

Аппарат для терапии оксидом азота в условиях искусственного кровообращения

© В.Д. Селемир, С.Н. Буранов, А.С. Ширшин, В.В. Голованов

Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики,
607188 Саров, Нижегородская обл., Россия
e-mail: selemir@vniief.ru

Поступило в Редакцию 11 ноября 2025 г.

В окончательной редакции 20 января 2026 г.

Принято к публикации 3 февраля 2026 г.

Представлены результаты разработки медицинского аппарата для терапии оксидом азота, который может использоваться в условиях искусственного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Синтез оксида азота осуществлялся в термически неравновесной плазме импульсно-периодического диффузного разряда в потоке атмосферного воздуха непосредственно на месте проведения терапии. Применение диффузных разрядов длительностью $t = 5\text{--}6\ \mu\text{s}$ с удельным энерговыделением $P = 1.5\text{--}2\ \text{J}/\text{cm}^3$ позволило получить эффективность синтеза $\omega \approx 2 \cdot 10^{16}$ molecule/J при сроке службы электродной системы плазмохимического реактора более 2000 часов. Внедренная в аппарат отрицательная обратная связь „концентрация оксида азота в системе оксигенации — мощность разряда в реакторе“ обеспечила автоматическое поддержание задаваемой концентрации оксида азота в системе с точностью $\pm 20\%$ в широком диапазоне изменения избыточного газового давления 200–900 Torr. Оксид азота значительно снизил содержание нежелательного свободного гемоглобина в плазме крови.

Ключевые слова: импульсно-периодический диффузный разряд, неравновесная низкотемпературная плазма, синтез оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация, искусственное кровообращение, свободный гемоглобин.

DOI: 10.61011/JTF.2026.06.62995.315-25

Введение

Оксид азота NO — уникальное вещество по своим физиологическим функциям, терапевтическое применение которого подробно рассмотрено в обзорных работах [1–3]. Сегодня оксид азота используют в неонатологии, кардиохирургии, при интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности и в неотложной кардиологии. В исследованиях последних лет доказана безопасность применения NO, а также защитное действие NO по отношению к ряду внутренних органов в условиях искусственного кровообращения (ИК) и вспомогательного кровообращения [4–7].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является самым распространенным вариантом вспомогательного кровообращения. Эта технология способна протезировать функции сердца и легких при выраженных повреждениях и, таким образом, спасать жизнь человека при различных критических состояниях (остановке кровообращения, тяжелой пневмонии, травме грудной клетки). ИК, в свою очередь, — незаменимое средство обеспечения хирургических операций на открытом сердце, опыт применения которого насчитывает уже более семи десятилетий. Однако работа экстракорпоральных контуров (ЭК) как аппарата искусственного кровообращения (АИК), так и ЭКМО сопровождается механическим разрушением мембраны эритроцитов ро-

ликовыми насосами и локальными высокоскоростными потоками (гемолиз) с выходом в плазму крови свободного гемоглобина (Hbf), чьи отрицательные эффекты способны значительно ухудшить результаты обоих жизне-спасающих методов [8–10].

Результаты исследования в [9] показывают, что Hbf вносит важный вклад в послеоперационное острое повреждение почек (ОПП), увеличивая потребление эндогенного NO в плазме и, таким образом, ограничивая его биодоступность. Дефицит NO приводит к васкулопатиям, эндотелиальной дисфункции и ишемическому полиорганному повреждению. Обработка крови оксидом азота в мембранном оксигенаторе АИК и ЭКМО устраняет дефицит NO на уровне микроциркуляции, оказывает нефрозащитный эффект, который проявляется в уменьшении частоты развития ОПП в послеоперационном периоде. Доставка NO реализует органопротективные свойства в результате снижения выраженности оксидативного стресса в плазме крови за счет трансформации оксигемоглобина в метгемоглобин (MetHb), который менее токсичен и более эффективно выводится из организма печенью. Доставка NO не сопровождается клинически значимым повышением содержания MetHb (более 5% от общей концентрации гемоглобина).

В отличие от ингаляционной NO-терапии, процедура ИК и ЭКМО с применением оксида азота вызывает снижение сатурации артериальной крови (SaO₂). Этот

результат учитывается при анализе данных оператором, который восстанавливает прежнюю величину параметра SaO_2 увеличением концентрации кислорода в газовом контуре оксигенатора.

Целесообразность получения NO в газовом потоке непосредственно на месте проведения лечебных процедур стимулировало одно из перспективных направлений — технологию применения NO, получаемого в плазмохимических реакциях при воздействии на атмосферный воздух электрических разрядов [11–14].

