

УДК 303.447.3+533.9...1+616-001.4-08-07+621.391.6+591.169.2+569.323.4

ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ВОЗДУШНОЙ ПЛАЗМЫ КОРОННОГО РАЗРЯДА И ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННОГО СИГНАЛА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ЛЕЧЕНИИ РАН КОЖИ

© Евгений Владимирович Зиновьев^{1,2}, Андрей Александрович Попов², Денис Валерьевич Костяков^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений; доцент кафедры общей хирургии. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. Проведено экспериментальное исследование оценки эффективности воздействия низкотемпературной воздушной плазмы при лечении полнослойных ран кожи у мелких лабораторных животных. В ходе работы смоделированы полнослойные раны кожи у 132 беспородных крыс обоего пола. Воздействие осуществляли низкотемпературной плазмой коронного разряда с экспозицией около 15–30 секунд. Оценка результатов воздействия физического метода обработки ран проводилась на 2, 7, 14, 20-е сутки. В группах контроля раны обрабатывались раствором йодопирона, мазью левометил, а также экспозицией частотно-модулированного сигнала электрического поля, в том числе на фоне плазменного лечения. В результате проведенного анализа выявлено выраженное положительное воздействие плазмы и частотно-модулированного сигнала электрического поля на течение раневого процесса. Отмечена ускоренная эпителизация ран на фоне сочетанного воздействия. Применение нового метода физического воздействия на раны с помощью низкотемпературной воздушной плазмы и частотно-модулированного сигнала электрического поля позволяет улучшить процессы очищения и регенерации тканей в ране, что приводит к ускорению их заживления. Данный метод возможно использовать в медицинской практике для лечения пациентов как с острыми, так и хроническими ранами.

Ключевые слова: низкотемпературная плазма; физический фактор; частотно-модулированный сигнал электрического поля; раны; регенерация.

APPLICATION OF LOW-TEMPERATURE CORONA DISCHARGE AIR PLASMA AND FREQUENCY-MODULATED ELECTRIC FIELD SIGNAL IN WOUND TREATMENT

© Evgeniy V. Zinoviev^{1,2}, Andrey A. Popov², Denis V. Kostyakov^{1,3}

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions; Associate Professor of the Department of General Surgery. E-mail: kosdv@list.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. An experimental study was carried out to evaluate the effectiveness of the effect of low-temperature air plasma in the treatment of full-thickness skin wounds in small laboratory animals. In the course of the work, full-thickness skin wounds were modeled in 132 outbred rats of both sexes. A low-temperature corona discharge plasma was used with an exposure time of about 15–30 seconds. Evaluation of the results of the impact of the physical method of treating wounds was estimated at 2, 7, 14, 20 days. Also, a comparative characteristic was carried out with the control group, in which the

wounds were treated with iodopyrone solution, levomethyl ointment, as well as the use of a frequency-modulated electric field signal and damage without treatment. The analysis revealed a pronounced positive effect of plasma on the severity of the wound process. Accelerated epithelialization of wounds was noted in comparison with the control group. The use of a new method of physical impact on wounds using low-temperature air plasma and a frequency-modulated electric field signal allows improving the processes of cleansing and regenerating tissues in the wound, which leads to accelerated healing. This method can be further used in medical practice to treat patients with both acute and chronic wounds.

Key words: low-temperature plasma; physical factor; frequency-modulated electric field signal; wounds; regeneration.

Раны кожи являются одним из видов повреждений, чрезвычайно распространенных как в мирное, так и в военное время [13]. Лечение ран издавна считается главной задачей хирургов. Исторически использовались различные методы для обработки раневых дефектов, такие как механические, физические, биологические и другие [5]. Применение антибактериальных препаратов и клеточных технологий позволило не только добиться очищения ран, но и ускорить процессы регенерации [10]. Однако, несмотря на технологический прогресс, развитие методов диагностики и хирургического вмешательства, широкий спектр лекарственных препаратов и антисептиков, лечение обширных ран остается важной проблемой и не теряет своей актуальности и сегодня [8].

Основной целью патогенетического лечения ран является не только купирование последствий раневого дефекта, но и непосредственное влияние на фазы раневого процесса. Использование различных раневых покрытий, биологических продуктов и антисептических средств в отдельности могут влиять на ту или иную стадию, при этом исключается полноценное раннее изменение течения раневого процесса в сторону регенерации [3, 12].

