відомі багато різних методів оброблення інфікованих ран, але жоден із них повною мірою не задовольняє сучасним медичним вимогам. Зокрема, традиційні способи, пов'язані із застосуванням антибіотиків і антисептиків, а також імунотерапії, незважаючи на наявність значної кількості нових медикаментів, загалом виявляються малоефективними, до того ж супроводжуються побічними діями. Тому нині актуальною сталою тенденцією є застосування для оброблення фізичних методів, зокрема і їх поєднання як один з одним, так і із традиційними способами, що, зрештою, приводить до компенсації недоліків одних методів завдяки перевагам інших, з одержанням додаткових синергетичних ефектів.

Ефективним методом зниження активності мікроорганізмів є застосування інфрачервоного випромінювання. Даний метод може бути складовою частиною комплексного застосування з оброблення ранової інфекції. З метою розроблення математично обґрунтованих рекомендацій із застосування ІЧ-терапії була проведена апроксимація зміни відносної активності штаму *Staphylococcus aureus* на основі експоненціальної функції після закінчення терапії інфрачервоним випромінюванням. Відносна похибка апроксимації на найбільш важливому часовому інтервалі (після 1,5 години) перебуває в межах 2%, що дозволяє стверджувати, що запропонована функція забезпечує прийнятну точність апроксимації. На основі проведеної апроксимації для даного типу штаму запропонована залежність для обчислення тривалості лікування з довільною тривалістю інтервалів між послідовними опромінюваннями. Досягнення рівня відносної активності 0,13 відповідає ілковитій елімінації активності штаму. Даний підхід може бути узагальнений для інших типів штамів, що потребує подальших досліджень.

**Ключові слова:** ранова інфекція, інфрачервона терапія, активність мікроорганізмів, тривалість опромінювання, апроксимація.

**АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ.** Проблема оброблення інфікованих ран, насамперед безпосередньо самої ранової інфекції, разом з онкологією та захворюваннями серцево-судинної системи, класифікується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі – ВООЗ) як першочергова медична проблема міжнародної важливості.

Вибірковими дослідженнями [1] встановлено, що в хірургічних стаціонарах України в пацієнтів у післяопераційний період виявляються в середньому від 13,4 до 38,8%, що корелює з показниками інших країн.

Натепер відомі багато різних методів оброблення інфікованих ран, але жоден із них повною мірою не задовольняє сучасним медичним вимогам. Зокрема, традиційні способи, пов'язані із застосуванням антибіотиків і антисептиків, а також імунотерапії, незважаючи на наявність значної кількості нових медикаментів, загалом виявляються малоефективними, до того ж супроводжуються побічними діями. Тому нині актуальною сталою тенденцією є застосування для оброблення фізичних методів, їх поєднання як один з одним, так і із традиційними способами, що, урешті-решт, приводить до компенсації недоліків одних методів перевагами інших, з одержанням додаткових синергетичних ефектів.

Ефективним методом зниження активності мікроорганізмів є застосування ІЧ-терапії. Даний метод може бути складовою частиною комплексу заходів з оброблення ранової інфекції [2–6].

Мета роботи – розроблення математично обґрунтованих рекомендацій із застосування ІЧ-терапії для зниження активності мікроорганізмів.

**МАТЕРІАЛ І РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Для визначення методології розрахунку тривалості курсу лікування захворювань, спровокованих шкідливими мікроорганізмами, за допомогою інфрачервоної терапії необхідно задатися початковими показниками.

Для цього розглянемо процес лікування неспецифічного уретриту за допомогою апарата ІЧ-терапії «Уро-Біофон», який детально розглянуто в [7].

На рисунку 1 наведено графік залежності зміни активності штаму *Staphylococcus aureus* (вимір потенціалу на плазматичній мембрані бактерій проводиться шляхом аналізу стану фізичних полів, що формуються у просторі колонією одноклітинних клітин) в організмі хворого.