Следует отметить, что традиционные плазмохимические реакторы (ПХР) с резко неоднородной геометрией электрического поля в разрядном промежутке, включающие остроконечные и проволочные электроды, а также ручной способ регулирования производительности разряда, при включении в газовую часть схемы ЭК демонстрируют следующие недостатки:

1) существенно ограниченный ресурс работы (около нескольких сотен часов) вследствие высокой скорости распыления краев вышеуказанных электродов [13];

2) значительное отвлечение внимания медицинского персонала на процедуру поддержания заданной концентрации NO на входе мембранного оксигенатора в ответ на манипуляции с составом и давлением смеси в контуре ЭКМО или ИК, которые могут потребоваться после периодически (минимальный интервал — 15 min) проводимых анализов крови пациента на предмет газового состава, кардиоспецифических маркеров и др.

Поэтому весьма актуальным представляется решение научно-технической задачи с целью создания высокоскоростной NO-аппаратуры, имеющей возможность автоматического поддержания заданной концентрации NO в газовом потоке мембранного оксигенатора в условиях кардиохирургической операционной или палаты интенсивной терапии, рабочая нагрузка которой может составлять 1500–2000 h в год.

1. Результаты исследования разряда в ПХР

Для решения поставленной задачи в разработанном аппарате синтез оксида азота осуществлен в ранее опубликованном авторами статьи кольцевом ПХР [15], эскиз которого представлен на рис. 1. Здесь же приведена схема электрических и оптических измерений ПХР [16], подключенного к источнику питания I .

Кольцевой разрядный промежуток с резко неоднородной геометрией электрического поля шириной 4 mm образован внутренней поверхностью цилиндрического дюралюминиевого электрода 2 диаметром 60 mm и внешним острозаточенным краем дискового электрода 3 диаметром 52 mm, выполненным из нержавеющей стали. Толщина диска составляет 3 mm, радиус заострения — 0.1 mm. Ввод воздуха в кольцевой промежуток и его вывод производится через каналы 4, 5, выполненные во внешнем электроде 2 по касательным к его внутренней

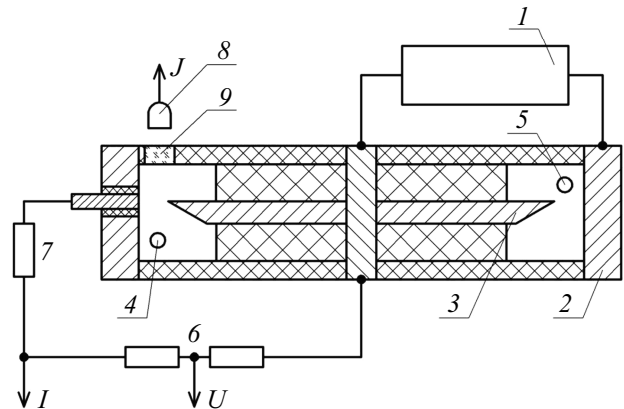


Рис. 1. Эскиз ПХР и схема экспериментального стенда: 1 — источник питания, 2 — цилиндрический электрод, 3 — дисковый электрод, 4 — входной канал, 5 — выходной канал, 6 — делитель напряжения, 7 — токовый шунт, 8 — фотоэлектронный умножитель, 9 — кварцевое окно.

поверхности. При этом одна часть потока выводится наружу ПХР с объемной скоростью v_g , а другая часть потока, задержавшаяся в объеме, поддерживает вихревое движение.

В экспериментах регистрировались напряжение U между электродами, ток в канале разряда I_{ch} , интенсивность светового излучения J , интегральный спектр излучения разряда и концентрация NO, диоксида азота (NO_2), озона (O_3). Измерения временных и амплитудных характеристик сигналов производились с помощью осциллографа с полосой пропускания 500 MHz и скоростью оцифровки 2 Gs/s. Для регистрации напряжения использовался малоиндуктивный делитель 6 с полосой пропускания 75 MHz. Ток разряда измерялся шунтом 7 с измерительной площадкой диаметром 2 mm, встроенной в электрод 2 напротив края дискового электрода 3. Чтобы обеспечить одинаковый уровень площадки относительно электрода, вся конструкция после сборки полировалась. Шунт изготовлен из высокочастотного резистора, помещенного в цилиндрический обратный токопровод. Временные параметры шунта: время нарастания импульса 2.5 ns, полуширина импульса на полувысоте 5 ns. Фотографирование внешнего вида разряда осуществлялось фотоаппаратом Canon EOS 400D. Время выдержки фотоаппарата t_f варьировалось. Временная развертка излучения J производилась микроканальным фотоэлектронным умножителем 8 марки С 1372 в области $\lambda = 260\text{--}900\text{ nm}$ через окно 9 из кварца КУ-1 во фланце ПХР. Временные параметры фотоумножителя: время нарастания импульса 3 ns, полуширина импульса на полувысоте 6 ns. Перед фотоумножителем могли устанавливаться светофильтры. Спектр разряда регистрировался спектрометром USB 4000 „Ocean“. Температура воздуха регистрировалась измерителем ИВТМ-7 с абсолютной погрешностью измерений температуры не более $\pm 0.2^\circ\text{C}$. Для измерения концентраций NO и

NO₂ использовались газоанализаторы АГМ-510 двух модификаций: АГМ-510 МН — для низких концентраций и АГМ-510 МВ — для высоких. Пределы допускаемой относительной погрешности газоанализаторов ±10%. Измерения концентрации O₃ производились анализатором озона „3.02 П-Р“ с диапазоном измеряемых концентраций 0–100 μg/m³. Минимальный уровень регистрируемых концентраций озона 1 μg/m³, предел основной погрешности измерений ±20%.