Новые физические методы, а также различные методики физиотерапии снова находят свое применение в лечении ран, при полнослойных дефектах кожи, поскольку при их использовании воздействие происходит как на здоровые ткани, так и на клетки, находящиеся в парабиозе в результате травм различной этиологии [1, 7, 9, 10].

На протяжении длительного времени доказана эффективность использования низкотемпературной плазмы в стерилизации медицинских инструментов [1, 19]. В хирургической практике применяются аргоноплазменные коагуляторы и ножи для диссекции тканей во время хирургических вмешательств. Отдельными авторами продемонстрировано влияние плазмы различной интенсивности на органы и ткани с целью ускорения процессов регенерации [2, 4, 6, 11, 14]. Это достигается за счет активации клеток, усиления их пролиферативной активности, высвобождения свободных радикалов, которые участвуют в элиминации некрозов и обеспечивают антибактериальный процесс [16].

В зарубежной литературе описывается влияние плазмы низкой температуры на надмолекулярные структуры в молекулах воды, чем обеспечиваются изменения в метаболизме гидрофильных тканей в организме человека, ускоряя процессы репарации [15–19].

Вышеперечисленные свойства плазмы низкой температуры дают предпосылки для использования ее в качестве физического метода лечения ран. Одним из путей повышения эффективности антибактериальных свойств плазмы является ее совместное применение с частотно-модулированным сигналом электрического поля. Ускорение очищения ран и усиление процессов пролиферации позволит сократить сроки заживления ран, что даст новую ветвь развития способов лечения ран различной этиологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить применение плазмы низкой температуры коронного разряда и частотно-модулированного сигнала электрического поля в лечении ран различной этиологии и сравнить ее эффективность с существующими методами лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 132 беспородные крысы обоего пола массой около 200–240 граммов и возрастом около 6 месяцев. Моделирование раны проводилось с помощью скальпеля: производилось иссечение тканей до поверхностной фасции общей площадью около 10% п.т. Края раны подшивались единичными узловыми швами.

В качестве метода обработки ран использовалась низкотемпературная плазма атмосферного давления коронного разряда (НПАДКР). Воздействие площадью около 8 см² на протяжении 15–30 секунд. Дополнительно использовался метод частотно-модулированного сигнала (ЧМС) электрического поля диапазоном от 40 до 500 Гц с целью улучшения метаболических процессов в подлежащих тканях.

Группой сравнения были раны, обработанные раствором антисептика йодопирон и мазью левометил, изолированное использование частотно-модулированного сигнала электрического поля и повреждения без лечения.

Оценка эффективности примененных методов проводилась с помощью морфологического исследования биоптата тканей из раны на 2, 7, 14, 20-е сутки.

Критерием оценки эффективности метода служило ускорение процессов очищения раны, пролиферации и регенерации тканей и сроки заживления ран.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS Statistics 12.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования выполнено разделение экспериментальной группы на подгруппы с учетом различных способов ведения острых ран. Полученные данные представлены на рисунке 1.

В дальнейшем проводилась планиметрическая оценка эффективности примененных методов по двум критериям: сроки отторжения струпа и период заживления ран. В таблице 1 представлены результаты сравнения групп.

Исходя из полученных данных в таблице 1, можно сделать вывод, что при изолированном использовании плазмы отторжение струпа в раннем периоде ускорялось на 29–33% по сравнению с раневым процессом при применении мази левометил ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении эффективности заживления ран перед применением различных ранозаживляющих средств. Совместная обработка ран плазмой низкой температуры коронного разряда с методом частотно-модулированного сигнала электрического поля приводила к сокращению сроков очищения и заживления ран на 19–20% по сравнению с изолированным использованием плазмы. Лечение ран растворами антисептиков показало низкую эффективность на разных этапах раневого процесса,