Тривалість лікувального сеансу ІЧ-терапії апаратом «Уро-Біофон» постійна і становить 24 секунди, частота проведення сеансів у кожному конкретному випадку визначається лікарем залежно від характеру запального процесу та може коливатися від 48 сеансів на день до 1 сеансу протягом 2–3 днів (у середньому 3–6 сеансів на день). Необхідно обирати такий графік проведення сеансів, щоб протягом усього періоду лікування утримувати штами патогенних мікроорганізмів у неактивному стані.

Для аналітичної оцінки тривалості частоти проведення лікувальних сеансів проведемо апроксимацію експериментальних залежностей.

На осі ординат будемо відкладати відносний потенціал на плазматичній мембрані, тобто початкова зона високої активності мікроорганізмів буде дорівнювати 1. У відповідному масштабі графік зображено на рисунку 1.

Пунктирною лінією зображено рівень 0,13 відносно максимального (початкового) значення. Відповідне значення потенціалу відповідає повній елімінації активності штаму.

Отже, залежність має вигляд послідовності зубців, амплітуда яких поступово зменшується. Початок зубця (перетин осі часу) відповідає закінченню лікувальної дії інфрачервоного випромінювання та початку відновлення активності штаму.

Вершина зубця відповідає відносному потенціалу на плазматичній мембрані бактерій на

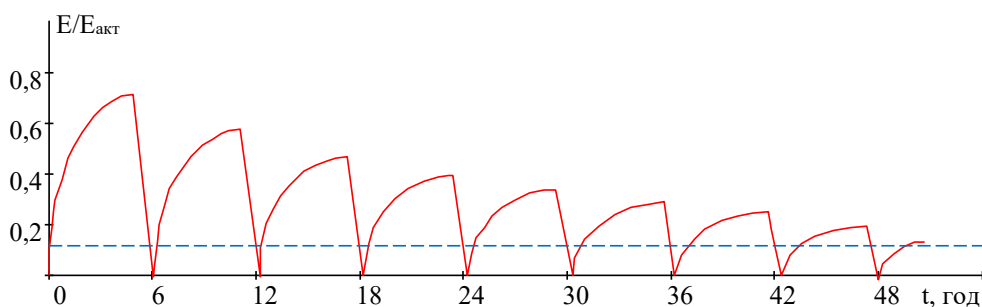


Рис. 1. Експериментальна залежність зміни активності штаму у відносних одиницях

початку лікувальної дії інфрачервоного випромінювання. Значення даних точок приймаємо як опорні для апроксимуючої функції.

Для апроксимації форми зубців були використані декілька функцій. Поліноміальні залежності потребують складного перерахунку коефіцієнтів для кожного із зубців, причому ступінь полінома повинен перевищувати другий для забезпечення адекватної точності апроксимації.

Найбільш просту апроксимацію зі збереженням опорних точок забезпечує експоненціальна залежність, загальна формула якої має вигляд:

$$y(t) = A(1 - e^{-at}). \quad (1)$$

Для першого зубця маємо опорні точки:

- початок  $y(x_1 = 0, y_1 = 0)$ ;
- вершина  $y(x_2 = 4,88, y_2 = 0,71)$ .

Припустимо, що швидкість наростання зубця є величиною постійною, тобто для всіх зубців коефіцієнт показника експоненти  $a$  є однаковим.

З рисунку 1 видно, що на вершині зубця експоненціальна залежність, що зростає, практично сягає насичення, коефіцієнт  $A$ , що задає межове значення функції, майже дорівнює  $y_2$ . Для початкового розрахунку приймаємо  $A = 1,02 \cdot y_2$ .

Тоді за відомими координатами вершини визначимо його значення  $a$ :

$$\alpha = -\frac{1}{t_2} \ln\left(1 - \frac{y_2}{A}\right) = -\frac{1}{t_2} \ln\left(1 - \frac{y_2}{1,02 \cdot y_2}\right) = -\frac{1}{t_2} \ln\left(\frac{2}{102}\right). \quad (2)$$

Підставимо числові значення в (5.2), отримуємо:

$$\alpha = -\frac{1}{4,88} \ln\left(\frac{2}{102}\right) = 0,806.$$

Результат апроксимації першого зубця наведено на рисунку 2.

