

ВЛИЯНИЕ ГЕЛИЕВОЙ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС

© 2019 г. А.К. Мартусевич*, С.Ю. Краснова*, П.В. Перетягин*, А.Г. Галка* **, Е.С. Голыгина*, А.В. Костров**

*Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной физики РАН», 603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.01.2019 г.

После доработки 23.01.2019 г.

Принята к публикации 25.02.2019 г.

Целью данного исследования являлась оценка характера системного ответа организма крыс на действие холодной плазмы по параметрам variability сердечного ритма. Эксперимент выполнен на 20 здоровых крысах линии Вистар, разделенных на две группы по десять животных в каждой. Животным контрольной группы проводили однократное измерение показателей микроциркуляции. Крысы основной группы получали курс, включающий десять ежедневных сеансов (по 1 мин) обработки кожи спины животных потоком гелиевой холодной плазмы. Генерацию холодной плазмы производили с помощью устройства оригинальной конструкции, созданного в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород) и основанного на принципе СВЧ-индуцированной ионизации газового потока. По завершении полного курса процедур с помощью специального программно-аппаратного диагностического комплекса, основанного на модулях «Полиспектр» (Иваново), регистрировали электрокардиограммы. Дальнейший анализ электрокардиограмм проводили по стандартным алгоритмам с расчетом статистических и спектральных показателей. Установлено, что гелиевая холодная плазма при наружном применении вызывает формирование неспецифических (адаптивных) сдвигов сердечного ритма. Они проявляются в развитии умеренной тахикардии и усилении симпатической стимуляции миокарда, а также пропорциональном снижении мощностей спектра во всех основных частотных диапазонах.

Ключевые слова: холодная гелиевая плазма, системные эффекты, variability сердечного ритма.

DOI: 10.1134/S0006302919030219

В последние десятилетия активно изучается воздействие плазмы на различные биологические объекты [1–8]. Показано, что наиболее предпочтительным вариантом применения данного воздействия в биомедицине является холодная плазма – ионизированный газовый поток, охлажденный для физиологически оптимальной температуры (30–40°C) [1,5,9,10]. Указанный фактор, не обладая повреждающим действием в отношении живых систем, потенциально способен выступать в качестве биорегулятора, что было частично показано в наших предшествующих исследованиях [11–13].

С другой стороны, для холодной плазмы в достаточной мере изучен лишь непосредственный антибактериальный эффект [2,14,15–18]. Он обусловлен прямым деструктивным влиянием на

клеточную мембрану патогенных микроорганизмов [14,17]. Аналогичное действие заложено в технологии плазменной деконтаминации различных поверхностей [15].

Иные биологические эффекты холодной плазмы рассмотрены значительно хуже. Так, в единичных работах было показано прорегенераторное влияние фактора в отношении кожных ран [16,19]. В то же время особенности и механизмы системного, в том числе метаболического и гемодинамического, действия холодной плазмы практически не раскрыты [20]. В связи с этим целью данного исследования являлась оценка характера системного ответа организма крыс на действие холодной плазмы по параметрам variability сердечного ритма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был выполнен на 20 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, разделенных на две равные по численности группы. Первая группа животных ($n = 10$) была интактной, с ними не проводили никаких манипуляций, кроме однократной регистрации параметров сердечного ритма методом кардиоинтервалографии. Животным второй группы ($n = 10$) предварительно эпилированную поверхность кожи спины (площадь воздействия – 10% поверхности тела животного) обрабатывали потоком холодной гелиевой плазмы. Курс процедур включал десять ежедневных воздействий, продолжительность каждого из них составляла 1 мин.

По завершении полного курса процедур с помощью специального программно-аппаратного диагностического комплекса, основанного на модулях «Полиспектр», регистрировали электрокардиограммы. Дальнейший анализ электрокардиограмм проводили по стандартным алгоритмам с расчетом статистических и спектральных показателей. В качестве статистических параметров использовали частоту сердечных сокращений, амплитуду моды, индекс напряжения, а также коэффициент вариации и показатель $rNN5$. Спектральные параметры включали общую мощность спектра, мощность спектра в диапазонах высоких, низких и очень низких частот, а также их соотношение.

Гелиевую холодную плазму генерировали с применением СВЧ-генератора, сконструированного в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород) [11–13]. В качестве газа-носителя использовали гелий высокой степени чистоты (99,99%).

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли H -критерий Краскала–Уоллеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота сердечных сокращений является интегративным параметром, отображающий результирующую различных по происхождению и направленности влияний (рис. 1). Установлено, что по окончании краткого курса наружной обработки животных холодной плазмой имеет место нарастание частоты сердечных сокращений на 17,6% ($p < 0,05$).