На рис. 2 показано подключение электродов ПХР к резонансному контуру источника питания *I*, выполненного по мостовой схеме, в которой силовые коммутаторы шунтированы обратными диодами [17,18]. На „мост“ подавалось напряжение 320 В.

Колебательный контур включает последовательно соединенные индуктивность $L_r = 76 \mu\text{H}$, конденсатор $C_r = 50 \text{ nF}$ и первичную обмотку повышающего трансформатора TV ($K_{Tr} = 25$), к вторичной обмотке которого подключен ПХР, имеющий собственную емкость 10 pF. Таким образом, электроды ПХР являются элементом колебательного контура, в котором и происходит выделение энергии. Для измерения тока I_r в контуре применялся воздушный трансформатор тока (пояс Роговского), представляющий собой катушку, индуктивно связанную с контуром.

В резонансном контуре возбуждаются однопериодные колебания тока I_r (рис. 3).

Частота следования f этих минипульсов могла варьироваться от однократной до $f = 10.5 \text{ kHz}$. При этом полярность первого импульса в последовательности таких минипульсов чередуется. При отсутствии разряда период колебаний тока I_r равен $\sim 7 \mu\text{s}$, отношение амплитуд второй полуволны к первой составляет ~ 0.8 . При зажигании разряда, являющегося нелинейной нагрузкой, амплитуда и длительность второй полуволны зависят от частоты f . На осциллограмме 2 приведено характерное событие при $f < 40 \text{ Hz}$, в котором обратная полуволна I_r практически не образовалась, так как вся энергия контура вложилась в разряд в первой полуволне I_r .

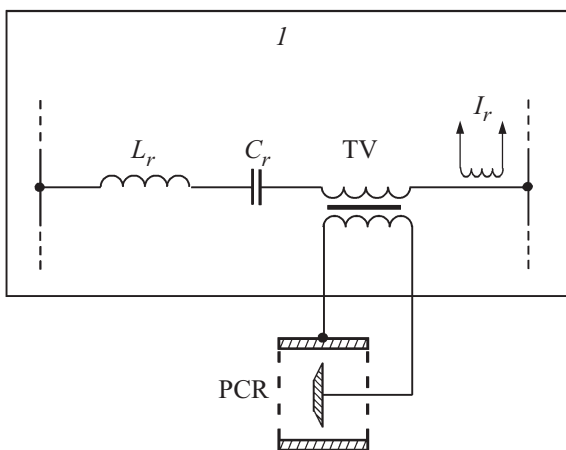


Рис. 2. Эскиз электрического подключения ПХР к источнику питания *I*.

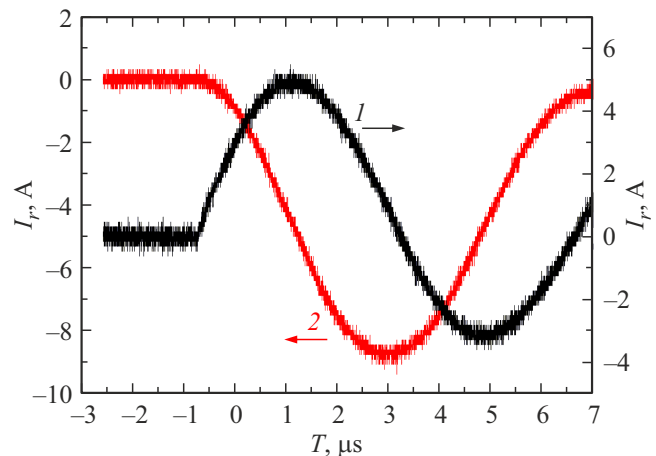


Рис. 3. Осциллограммы тока I_r в контуре ИП: 1 — в отсутствие разряда, 2 — при наличии разряда, $f = 5 \text{ Hz}$.

В области частот $f \geq 40 \text{ Hz}$ обратная полуволна тока всегда присутствует. Соответственно на электродах ПХР формируются двуполярные импульсы с начальной скоростью нарастания напряжения в первом импульсе около $2.5 \cdot 10^9 \text{ V/s}$. Амплитуда второго импульса в несколько раз меньше амплитуды первого.