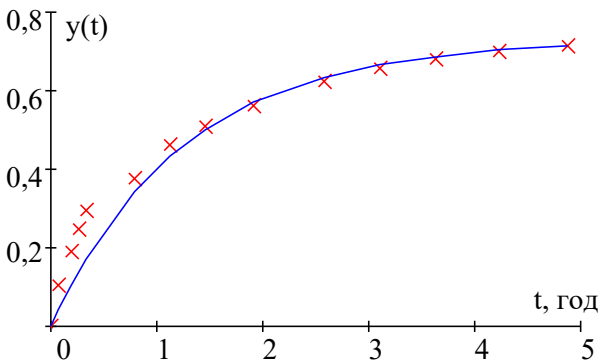


Рис. 2. Результат апроксимації зміни активності штаму після першого опромінення

Видно, що запропоновані коефіцієнти  $A$  й  $a$  дозволяють досить точно описати зміну активності штаму починаючи з 1 години після закінчення першого опромінення.

Відносна похибка апроксимації становить 6%, а після 1,5 години вона перебуває в межах 2%. Оскільки даний інтервал часу становить найбільший інтерес для дослідження, то будемо вважати, що запропонована функція забезпечує прийнятну точність апроксимації.

Якщо прийняти, що коефіцієнт  $a$  для всіх інтервалів між опромінюваннями є величиною постійною, то узагальнена формула для  $n$ -го інтервалу (зубця) має вигляд:

$$y(t, n) = 1,02 \cdot y_2(n) \left(1 - e^{-0,806(t-t(n))}\right), \quad (3)$$

де  $y_2(n)$  – значення відносного потенціалу на плазматичній мембрані вершини  $n$ -го зубця;  $t(n)$  – момент закінчення  $(n-1)$ -го сеансу опромінення та початок активності штаму (початок  $n$ -го зубця за часом).

Результат апроксимації зміни активності штаму між різними сеансами опромінення наведено на рисунку 3.

На рисунку 3 вершини зубців з'єднані пунктирною лінією, яка починається з 1 – максимального початкового значення відносної активності штаму.

Перетин цієї кривою рівня 0,13 відповідає повній елімінації активності штаму.

Якщо мати аналітичну залежність даної кривої як функції часу, можна буде визначати кількість сеансів і загальну тривалість курсу опромінення для повної елімінації активності штаму.

Проаналізуємо можливість використання експоненціальної апроксимації.

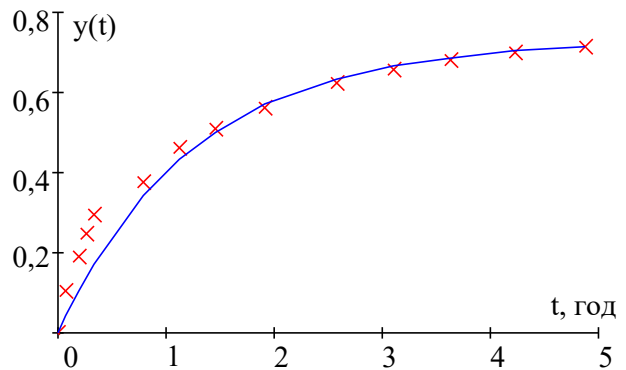


Рис. 3. Результат апроксимації зміни активності штаму між різними сеансами опромінювання