Для того чтобы более подробно раскрыть механизмы формирования подобного эффекта, были

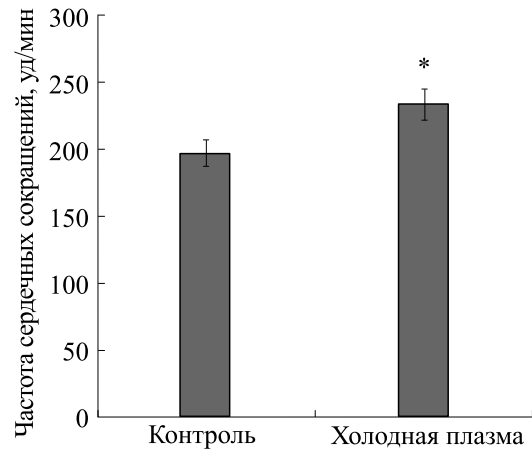


Рис. 1. Частота сердечных сокращений у интактных и прошедших курс обработки гелиевой холодной плазмой крыс (* – различия статистически значимы, $p < 0,05$).

изучены другие параметры, характеризующие вариабельность сердечного ритма. Так, критериями оценки состояния симпатической и вагусной стимуляции миокарда служат соответственно индекс напряжения и амплитуда моды (рис. 2). Выявлено, что по завершении изучаемого курса амплитуда моды умеренно снижается на 8,7% ($p < 0,05$) относительно уровня, характерного для первой группы крыс.

Напротив, индекс напряжения, указывающий на выраженность действия симпатического контура регуляции, демонстрирует отчетливую тенденцию к нарастанию (+94,2%; $p < 0,05$). В целом данные сдвиги свидетельствуют о преимущественной активации симпатического отдела веге-

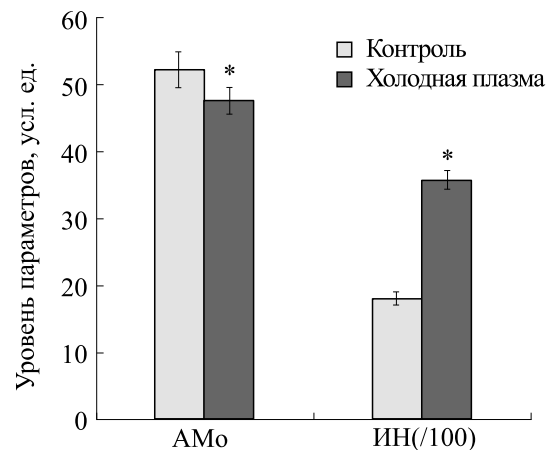


Рис. 2. Уровень некоторых параметров вегетативного обеспечения кардиоритма (АМо – амплитуда моды, ИН – индекс напряжения; * – различия статистически значимы, $p < 0,05$).

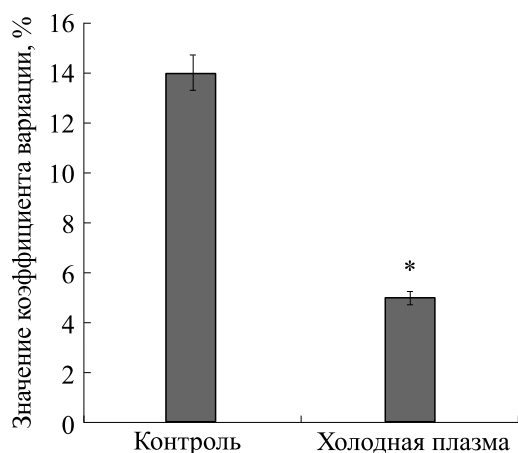


Рис. 3. Значение коэффициента вариации у интактных и прошедших курс обработки гелиевой холодной плазмой крыс (* – различия статистически значимы, $p < 0,05$).

тативной нервной системы в рассматриваемых условиях.

Также нами изучены показатели, непосредственно представляющие степень варибельности кардиоритма, – коэффициент вариации и параметр $rNN5$ (рис. 3 и 4). Обнаружено, что общая варибельность сердечного ритма, оцениваемая по коэффициенту вариации как максимальное отклонение кардиоритма от среднего значения (рис. 3), снижается после курса наружной обработки животных холодной гелиевой плазмой в 2,8 раза ($p < 0,01$). При этом параметр не покидает физиологические пределы, оставаясь выше 3%.