На рис. 4 представлены типичные осциллограммы импульсов положительного напряжения на дисковом электроде U , тока I_{ch} в канале разряда и тока I_r в резонансном контуре ИП при частоте $f \geq 300 \text{ Hz}$. В случае отрицательного напряжения U результаты измерений в указанной области частот f статистически не отличались.

Форма импульса тока I_{ch} отчетливо демонстрирует, что разряд имеет две выраженные фазы: быструю t_1 и квазистационарную t_2 .

В быстрой фазе первый импульс тока с амплитудой $I_1 = 2-3 \text{ A}$ и длительностью $t_1 \approx 0.25 \mu\text{s}$ (по уровню 0.1) формируется в основном током разрядки внутренней электрической емкости ПХР $C_{ch} = 10 \text{ pF}$, заряженной до напряжения межэлектродного пробоя $U_1 = 2.5-3.5 \text{ kV}$. Вклад в общую энергию разряда источника питания, вырабатывающего импульсы микросекундного диапазона, здесь незначителен.

После полного разряда емкости C_{ch} дальнейшая эволюция искрового разряда определяется источником тока, выполненным по схеме мостового преобразователя с последовательным резонансным контуром, волновое сопротивление которого задает максимальный ток во второй фазе разряда [17]. После завершения кратковременного переходного процесса в контуре ПХР через плазму протекает второй импульс тока с амплитудой $I_2 = 0.2-0.4 \text{ A}$ и длительностью по основанию $t_2 \approx 5.5 \mu\text{s}$. При этом соответствующее напряжение достигает $U_2 = 0.3-0.5 \text{ kV}$.

На рис. 5 приведены осциллограммы интенсивности светового излучения J разряда в диапазоне длин волн

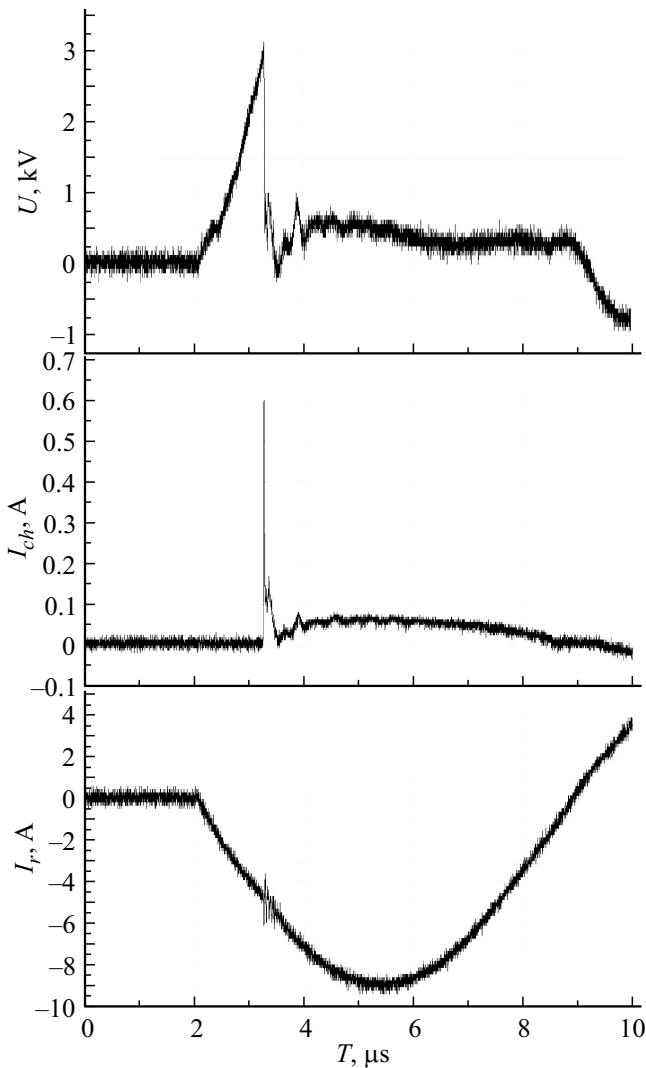


Рис. 4. Осциллограммы импульсов напряжения U , тока I_{ch} и тока I_r .

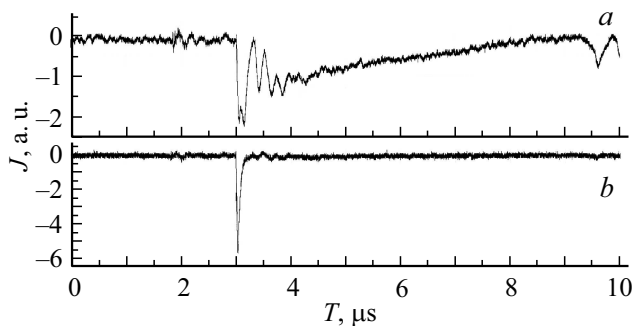


Рис. 5. Осциллограммы интенсивности J : a — в полосе длин волн $\lambda = 280\text{--}380\text{ nm}$; b — в полосе $\lambda = 440\text{--}700\text{ nm}$.