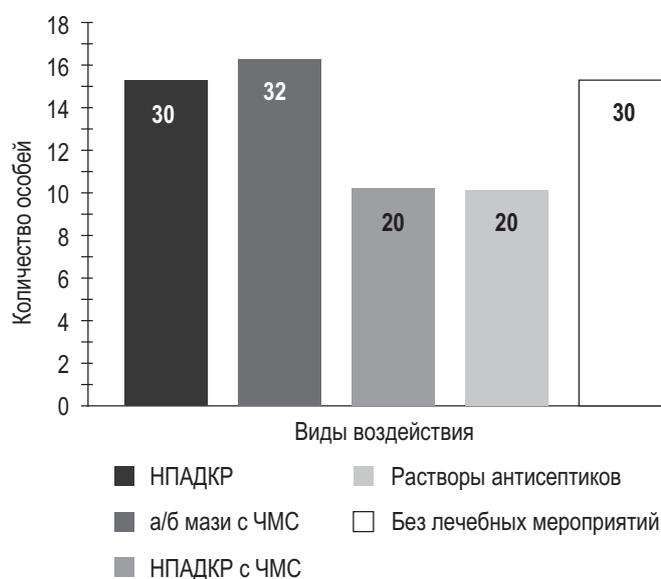


Рис. 1. Разделение крыс по группам сравнения с учетом способов лечения

в частности отторжение струпа происходило дольше на 45% по сравнению с использованием мази левометил, а сроки тотальной эпителизации увеличивались на 51% и составили $34,2 \pm 2,2$ суток.

Совместное использование низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда с воздействием частотно-модулированного сигнала электрического поля продемонстрировали высокую эффективность на разных этапах раневого процесса, в частности сократились сроки отторжения струпа и полного заживления ран на 24–46% ($p < 0,01$) и 18–33% ($p < 0,05$), соответственно.

При морфологическом исследовании и визуальной оценке после использования низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда на поверхность раны констатировался полный гемостаз и образование биопленки из коагулированных белков раневого экссудата. Данная биомембрана препятствовала дальнейшему высыханию ран и избыточной потери жидкости через раневую поверхность. В отдаленные сроки происходило ее постепенное редуцирование и формирование тонкого струпа, что свидетельствовало об ограничении процесса и постепенной репарации тканей под ним. Вид раневого дефекта в первые минуты после обработки плазмы представлены на рисунке 2.

На 7–8-е сутки при применении плазмы низкой температуры отмечались минимальные признаки воспалительной реакции и гнойного отделяемого. К концу третьей недели после возникновения раны и применения вышеуказанного метода обработки отмечалось значительное сокращение площади раневого дефекта с формированием минимального по размерам рубца к 24–25-м суткам (рис. 3).

Раневой дефект у контрольной группы животных, которые не подвергались лечению, либо для их лечения использовались антибактериальная мазь левометил и антисептический раствор 1% йодопирона, характеризовался выраженным воспалительным процессом, обильным гнойным отделяемым с участками углубления некротических изменений и формирования вторичного некроза, что способствовало удлинению периода заживления и формированию более грубого и большого по площади рубца на 34–42-е сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования продемонстрировали высокую эффективность применения физических

Таблица 1

Сравнительная характеристика этапов раневого процесса при использовании различных методов обработки ран

Этапы раневого процесса	Методы обработки ран					
	НПАДКР	мазь левометил	антибактериальная мазь с ЧМС	НПАДКР с ЧМС	растворы антисептиков	без лечебных мероприятий
Отторжение струпа	$11,5 \pm 0,6$	$16,2 \pm 1,0$	$11,6 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 1,0$	$19,2 \pm 1,4$
Сроки заживления	$23,6 \pm 1,4$	$34,2 \pm 2,2$	$23,4 \pm 2,2$	$18,7 \pm 0,8$	$34,2 \pm 2,2$	$42,4 \pm 4,3$

Примечание: НПАДКР — низкотемпературная плазма атмосферного давления коронного разряда; ЧМС — частотно-модулированный сигнал.

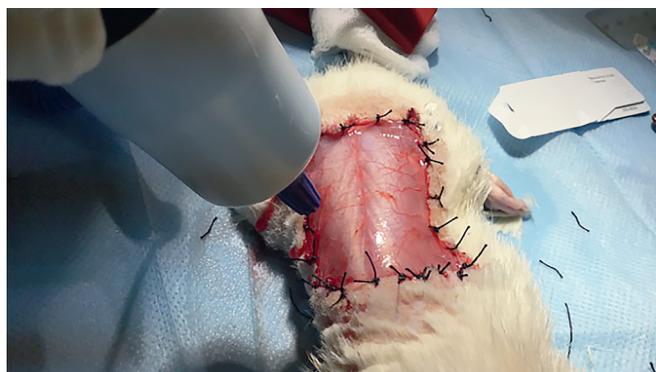


Рис. 2. Вид раневого дефекта после использования низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда

методов воздействия при лечении ран различной этиологии. Последовательное использование низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда и частотно-модулированного сигнала электрического поля позволяет ускорить отторжение струпа в 2 раза ($p < 0,05$) и стимулировать процесс заживления в 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Воздействие частотно-модулированного сигнала электрического поля на рану после нанесения антибактериальной мази левометил ускорило отторжение струпа и стимулировало регенерацию на 30 и 18,5%, соответственно, по сравнению с изолированным использованием левометила.

