

Применение инновационной технологии холодной плазмы в дерматологии.

Плазма представляет собой четвертое состояние вещества и состоит из частично ионизированного газа, содержащего активные радикалы (O_3 , NO , OH , H_2O_2 , атомарный кислород) [von Woedtke Th, Reuter S, Masur K et al., 2013].

Различают высоко- и низкотемпературную плазму при атмосферном давлении. Низкотемпературная плазма (далее – НП) вследствие высокой эффективности и избирательности действия находит все более широкое применение в различных областях медицины, в особенности в дерматологии [Heinlin J.; Morfill G.; Landthaler M. Et al., 2010]. Прежде всего, это связано с тем, что происходит одномоментное воздействие на организм таких факторов, как УФ-излучение, тепловых эффектов, оптического и инфракрасного излучения, АФК (активные формы кислорода), озона, реактивных форм азота, участвующих в активации и катализе сложных биохимических реакций в организме человека [Karrer S.; Arndt S., 2015]. Это воздействие вызывает противовоспалительный, противозудный, антибактериальный эффекты, происходит стимуляция тканей, активация микроциркуляции. На сегодняшний день достоверно доказаны бактерицидные свойства плазмы, что оказывает выраженные положительные эффекты при лечении высокоинфицированных ран или дерматитов различной этиологии. Следует отметить, что до сих пор не выявлено побочных эффектов от применения технологии холодной плазмы (далее – ТХП).

В настоящий момент одними из важнейших задач являются внедрение технологии холодной плазмы в область практической медицины, а также исследования механизмов ее действия на клеточном уровне [J. Gay-Mimbrera; M.C. Garcia; B. Isla-Tejera, 2016].

На данном этапе использования и развития ТХП не существует единых требований к составу НП: ее получают при помощи гелия или аргона, но также возможно получение из воздуха [Lademann J, Richter H, Alborova A., 2009].

Экспериментально доказано, что воздействие НП на клетки млекопитающих (фибробласты, эпителиоциты, миоциты) зависит от дозы и времени: длительное и/или интенсивное воздействие вызывает апоптоз, либо некроз клеток, тогда как уменьшение времени воздействия до 30 с или меньшая интенсивность воздействия приводит к обратимому снижению клеточной адгезии, временному повышению проницаемости клеточной мембраны, ингибированию миграции или стимуляции клеточной пролиферации (возможно, по причине активации факторов роста, как FGF2) [Kalghatgi S., Fridman A., Friedman G., Clyne A.M., 2009]. Апоптоз и клеточная пролиферация вызваны в основном воздействием активных форм кислорода и азота [Heinlin J.; Morfill G.; Landthaler M. Et al., 2010]. При этом воздействие низких доз НП достаточно для уничтожения бактериальных клеток и безвредно для клеток человека и животных. Селективность воздействия НП на клетки прокариот и эукариот связана с различиями на уровне клеточного метаболизма и более высокой организацией структуры эукариотических клеток, что значительно лучше защищает их от воздействия внешних стрессорных факторов. Данная гипотеза нашла многочисленные подтверждения в клинике [Dobrynin D., Fridman G., Fridman A., 2009].

Применение ТХП в терапии раневых поверхностей.

Еще в 1970 году Робсоном и соавт. было установлено, что присутствие 10^5 колониеобразующих единиц β -гемолитических стрептококков, Золотистых стафилококков и Синегнойной палочки или наличие более 4 видов бактерий достаточно для того, чтобы нарушить процесс заживления раны. При наличии хронического раневого процесса все чаще выявляются

такие патогенные микроорганизмы, как Метициллинрезистентные золотистые стафилококки [Robson M.C., Heggers J.P., 2009].

Многочисленные исследования по обработке НП клеточных культур выявили не только выраженные эффекты заживления раны вследствие уменьшения бактериальной колонизации, но и прямого воздействия на клетки эпидермиса и дермы [Kalghatgi S., Fridman A., Friedman G., 2009; Wende K., Landsberg K., Lindequist U. et al., 2009].

Результаты промежуточного анализа первого рандомизированного общемирового клинического исследования с участием 150 пациентов в терапии хронических инфицированных ран низкотемпературной аргоновой плазмой показали, что при ежедневном воздействии НП от 2 до 5 минут в качестве вспомогательной терапии в количестве 291 сеанса у 36 пациентов с наличием таких патогенных микроорганизмов, как Метициллинрезистентные золотистые стафилококки, произошло значительное снижение бактериальной диссеминации (34 %, $p < 10^{-6}$) раневой поверхности по сравнению с контрольной группой пациентов, в терапии которой не применялась ТХП. При этом не наблюдалось проявления каких-либо побочных эффектов, проводимая терапия хорошо переносилась пациентами [Isbary G., Morfill G., Schmidt H.U., 2010].