На этом фоне параметр $rNN5$, указывающий на долю значительно отклоняющихся друг от друга по продолжительности соседних кардиоинтер-

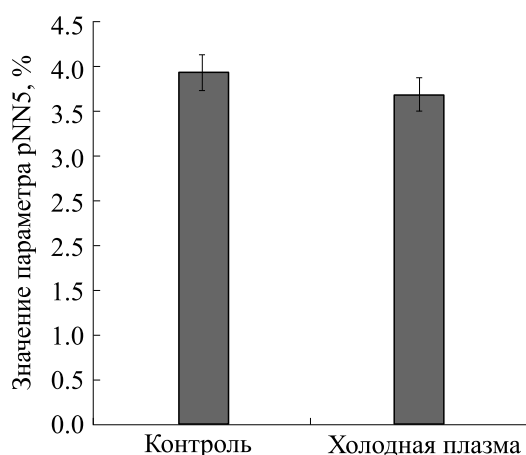


Рис. 4. Значение параметра $rNN5$ у интактных и прошедших курс обработки гелиевой холодной плазмой крыс.

валов (рис. 4), практически не претерпевает изменений, сохраняясь на физиологическом уровне (3–4%).

Вторым компонентом оценки влияния холодной гелиевой плазмы на варибельность сердечного ритма является спектральный анализ. С его помощью установлено, что рассматриваемое воздействие обеспечивает значительное снижение общей мощности спектра (рис. 5). При этом, несмотря на его уменьшение в 2,35 раза ($p < 0,01$), значение показателя сохраняется в физиологическом диапазоне. Следует отметить, что данная тенденция прослеживается по всем частотным диапазонам (высоких, низких и очень низких частот).

Также в рамках спектрального анализа рассчитывали соотношение мощностей спектра в диапазонах низких и высоких частот (рис. 6), показатель, по своему физиологическому смыслу аналогичный сопоставлению амплитуды моды и индекса напряжения, так как он отражает соотношение активности симпатической и парасимпатической регуляции сократительной деятельности миокарда. Выявлено, что уровень указанного параметра после курса воздействия холодной гелиевой плазмой снижается на 12,4% ($p < 0,05$), что трактуется нами как активация симпатического отдела вегетативной нервной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты касаются динамики параметров варибельности сердечного ритма у крыс, подвергнутых обработке гелиевой плазмой, позволили верифицировать наличие системного гемодинамического ответа организма животного на рассматриваемое воздействие. Данный эффект проявляется в формировании умеренной тахикардии, обусловленной повышенной симпатической стимуляцией миокарда. Об этом свидетельствуют как сдвиги статистических (индекс напряжения, амплитуда моды), так и спектральных показателей (соотношение мощностей спектра в диапазонах низких и высоких частот) варибельности сердечного ритма.

С другой стороны, эти изменения свидетельствуют лишь о протекании адаптивных реакций на непродолжительный курс применения холодной гелиевой плазмы. Это подтверждает динамика коэффициента вариации, не сопровождающаяся значительным изменением параметра $rNN5$. Кроме того, на это косвенно указывает характер сдвигов мощностей спектра: существенное падение общей мощности спектра обеспечивается пропорциональным снижением мощностей во всех рассмотренных диапазонах.

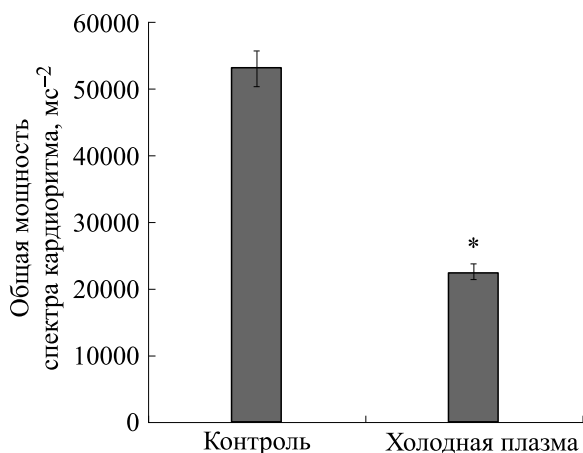


Рис. 5. Общая мощность спектра кардиоритма у интактных и прошедших курс обработки гелиевой холодной плазмой крыс (* – различия статистически значимы, $p < 0,05$).

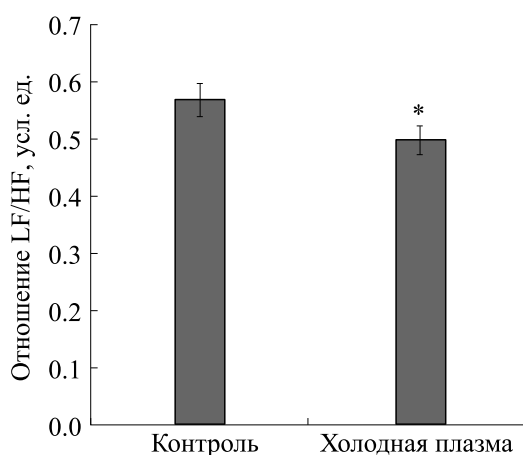


Рис. 6. Соотношение мощностей спектра кардиоритма в диапазонах низких (low frequency) и высоких (high frequency) частот у интактных и прошедших курс обработки гелиевой холодной плазмой крыс (* – различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Все вышеперечисленное позволяет характеризовать эффект гелиевой холодной плазмы на системную гемодинамику как адаптивный. При этом черты специфичности в данной компенсаторной реакции просматриваются слабо. Приведенные факты дают возможность подтвердить относительную безопасность наружного применения холодной гелиевой плазмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют заключить, что гелиевая холодная плазма при наруж-