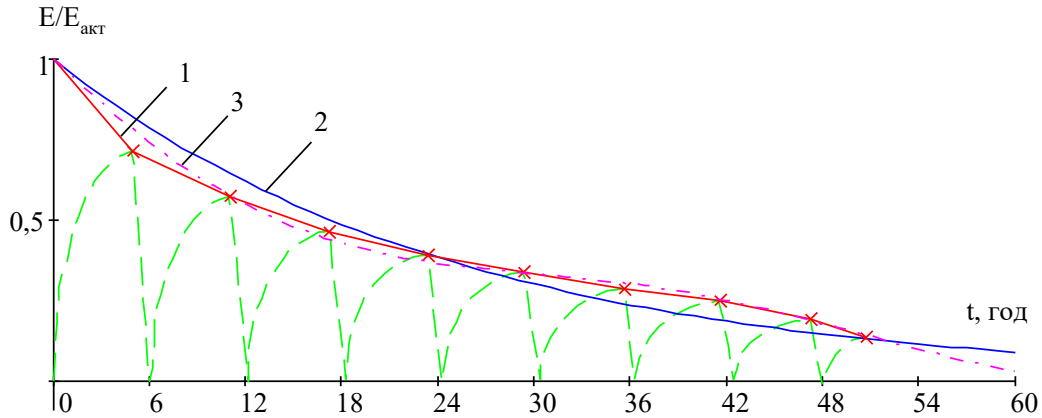


Рис. 4. Загальна зміна активності штаму як комплексний результат опромінювання:  
1 – експериментальна крива; 2 – експоненціальна апроксимація;  
3 – апроксимація комбінованою функцією

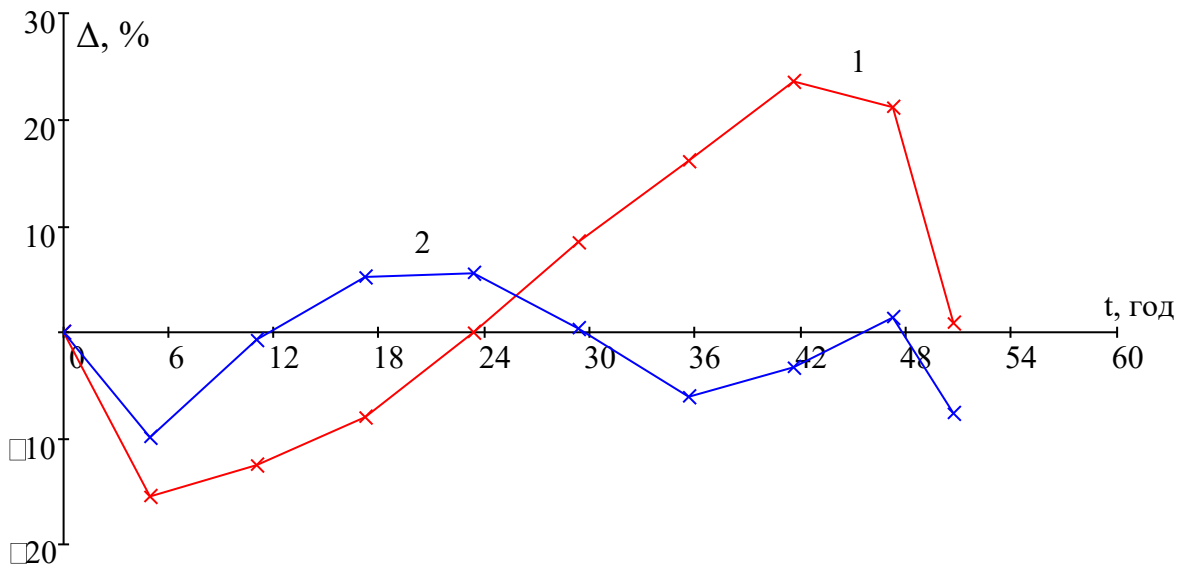


Рис. 5. Абсолютні помилки апроксимації різними функціями

Вигляд апроксимуючої спадаючої експоненціальної функції (4) наведений на рисунку 6. Відповідна залежність:

$$y(t) = 1 \cdot e^{-0,04t}. \quad (4)$$

Експоненціальна залежність дає найбільш просту апроксимацію, але має на окремих ділянках значну похибку, яка перевищує 20% (рисунк 5, крива 1).

Для підвищення точності апроксимації можна додати також змінний складник, що описується функцією синуса:

$$y(t) = 1 \cdot e^{-0,04t} - 0,07 \cdot \sin\left(2\pi \frac{1}{25}t\right). \quad (5)$$

У такому разі абсолютна помилка апроксимації не перевищує 10% (рисунк 5, крива 2).

Але для отримання точки перетину з рівнем 0,13, що відповідає повній елімінації активності штаму, експоненціальна крива дає значно меншу похибку – менше ніж 1%.