Дополнительным фактором, ускоряющим заживление раневой поверхности, является повышение концентрации оксида азота NO, который образуется экзогенно от НП. Такие положительные эффекты, как вазодилатация, нормализация микроциркуляции, активация фибробластов и рост сосудов связаны с индукцией цитокинов и факторов роста [Lipatov K.V., Sopromadze M.A., Shekhter A.V. et al., 2002].

Применение ТХП в терапии атопического дерматита.

Колонизация кожных покровов факультативными паразитами может запускать целый ряд патологических процессов, включая атопический

дерматит. С целью верификации наблюдаемого эффекта, пациентам с выраженной диссеминацией Золотистым стафилококком была проведена терапия НП в течение 3-х минут, что привело к селективной эрадикации данного патогена, тогда как нормальная микрофлора кожных покровов, включая Эпидермальный стафилококк, Гемолитический стафилококк осталась неповрежденной и методом конфокальной сканирующей лазерной микроскопии было показано ее перемещение на поверхность кожных покровов из более глубоких слоев [Daeschlein G., Darm K., Niggemeier M., 2009]. Мертенс с соавт. также продемонстрировали более чем 10-кратное снижение содержания Золотистого стафилококка у пациентов с atopическим дерматитом в течение 2-х дней. Кроме того, в течение нескольких часов наблюдалось выраженное уменьшение эритемы и противозудный эффект [Mertens N., Helmke A., Goppold A., 2009].

Вышеописанные эффекты открывают новые возможности в терапии целого ряда кожных заболеваний, в том числе atopического дерматита и состояний, сопровождающихся кожным зудом.

Применение ТХП в косметологии.

В 2005 году UF FDA лицензировала технологию регенерации кожных покровов под воздействием плазмы (далее PSR-технология, plasma skin regeneration technology) для омоложения кожи и уменьшения числа морщин. В данной технологии применяется горячая, но быстро остывающая азотная плазма. Данная методика применяется как отдельно, так и в сочетании с другими эстетическими процедурами в области косметологии в терапии актинического кератоза, себорейного кератоза, вирусных папиллом, рубцов, нарушений пигментации кожи [Foster K.W., Moy R.L., Fincher E.F., 2008]. Ряд исследований показал, что более чем в 50% случаев происходит уменьшения количества морщин [Kilmer S., Semchyshyn N., Shah G., 2007].

Применение ТХП для коагуляции крови.

Недавние исследования как *in vitro*, так и на моделях животных *in vivo* свидетельствуют о том, что НП ускорят процесс коагуляции крови. После воздействия НП происходят значительные изменения в составе белков и факторов коагуляции крови даже у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию и страдающих гемофилией. В настоящий момент нет окончательного понимания конкретных биохимических механизмов, вовлеченных в процесс ускоренной коагуляции. Известно, что процесс физиологической коагуляции крови запускается посредством избирательного воздействия на определенные белки крови, при этом высвобождение ионов кальция или изменение рН, также как температура самого газа и температура на поверхности крови не играют значительной роли в данном процессе [Fridman A., 2008]. Последние исследования в этой области выявили гем-ассоциированный механизм коагуляции крови под воздействием НП. Окисленная форма гема - гематин, активирует процесс образования поперечных сшивок между мономерами фибрина при помощи ковалентных изопептидных связей. Непосредственно гем, а также НП генерируют перекись водорода, что необходимо для процесса поперечного сшивания мономеров фибрина. Установлено, что наиболее важный в процессе коагуляции крови белок фибриноген, вследствие координирования с гемом железа формирует гем-протеиновый комплекс, обладающий псевдо-пероксидазной активностью, и в присутствии перекиси водорода, комплекс индуцирует образование сшивок между мономерами фибрина, что, в конечном итоге, приводит к образованию нерастворимого фибрин-полимера. Понимание выявленного механизма очень важно для расширения внедрения ТХН в клиническую практику с целью более эффективного управления процессами гемостаза, тромбоза и др. [Ke, Z., Huang Q, 2016].

Потенциальные области применения ТХП.

Еще одной перспективной областью применения ТХП в дерматологии является лечение кожного лейшманиоза. Фридманом и соавт. установлена 100% инактивация промастигот *L. major* в течение 20 с, тогда как воздействие НП в течение 2 мин приводит к инаktivации только 20 % макрофагов человека [Fridman G., Shereshevsky A., Peddinghaus M., 2006].

Применение ТХП в терапии целого ряда заболеваний кожи вирусной и бактериальной этиологии, таких как пиодермия, фолликулит или эктима, грибковые поражения, в том числе, грибок стопы, может значительно повысить результативность проводимого лечения [Morfill G.E., Shimizu T., Steffes B., Schmidt H.U., 2009].