ном применении вызывает формирование неспецифичных сдвигов сердечного ритма. Они проявляются в развитии умеренной тахикардии и усилении симпатической стимуляции миокарда, а также пропорциональном снижении мощностей спектра во всех основных частотных диапазонах. Это трактуется нами как физиологическая адаптивная реакция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Алейник, *Плазменная медицина: учебное пособие* (Изд-во ТПУ, Томск, 2011).
2. N. H. Alshraideh, S. Higginbotham, P. B. Flynn, et al., *Int. J. Antimicrob. Agents* **47**, 446 (2016).
3. M. Laroussi, *IEEE Trans. Plasma Sci.* **37**, 714 (2009).
4. K. Lee, K. Paek, W. T. Ju, and Y. Lee., *J. Microbiol.* **44** (2), 269 (2006).
5. K. Lotfy, *Austin Biochem.* **1** (1), 1001 (2016).
6. V. Scholtz, et al., *Biotechnol. Adv.* **33** (6), 1108 (2015).
7. E. Stoffels, Y. Sakiyama, D. B. Graves, *IEEE Trans. Plasma Sci.* **36**, 1441 (2008).
8. T. Von Woedtke, S. Reuter, K. Masur, and K. D. Weltmann, *Phys. Rep.* **530**, 291 (2013).
9. D. Dobrynin, D. Fridman, G. Friedman, and A. Fridman, *New J. Phys.* **11**, 1 (2009).
10. K. Duske, K. Wegner, M. Donnert, et al., *Plasma Process Polym.* **12**, 1050 (2015).
11. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева и С. Ю. Краснова, *Вестн. Ульяновской государственной сельскохозяйственной Академии*, № 2, 161 (2018).
12. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, С. Ю. Краснова и др., *Биомедицина*, № 2, 47 (2018).
13. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, Д. В. Янин и др., *Вестн. новых медицинских технологий* **24** (3), 163 (2017).
14. M. Y. Alkawareek, S. P. Gorman, W. G. Graham, and B. F. Gilmore, *Int. J. Antimicrob. Agents* **43**, 154 (2014).
15. D. Butscher, D. Zimmermann, et al., *Food Control* **60b**, 636 (2016).
16. S. A. Ermolaeva, A. F. Varfolomeev, M. Yu. Chernukha, et al., *J. Med. Microbiol.* **60**, 75 (2011).
17. P. B. Flynn, A. Buseti, E. Wielogorska, et al., *Sci. Rep.* **6**, 26320 (2016).
18. M. G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, et al., *New J. Phys.* **11**, 115012 (2009).
19. C. Wiegand, S. Fink, O. Beier, et al., *Skin Pharmacol. Physiol.* **29**, 257 (2016).
20. А. И. Крупаткин, и В. В. Сидоров, *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей* (ЛИБРОКОМ, М., 2013).

The Influence of Helium-Generated Cold Plasma on Parameters of Heart Rate Variability in Rats

A.K. Martusevich*, S.Yu. Krasnova*, P.V. Peretyagin*, A.G. Galka* **,
E.S. Golygina*, and A.V. Kostrov**

**Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
pl. Minina i Pojarskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia*

***Federal Research Center "Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences",
ul. Ulyanova 46, Nizhny Novgorod, 603950 Russia*

The aim of this study was to evaluate the mechanism of the systemic response to helium generated cold plasma by heart rate variability in rats. Experiments were performed on 20 healthy male Wistar rats. The animals were divided into two equal groups of 10 each. Animals from the control group were only tested for study of heart rate variability. Rats from the experimental group got a 10-day course of exposure of the animal skin on the back to helium-generated cold plasma for 1 min. Helium-generated cold plasma was produced with a special device designed at the Institute of Applied Physics (Nizhny Novgorod, Russia) and based on microwave-induced ionization of gas flow. Heart rate variability was estimated with special diagnostic complex "Polyspectr" (Ivanovo, Russia). This complex was used to register the electrocardiogram and analyze the statistical and spectral parameters of a cardiac rhythm. It was found that exposure to helium-generated cold plasma induced formation of non-specific (adaptive) changes of heart rate variability. These changes are seen as moderate tachycardia, activation of sympathetic stimulation of myocardium and a proportional decrease of the spectrum power in all frequency ranges.

Keywords: helium generated cold plasma, systemic effects, heart rate variability