Апроксимація ж комбінованою функцією перевищує 7%. Але величина даної помилки не є критичною, оскільки тривалість лікування водночас коливається в межах одного сеансу (приблизно година).

Отже, доцільніше користуватися більш простою формулою (4), що дає змогу аналітично визначити тривалість курсу лікування:

$$t = -\frac{1}{0,04} \ln(0,13) = -25 \ln(0,13) = 51 \text{ год.} \quad (6)$$

Експериментальне значення становить 50,6 годин, що доводить доцільність використання експоненціального наближення.

Тоді для даного типу штаму можна обчислити тривалість лікування для довільної тривалості інтервалів між послідовними опромінюваннями  $\Delta t$ .

Спочатку перераховуємо за експоненціальним наближенням (4) значення вершини першого зубця на інтервалі  $\Delta t$ :

$$y_2 = 1 \cdot e^{-\beta \cdot \Delta t}.$$

Далі для першого інтервалу за формулою (3) знаходимо активність штаму на початок другої лікувальної дії:

$$y(\Delta t) = 1,02 \cdot y_2 (1 - e^{-\alpha \cdot \Delta t}).$$

Отримане значення є опорною точкою для знаходження коефіцієнта показника ступені із (4):

$$\beta = -\frac{1}{\Delta t} \ln y(\Delta t) = -\frac{1}{\Delta t} \ln(1,02 \cdot y_2 (1 - e^{-\alpha \cdot \Delta t})).$$

Тоді аналогічно до (6) знаходимо тривалість курсу лікування:

$$t_{курс} = -\frac{1}{\beta} \ln(0,13) = \Delta t \frac{\ln(0,13)}{\ln(1,02 \cdot y_2 (1 - e^{-\alpha \cdot \Delta t}))}.$$

Для даного штаму (*Staphylococcus aureus*):

$$t_{курс} = \Delta t \frac{\ln(0,13)}{\ln(1,02 \cdot e^{-0,04 \cdot \Delta t} (1 - e^{-0,806 \cdot \Delta t}))}.$$

Залежність тривалості курсу лікування від інтервалу між послідовними опромінюваннями наведено на рисунку 6.

Кількість сеансів опромінення можна розрахувати за формулою:

$$N = \text{round} \left( \frac{t_{курс}}{\Delta t} \right), \quad (7)$$

де round – операція округлення до найближчого цілого.

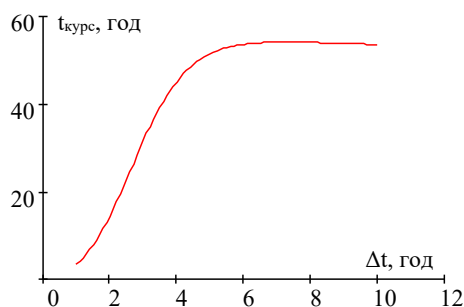


Рис. 6. Визначення тривалості курсу лікування

ВИСНОВКИ. У результаті в роботі:

1. Проведена апроксимація зміни відносної активності штаму *Staphylococcus aureus* на основі експоненціальної функції після закінчення ІЧ опромінення. Відносна похибка апроксимації на найбільш важливому часовому інтервалі (після 1,5 години) перебуває в межах 2%, що дозволяє стверджувати, що запропонована функція забезпечує прийнятну точність апроксимації.

2. На основі проведеної апроксимації для даного типу штаму запропонована залежність для обчислення тривалості лікування з довільною тривалістю інтервалів між послідовними опромінюваннями. Досягнення рівня відносної активності 0,13 відповідає повній елімінації активності штаму. Даний підхід може бути узагальнений для інших типів штамів, що потребує подальших досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Салманов А. Хірургічні ранові інфекції: проблема та шляхи її вирішення. *Гігієна лікарні. Вісник Департаменту державного санітарно-епідеміологічного нагляду МОЗ України*. 2016. С. 18–23.

2. Долинский Р. Обзор современных подходов к ведению больных с раневой инфекцией. URL: <http://www.health-ua.com> (дата звернення: 17.11.2022).