Несомненна перспективность внедрения ТХП в области стоматологии. Благодаря уникальным свойствам проникновения в микроскопически малые отверстия, ТХП станет незаменимой при лечении пародонтита, хронического гингивита, а также терапии инфицированных корневых каналов. В сочетании с перекисью водорода наблюдается отбеливающий эффект наравне с удалением белковых образований с поверхности зубов [Lee H.W., Kim G.J., Kim J.M., 2009].

Заключение.

Вследствие междисциплинарной кооперации таких областей, как медицина, физика, химия, биология и микробиология, плазменная медицина является инновационной и динамичной отраслью для исследований в ближайшем будущем. И хотя многие механизмы действия НП на живые объекты до сих пор не изучены, получаемые результаты проводимых ныне исследований свидетельствуют об огромном потенциале этой области.

Несомненна все более возрастающая роль применения ТХП в терапии и профилактике различных, в особенности инфекционных заболеваний. Существует ряд мнений, что ТХП по своей значимости сопоставима с тем

прорывом в медицине, который привнесло открытие антибиотиков. Предстоит выяснить все преимущества от внедрения ТХП по сравнению с традиционными методами лечения в медицине, особенно в сфере экономики.

Список использованной литературы:

1. von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD. Plasmas for medicine. *Phys Rep.* 2013;530:291–320.
2. Heinlin J., Morfill G., Landthaler M., Stolz W., Isbary G., Zimmermann J.L., Shimizu T., Karrer S. Plasma medicine: possible applications in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8(12):968-76.
3. Karrer S., Arndt S. Plasma medicine in dermatology: Mechanisms of action and clinical applications. *Hautarzt.* 2015; 66(11):819-28.
4. Gay-Mimbrera J., García M.C., Isla-Tejera B., Rodero-Serrano A., García-Nieto A.V., Ruano J. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Adv. Ther.* 2016; 33(6):894-909.
5. Lademann J., Richter H., Alborova A., Humme D., Patzelt A., Kramer A., Weltmann K.D., Hartmann B., Ottomann C., Fluhr J.W., Hinz P., Hubner G., Lademann O. Risk assessment of the application of a plasma jet in dermatology. *J. Biomed. Opt.* 2009; 14: 054025.
6. Kalghatgi S., Fridman A., Friedman G., Clyne A.M. Non-thermal plasma treatment enhances proliferation of endothelial cells. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
7. Isbary G., Morfill G., Schmidt H.U., Georgi M., Ramrath K., Heinlin J., Karrer S., Landthaler M., Shimizu T., Steffes B., Bunk W., Monetti R., Zimmermann J.L., Pompl R., Stolz W. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(1): 78-82.
8. Lipatov K.V., Sopromadze M.A., Shekhter A.B., Emel'ianov A., Grachev S.V. [Use of gas flow with nitrogen oxide (NO therapy) in combined treatment of purulent wounds]. *Khirurgiia (Mosk)* 2002: 41–3.

9. Daeschlein G., Darm K., Niggemeier M., Majunke S., von Woedtke T., Kindel E., Weltmann K.D., Juenger M. Selective antistaphylococcal activity of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) on human skin. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
10. Mertens N., Helmke A., Goppold A., Emmert S., Kaemling A., Wandke D., Vioel W. Low temperature plasma treatment of human tissue. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
11. Foster K.W., Moy R.L., Fincher E.F. Advances in plasma skin regeneration. *J. Cosmet Dermatol* 2008; 7: 169–79.
12. Kilmer S., Semchyshyn N., Shah G., Fitzpatrick R. A pilot study on the use of a plasma skin regeneration device (Portrait PSR3) in full facial rejuvenation procedures. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 101–9.
13. Fridman A. Non-thermal plasma assisted blood coagulation. Cambridge University Press, New York, 2008.
14. Ke, Z., Huang Q. Haem-assisted dityrosine-cross-linking of fibrinogen under non-thermal plasma exposure: one important mechanism of facilitated blood coagulation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26982.
15. Fridman G., Shereshevsky A., Peddinghaus M., Gutsol A., Vasilets V., Brooks A., Balasubramanian M., Friedman G., Fridman A. Bio-medical applications of non-thermal atmospheric pressure plasma. 37th AIAA Plasmadynamics and Lasers Conference. San Francisco, California, USA, 2006.
16. Morfill G.E., Shimizu T., Steffes B., Schmidt H.U. Nosocomial infections –a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New Journal of Physics* 2009; 11: 115019.
17. Lee H.W., Kim G.J., Kim J.M., Park J.K., Lee J.K., Kim G.C. Tooth bleaching with nonthermal atmospheric pressure plasma. *J Endod* 2009; 35: 587–91.