Данные методы продемонстрировали высокую эффективность в лечении ран и могут быть использованы в дальнейших клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арашкова А.А. и др. Воздействие низкотемпературной газоразрядной плазмы на грибы рода *Aspergillus*, колонизирующие бумагу. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2016; 7: 331–5.
2. Балданов Б.Б. и др. Инактивация микроорганизмов в холодной аргоновой плазме атмосферного давления. Вестник Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления. 2015; 55(4): 55–60.
3. Белов А.А. и др. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов. Раны и раневые инфекции. 2018; 5(1): 16–26.
4. Бобровский М.А. и др. Исследование бактерицидных свойств низкотемпературной, неравновесной гелиевой плазмы атмосферного давления *in vitro*. Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2017; 2: 49–53.
5. Василец В.Н. Плазмохимическое получение оксидов азота в воздушной плазме для медицинских целей. Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2019; 62(5): 4–13.
6. Вафин А.З., Грушко В.И., Казанцев И.С. Плазменные технологии в лечении гнойных ран. Вестник хирургии. 2007: 44–7.



Рис. 3. Вид раны на 24-е сутки после обработки низкотемпературной плазмы атмосферного давления коронного разряда. Сформированный линейный рубец

7. Власов В.А., Мышкин В.Ф., Хан В.А. Анализ процессов, обуславливающих влияние магнитного поля на структуру и свойства воды. Научный журнал. КубГАУ. 2012; 81: 147–59.
8. Воронцова А.В. и др. Методы оценки размеров раневого дефекта при синдроме диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. 2018; 5(1): 28–35.
9. Грушко В.И. Непосредственные результаты хирургического лечения гнойных ран с применением плазменного потока. Вятский медицинский вестник. 2006; 2: 142–3.
10. Давидзон М.И. О действии магнитного поля на слабопроводящие водные системы. Известия вузов МВ и ССО СССР. Физика. 1985; 4: 89–94.
11. Зиновьев Е.В., Асадулаев М.С., Комиссаров И.А. и др. Возможность применения низкотемпературной атмосферной плазмы и биополимерных раневых покрытий для лечения ожогов кожи III степени (экспериментальное исследование). Педиатр. 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31.
12. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи. Педиатр. 2015; 6(2): 85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95.
13. Костяков Д.В., Васильева А.Г. Патогенетические основы путей улучшения результатов лечения ран, причиненных животными. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015; 4(3): 64.
14. Османов К.Ф., Зиновьев Е.В., Богданов С.Б. Воздушная плазма как физический метод улучшения лечения ожоговых ран. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 125–9.
15. Bourke P. et al. Microbiological interactions with cold plasma. Journal Of Applied Microbiology. 2017; 123(2): 308–24.
16. Daeschlein G. et al. Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2015; 13(2): 143–9.
17. Hilker L. et al. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017; 51(1): 186–7.
18. Misra N.N. et al. Microbiological interactions with cold plasma. Trends in Food Science & Technology. 2016; 55: 39–47.
19. Rutkowski R. et al. Hyperspectral imaging for *in vivo* monitoring of cold atmospheric plasma effects on microcirculation in treatment of

head and neck cancer and wound healing. *Clinical Plasma Medicine*. 2017; 7–8: 52–7.