3. Фотодинамическая терапия огнестрельных ран мягких тканей / Р. Михайлузов и др. *Photobiol Photomed*. 2019. С. 31–38. DOI: 10.26565/2076-0612-2019-28-04.

4. Kondratiuk V. Characterization of antibiotic resistance of microflora of combat (gunshot and mine-explosive) wounds of extremities. *Klinichna khirurgiia. Clinical surgery*. 2016. № 4. Р. 36–39.

5. Multiresistant strains are as susceptible to photodynamic inactivation as their native counterparts: protoporphyrin IX-mediated photoinactivation reveals differences between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains / M. Grinholc et al. *Photomed Laser Surgery*. 2014. № 32 (3). Р. 121–129. DOI: 10.1089/pho.2013.3663.

6. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections / Y. Liu et al. *Journal of Clinical and Translational Research*. 2015. № 1 (3). Р. 140–167.

7. Отчет о проведении испытаний по влиянию излучения аппарата ИК-терапии «Уро-Биофон». URL: <https://maratakh.livejournal.com/16650.html> (дата звернення: 17.11.2022).

8. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойной раны / П. Сэпэда Муньос и др. *Раны и раневые инфекции*. 2018. Т. 5. С. 28–33. DOI: 10.25199/2408-9613-2018-5-4-28-33.

9. Фотодинамічна терапія: від давнини до сьогодення, огляд літератури / Р. Назарян та ін. *Новини стоматології*. 2015. № 3 (84). С. 66–70.

10. Сагдиев Р. Применение фотодинамической терапии в лечении гнойных ран. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017. Т. 12. № 6 (72). С. 43–45.

11. Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection / X.-J. Fu et al. *BioMed Research International*. 2013. DOI: 10.1155/2013/159157.

12. Antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a mouse burn model: implications for prophylaxis and treatment of combat-related wound infections / Y. Zhang et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014. № 209. P. 1963–1971. DOI: 10.1093/infdis/jit842.

## MATHEMATICAL SUBSTANTIATION OF INFRARED THERAPY TO REDUCE THE ACTIVITY OF MICROORGANISMS

### Denis Mospan

Cand. Sc. (Eng.), Associate Professor,

Associate Professor at the Department of Computer Engineering and Electronics

Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University, 20 Pershotravneva str., Kremenchuk, Ukraine, 39600, denis.mospan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2151-4858

### Alexey Yurko

Cand. Sc. (Eng.), Associate Professor,

Associate Professor at the Department of Computer Engineering and Electronics

Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University, 20 Pershotravneva str., Kremenchuk, Ukraine, 39600, yurkoalexe@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8244-2376

### Anastasia Volovik

Master of Computer Engineering and Electronics Department

Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University, 20 Pershotravneva str., Kremenchuk, Ukraine, 39600, volovikanastasia0@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7444-8372

### Karolina Natalia Zakharova

Master of Computer Engineering and Electronics Department

Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University, 20 Pershotravneva str., Kremenchuk, Ukraine, 39600, zakarolina98@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5663-6636

The problem of treating infected wounds, and above all the wound infection itself, is classified by the World Health Organization as a priority medical problem of international importance. Selective studies have established that in surgical hospitals of Ukraine in patients in the postoperative period, an average of 13,4 to 38,8% is detected.

Currently, many different methods of treating infected wounds are known, but none of them fully meets modern medical requirements. In particular, traditional methods associated with the use of antibiotics and antiseptics, as well as immunotherapy, despite the presence of a significant number of new drugs, are generally ineffective and are accompanied by side effects. Therefore, today the current sustainable trend is the use of physical methods for processing, including their combination both with each other and with traditional methods, which ultimately leads to compensation for the shortcomings of some methods at the expense of the advantages of others, with additional synergistic effects in general.