$\lambda = 280\text{--}380\text{ nm}$, вырезанного светофильтром УФС-2, и в диапазоне $\lambda = 440\text{--}700\text{ nm}$, вырезанного светофильтром ЗС-8.

Сопоставление осциллограмм J и I_{ch} демонстрирует, что высокоинтенсивное ультрафиолетовое (УФ) излучение сопровождается только быстрой фазой разряда t_1 , тогда как излучение видимой области присутствует в обеих фазах t_1 и t_2 .

На рис. 6 показаны спектры разряда в воздухе и в кислороде, зарегистрированные в одинаковых ПХР при частоте повторения импульсов источника питания $f = 4.5\text{ kHz}$.

Сопоставление спектрограмм показывает, что в спектре воздуха кроме хорошо известного набора полос второй положительной системы (2 п.с., 290–380 nm) молекулы азота присутствуют несколько пиков атомарного кислорода. В электродной системе ПХР в значительном количестве присутствует алюминий и железо. Однако на обеих спектрограммах зарегистрирована только пара интенсивных линии на длинах волн 394.4 и 396.15 nm, которые идентифицированы как линии излучения иона алюминия (AlII) [19]. Линий железа [20], превышающих фоновое излучение, не обнаружено.

На рис. 7 представлены интегральные фотографии разрядного промежутка, сделанные при различных выдержках t_f фотоаппарата. Частота импульсов источника питания $f = 1.56\text{ kHz}$, объемная скорость потока в ПХР — $v_g = 1\text{ l/min}$.

Фотография на рис. 7, a демонстрирует, что в каждый момент времени под действием импульса питания существует только один искровой разряд, который представляет собой шнур диффузного свечения диаметром $d = 0.3\text{--}0.5\text{ mm}$, перекрывающий межэлектродный зазор шириной $h = 4\text{ mm}$. У электродов расположены об-

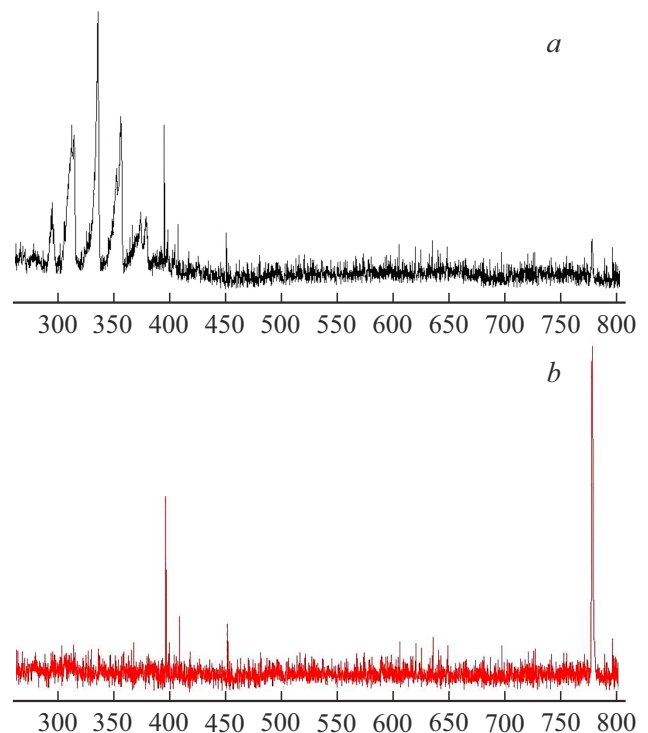


Рис. 6. Спектр разряда: a — в воздухе; b — кислороде.

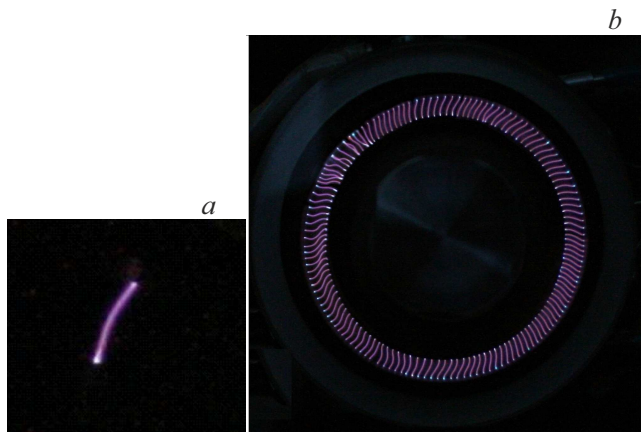


Рис. 7. Интегральные фотографии разряда: *a* — $t_f = 0.25$ ms, *b* — $t_f = 92$ ms. На фотографии *b* выдержка на 5 ms больше времени, которое требуется каналу для выполнения полного кругового движения, поэтому изображения восьми каналов частично совместились друг с другом.