REFERENCES

- Arashkova A.A. i dr. Vozdeystviye nizektemperaturnoy gazorazryadnoy plazmy na griby roda *Aspergillus*, koloniziruyushchiye bumagu. [Arashkova A.A. et al. Exposure to low-temperature gas-discharge plasma on *Aspergillus* genus mushrooms, colonizing paper]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki*. 2016; 7: 331–5. (in Russian)
- Baldanov B.B. i dr. Inaktivatsiya mikroorganizmov v kholodnoy argonovoy plazme atmosfernogo davleniya. [Inactivation of microorganisms in the cold argon plasma of atmospheric pressure]. *Vestnik Vostochno-Sibirskogo gosudarstvennogo universiteta tekhnologii i upravleniya*. 2015; 55(4): 55–60. (in Russian)
- Belov A.A. i dr. Novyye tekstil'nyye perevyazochnyye materialy na osnove biodegradiruyemykh polimerov, sodержashchikh proteiny, dlya lecheniya ran i ozhogov. [New textile dressings based on biodegradable polymers containing proteinases for the treatment of wounds and burns]. *Rany i ranevyye infektsii*. 2018; 5(1): 16–26. (in Russian)
- Bobrovskiy M.A. i dr. Issledovaniye bakteritsidnykh svoystv nizkoterperaturnoy, neravnovesnoy geliyevoy plazmy atmosfernogo davleniya in vitro. [Investigation of bactericidal properties of low-temperature, nonequilibrium helium plasma atmospheric pressure in vitro]. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya*. 2017; 2: 49–53. (in Russian)
- Vasilets V.N. Plazmokhimicheskoye polucheniye oksidov azota v vozdushnoy plazme dlya meditsinskikh tseley. [Plasmochemical production of nitrogen oxides in an air plasma for medical purposes]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Seriya: Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*. 2019; 62(5): 4–13. (in Russian)
- Vafin A.Z., Grushko V.I., Kazantsev I.S. Plazmennyye tekhnologii v lechenii gnoynnykh ran. [Plasma technologies in the treatment of purulent wounds]. *Vestnik khirurgii*. 2007: 44–7. (in Russian)
- Vlasov V.A., Myshkin V.F., Khan V.A. Analiz protsessov, obuslavliyayushchikh vliyaniye magnitnogo polya na strukturu i svoystva vody. [Analysis of the processes that determine the effect of the magnetic field on the structure and properties of water]. *Nauchnyy zhurnal. KubGAU Publ.* 2012; 81: 147–59. (in Russian)
- Vorontsova A.V. i dr. Metody otsenki razmerov ranevogo defekta pri sindrome diabeticheskoy stopy. [Methods for estimating the size of the wound defect in the syndrome of the diabetic foot]. *Rany i ranevyye infektsii*. 2018; 5(1): 28–35. (in Russian)
- Grushko V.I. Neposredstvennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya gnoynnykh ran s primeneniyem plazmennogo potoka. [The immediate results of the surgical treatment of purulent wounds with the use of plasma flux]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2006; 2: 142–3. (in Russian)
- Davidzon M.I. O deystvii magnitnogo polya na slaboprovodyashchiye vodnyye sistemy. [On the action of the magnetic field on weakly conducting water systems]. *Izvestiya vuzov MV i SSO SSSR. Fizika*. 1985; 4: 89–94. (in Russian)
- Zinov'yev Ye.V., Asadulayev M.S., Komissarov I.A. i dr. Vozmozhnost' primeneniya nizkoterperaturnoy atmosfery plazmy i biopolimernykh ranevykh pokrytiy dlya lecheniya ozhogov kozhi III stepeni (eksperimental'noye issledovaniye). [The possibility of using low-temperature atmospheric plasma and biopolymer wound coatings for treating skin burns III degree (experimental research)]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 23–31. DOI: 10.17816/PED8323-31. (in Russian)
- Konstantinova M.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Osnovnyye problemy zazhivleniya ran i ispol'zovaniye zameniteley kozhi. [The main problems of wound healing and the use of skin substitutes]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95. (in Russian)
- Kostyakov D.V., Vasil'yeva A.G. Patogeneticheskiye osnovy putey uluchsheniya rezul'tatov lecheniya ran, prichinennykh zhivotnymi. [Pathogenetic foundations of ways to improve the results of the treatment of wounds caused by animals]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4(3): 64. (in Russian)
- Osmanov K.F., Zinov'yev Ye.V., Bogdanov S.B. Vozdushnaya plazma kak fizicheskiy metod uluchsheniya lecheniya ozhogovykh ran. [Airplane plasma as a physical method for improving the treatment of burn wounds]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 125–9. (in Russian)
- Bourke P. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *Journal Of Applied Microbiology*. 2017; 123(2): 308–24.
- Daeschlein G. et al. Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015; 13(2): 143–9.
- Hilker L. et al. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017; 51(1): 186–7.
- Misra N.N. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *Trends in Food Science & Technology*. 2016; 55: 39–47.
- Rutkowski R. et al. Hyperspectral imaging for in vivo monitoring of cold atmospheric plasma effects on microcirculation in treatment of head and neck cancer and wound healing. *Clinical Plasma Medicine*. 2017; 7–8: 52–7.