An effective method for reducing the activity of microorganisms is the use of infrared therapy. This method can be an integral part of the complex application for the treatment of wound infection. In order to develop mathematically sound recommendations for the use of IR therapy, we approximated the change in the relative activity of the *Staphylococcus aureus* strain on the basis of an exponential function after the end of IR irradiation. At the same time, the relative approximation error in the most important time interval (after 1,5 h) is within 2%, which allows us to state that the proposed function provides an acceptable approximation accuracy. Based on the approximation for this type of strain, a relationship was proposed for calculating the duration of treatment with an arbitrary length of intervals between successive irradiations. Achievement of the level of relative activity of 0,13 corresponds to the complete elimination of the activity of the strain. This approach can be generalized to other types of strains, which requires further research.

**Key words:** wound infection, infrared therapy, activity of microorganisms, duration of exposure, approximation.

## REFERENCES

1. Salmanov A. (2016). Khirurgichni ranovi infektsiyi: problema ta shlyakhy yiyi vyrishennya [Surgical wound infections: the problem and ways to solve it. Hospital hygiene]. *Hihiyena likarni. Visnyk Departamentu derzhavnoho sanitarno-epidemiolohichnoho nahlyadu MOZ Ukrayiny* [in Ukrainian].
2. Dolinskiy R. Obzor sovremennykh podkhodov k vedeniyu bol'nykh s ranevoy infektsiyey [Review of modern approaches to the management of patients with wound infection]. URL: <http://www.health-ua.com> [in Russian].
3. Mikhaylusov R.N., Veligotskiy A.N., Sviridenko L.Yu., Negoduyko V.V., Romayev S.N. (2019). Fotodinamicheskaya terapiya ognestrel'nykh ran myagkikh tkaney [Photodynamic therapy of gunshot wounds of soft tissues]. *Photobiol Photomed* [in Russian].
4. Kondratiuk V.M. (2016). Characterization of antibiotic resistance of microflora of combat (gunshot and mine-explosive) wounds of extremities. *Klinichna khirurgiia. Clinical surgery*. № 4 [in English].
5. Grinholc M., Rapacka-Zdonczyk A., Rybak B., Szabados F., Bielawski K. (2014). Multiresistant strains are as susceptible to photodynamic inactivation as their native counterparts: protoporphyrin IX-mediated photoinactivation reveals differences between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains. *Photomed Laser Surgery*. № 32 (3) [in English].
6. Liu Y., Qin R., Zaat SAJ. (2015). Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *Journal of Clinical and Translational Research*. № 1 (3) [in English].
7. Otchet o provedenii ispytaniy po vliyaniyu izlucheniya apparata IK-terapii "Uro-Biofon" [Test report on the effect of radiation from the Uro-Biofon IR therapy device]. URL: <https://maratakh.livejournal.com/16650.html> [in Russian].
8. Mun'os Sepeda P.A., Paskhalova Yu.S. (2018). Ul'trazvukovaya kavitatsiya v lechenii gnoynoy rany [Ultrasonic cavitation in the treatment of a purulent wound]. *Rany i ranevyeye infektsii. – Wounds and wound infections*. № 5. P. 28–33 [in Russian].
9. Nazaryan R.S., Spiridonova K.Yu., Piontkovs'ka O.V., Vlasov A.V. (2015). Fotodynamichna terapiya: vid davnyiny do s'ohodennya, ohlyad literatury [Photodynamic therapy: from ancient times to the present, review of the literature]. *Novyny stomatolohiyi. – Dentistry news*. № 3 (84). P. 66–70 [in Ukrainian].
10. Sagdiyev R.D. (2017). Primeneniye fotodinamicheskoy terapii v lechenii gnoynnykh ran [The use of photodynamic therapy in the treatment of purulent wounds]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. – Medical Bulletin of Bashkortostan*. 12. № 6 (72). P. 43–45 [in Russian].
11. Fu X.-J., Yong F., Min Y. (2013). Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *BioMed Research International* [in English].
12. Zhang Y., Zhu Y., Gupta A., Huang Y., Murray C., Vrahas M. (2014). Antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a mouse burn model: implications for prophylaxis and treatment of combat-related wound Infections. *The Journal of Infectious Diseases*. № 209. P. 1963–1971 [in English].

Стаття надійшла 13.09.2022