ласти более интенсивного свечения длиной 0.3–0.6 mm. При длине шнура ≈ 4 mm характерный объем плазменного шнура есть $V_{ch} \approx 5 \cdot 10^{-4}$ cm³. Шнур диффузного разряда имеет слабовыпуклую форму по направлению перемещения газового потока.

Как следует из фотографии с большой выдержкой (рис. 7, *b*), с каждым следующим импульсом диффузный разряд формируется в новом месте, постепенно перемещаясь в направлении газового потока по всему кольцевому промежутку. При этом основания каждого следующего шнура разряда формируются на поверхности электродов с шагом, превышающим диаметр *d*.

Установлено, что равномерное смещение диффузного разряда наблюдается при частоте $f \geq 0.2$ kHz. При меньших частотах концы разряда на длительное время „привязываются“ к определенным областям поверхности электродов.

Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что плазма в канале диффузного разряда, возбужденного резонансным источником питания, не успевает термализоваться.

Информацию о характерной температуре плазмы *T* в канале диффузного разряда, в том числе области, прилегающей к электродам, можно получить из сравнения интегральных спектров разряда в воздухе и кислороде, зарегистрированных в одинаковых электроразрядных условиях (рис. 6). На обеих спектрограммах присутствуют тесно расположенные две линии излучения иона алюминия (AlII) на длинах волн 394.4 и 396.15 nm. При этом линий излучения железа, убедительно превышающих фоновое излучение, не обнаружено. С учетом того что температура плавления алюминия и железа, входящих в состав электродов, составляет соответственно ~ 930 и ~ 1810 K, оценка диапазона температуры плазмы *T* дала величину 950–1800 K (0.08–0.16 eV).

На термическую неравновесность разряда в быстрой фазе t_1 разряда указывает импульс УФ-излучения, выделенного светофильтром из оптического стекла УФС-2 (рис. 5, *a*). Сам факт регистрации суммарного излучения полос 2 п.с. (290–380 nm) молекул азота $N_2(C^3\Pi_u^+) \rightarrow N_2(B^3\Pi_g^+)$ указывает на то, что плазма содержит достаточное количество электронов с энергией T_{e1} в диапазоне 9–18 eV, необходимых для получения возбужденных состояний $N_2(C)$ в течение быстрой фазы разряда. На значительное количество электронов с энергией T_{e1} в диапазоне 7–11 eV указывают также пики излучения атомарного кислорода в спектрограмме на рис. 6, *b*, возникающие в результате процесса ударной диссоциации молекул кислорода.

Отношение T_{e1} к температуре газа в шнуре $T_{e1}/T \gg 1$, что говорит о сильной термической неравновесности плазмы вследствие кратковременности прошедшего через нее в фазе $t_1 \approx 0.25$ μ s импульса тока $I_1 = 2-3$ A. Среднее сопротивление разряда в интервале t_1 составляет $R_1 \approx U_1/2I_1 = 1$ k Ω . При расчете плотности тока j_1 брался видимый диаметр диффузного шнура, $j_1 \approx 2.8 \cdot 10^3$ A/cm².

Энерговклад в разряд в быстрой фазе определялся интегрированием произведения тока $I_{ch}(t)$ в канале разряда и напряжения $U(t)$ на электродах в интервале времени t_1 . При интегрировании учитывались результаты измерения относительной временной задержки в измерительных трактах I_{ch} и U , выполненного с помощью импульсного генератора. С учетом объема плазменного шнура $V_{ch} \approx 5 \cdot 10^{-4}$ cm³ удельный энерговклад равняется $P_1 \approx 0.3$ J/cm³.

В квазистационарной фазе t_2 разряда после завершения переходного процесса в контуре ПХР ток в шнуре $I_2 = 0.2-0.4$ A определяется элементами колебательного контура, приведенными на рис. 2, а напряжение $U_2 = 0.3-0.5$ kV на разрядном промежутке — сопротивлением канала. Среднее сопротивление разряда составляет $R_2 \approx U_2/2I_2 = 1.3$ k Ω , плотность тока во второй фазе — $j_2 \approx 2.9 \cdot 10^2$ A/cm².

В интервале t_2 температура плазмы разряда уменьшается, величины межэлектродного напряжения U_2 недостаточно для ионизационного размножения электронов. Тем не менее, судя по фотографии на рис. 7, *a*, резонансный источник обеспечивает стабильность диффузного разряда (нет контракции) на протяжении всего временного периода $t_2 \approx 5.5$ μ s.

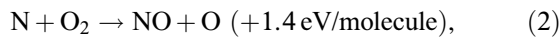
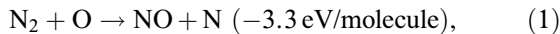
Здесь стоит отметить, что, несмотря на начинающийся распад остывающей плазмы, среднее сопротивление разряда R_2 всего на 30% больше сопротивления R_2 . Возможно, ионизация газа, производимая интенсивной УФ-вспышкой в фазе t_1 (рис. 5, *a*), частично компенсирует убыль электронов в фазе t_2 , что также поддерживает стабильность диффузного разряда [21,22]. Удельный энерговклад в квазистационарной фазе, вычисленный на основании осциллограмм тока $I_{ch}(t)$ и напряжения $U(t)$, составил $P_2 \approx 1.5$ J/cm³.

Считается, что параметры диффузного разряда близки к импульсному тлеющему разряду при атмосферном давлении [23,24], в частности, средняя энергия электронов составляет $\sim 1 \text{ eV}$ (10^4 K), т.е. разряд остается резко неравновесным.

Таким образом, в обеих стадиях разряда легкие „горячие“ электроны при столкновении с молекулами O_2 и N_2 переводят их в возбужденные состояния, способны их ионизировать и приводить к диссоциации. При этом тяжелые компоненты плазмы остаются „холодными“ с температурой T , много меньшей температуры электронов, что смещает термодинамический баланс синтез–диссоциация в сторону преимущественного образования NO („закалка“). Фактически в едином малом объеме канала $V_{\text{ch}} \approx 5 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3$ совмещены процессы генерации плазмы, плазмохимических реакций и „закалки“.

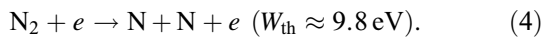
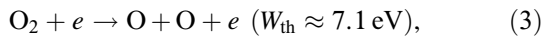
2. Синтез оксида азота

Синтез NO в воздушной $\text{N}_2\text{--O}_2$ смеси происходит с участием свободных атомов азота (N) и кислорода (O) в следующих элементарных реакциях [25]:



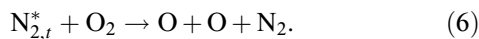
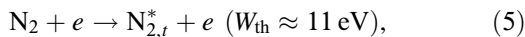
причем скорость процесса синтеза (1),(2) в целом определяется первой эндотермической реакцией.

В первой фазе t_1 разряда наиболее существенными источниками O - и N -атомов для осуществления синтеза NO по (1), (2) являются реакции диссоциации:



Молекулы кислорода и азота достаточно интенсивно распадаются в результате столкновения с электронами (e), получившими большую энергию ($W_e > W_{\text{th}}$).

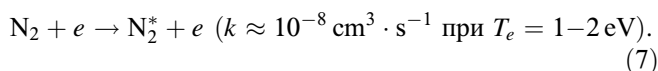
Возможен также альтернативный по отношению к (3) механизм пеннинговой диссоциации:



Здесь $\text{N}_{2,t}^*$ — электронно-возбужденное триплетное состояние молекулы азота. Однако высокий энергетический порог реакции (5) $W_{\text{th}} \approx 11 \text{ eV}$ снижает эффективность пеннинговой диссоциации кислорода.

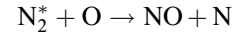
Во второй фазе t_2 разряда основными поставщиками O - и N -атомов для осуществления синтеза NO , согласно процессам (1),(2), становятся реакции с электронами, энергия которых находится в области $1\text{--}2 \text{ eV}$ [23,24].

В этой области энергий сечение колебательного возбуждения молекулы N_2 под действием этой группы электронов имеет ярко выраженный резонанс [26]:



Здесь k — константа скорости реакции.

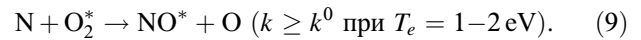
Большое значение резонансной величины k обеспечивает максимальную эффективность реакции возбуждения N_2 (7). Накопленная в молекулах N_2^* энергия при величине энергозклада $P_2 \geq 1.5 \text{ J/cm}^3$ не может уйти в медленный процесс колебательной ($V\text{--}T$)-релаксации (тепловой разогрев газа) [27], так как при высокой скорости накачки уровней N_2 энергию успевает снять быстрая реакция синтеза



$$(k \approx 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1} \text{ при } T_e = 1\text{--}2 \text{ eV}). \quad (8)$$

Также имеет место быстрая нерезонансная передача энергии от молекул N_2^* к молекулам O_2 с характерным временем $\tau_{\text{vO}_2} \approx 1 \mu\text{s}$ (при плотности газа $n_0 \approx 3 \cdot 10^{19} \text{ cm}^{-3}$).

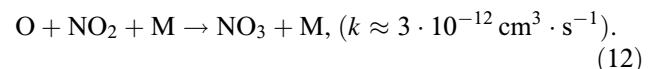
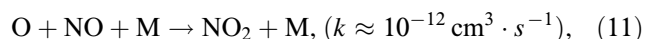
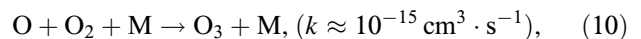
В течение второй фазы, поскольку $t_2 > \tau_{\text{vO}_2}$, нерезонансный межмолекулярный обмен энергией поднимает колебательную температуру T_v кислорода до величины 800 K [28], при которой парная к (8) реакция атомарного азота с возбужденным кислородом O_2^* преодолевает важный скоростной порог $k^0 \approx 3 \cdot 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$:



Так как реакция (9) — экзотермическая, часть колебательно возбужденных молекул оксида азота участвуют в реакции разветвления цепи $\text{NO}^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{NO}_2 + \text{O}$.

При указанной величине k^0 количество O -атомов, поступающих в плазму от реакции (9), становится больше наработки атомарного кислорода в реакциях (3), (6), вырабатывающих его только в активных фазах разряда t_1, t_2 , что обеспечивает самодостаточность производства O .

Более того, за счет наработанных за время t_2 возбужденных молекул N_2^* и O_2^* этот же механизм (8),(9) колебательного возбуждения молекул азота продолжает синтез NO после окончания разряда при $t > t_1 + t_2$, когда ионы и энергичные электроны уже отсутствуют [29]. Фактически плазма в ПХР достигает состояния критичности, при котором указанная пара реакций образует самоподдерживающуюся цепную реакцию, способную компенсировать гибель атомов азота в реакции $\text{N} + \text{N} + \text{M} \rightarrow \text{N}_2 + \text{M}$ и атомов кислорода в сопутствующих тримолекулярных окислительных реакциях:



Здесь величины констант приведены для $T \approx 1200 \text{ K}$, M — молекула или атом.

Синтез в фазе $t > t_1 + t_2$ происходит до тех пор, пока запасенная в интервале времени t_2 в молекулах N_2^* энергия не закончится (может длиться до $100 \mu\text{s}$) [27].

Следует отметить, что из-за наличия отрицательной обратной связи в паре реакций (8), (9), цепной процесс носит управляемый характер. Например, если в реакции (9) резко увеличивается наработка атомарного кислорода, то в результате нерезонансного колебательного обмена между N_2^* и O_2^* колебательная температура T_v молекул N_2^* снижается и соответственно уменьшается скорость реакции (8).

Экспериментальные данные дают основания предполагать, что в разработанном аппарате под действием импульсов источника питания на основе резонансного инвертора тока за синтез оксида азота отвечают два различных механизма (канала) химических процессов — быстрый и медленный. В быстром канале химических реакций, протекающем в первой фазе t_1 разряда, может быть синтез NO через высокопороговые диссоциации азота и кислорода электронным ударом с характерной энергией $W_e \approx 7-11$ eV. В медленном канале, протекающем во второй фазе t_2 , поскольку удельный энергозатрат P_2 превышает порог критической величины 1.5 J/cm^3 [27], возможен синтез NO через колебательно-возбужденные состояния молекул азота с резонансной энергией 1–2 eV. В последнем случае две реакции, $N_2^* + O \rightarrow NO + N$ и $N + O_2^* \rightarrow NO^* + O$, образуют цепной механизм, аналогичный цепному тепловому механизму Зельдовича в равновесной плазме при температуре более 6000 K. Но в отличие от последнего цепная реакция синтеза NO (8), (9) способна эффективно производить NO в существенно более „холодной“ неравновесной плазме.

Следует отметить, что эффективность синтеза NO должна быть высокой, поскольку при указанной температуре плазмы T скорость реакции обратного преобразования молекул NO в азот и кислород $NO + NO \rightarrow N_2 + O_2$ с учетом температурной зависимости ее константы $k \approx 3 \cdot 10^{-11} \exp(-2.7 T) \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, мала. Влияние этой реакции будет существенным только при $T > 2000 \text{ K}$ [28].

При объемной скорости выходного потока $v_g = 1 \text{ l/min}$ была получена максимальная концентрация NO 1200 ppm [15]. Для оценки эффективности синтеза в качестве основного энергозатрата в разряд взята его величина во второй фазе t_2 , равная $1.5 \cdot 10^3 \text{ J/l}$. Эффективность синтеза составила $\omega = (1200/1500) \text{ ppm} \cdot \text{L} \cdot \text{J}^{-1} = 0.8 \text{ ppm} \cdot \text{L} \cdot \text{J}^{-1}$. Или, учитывая, что при нормальных условиях 1 ppm соответствует $2.5 \cdot 10^{16}$ молекул в одном литре, эффективность синтеза NO равна $\omega \approx 2 \cdot 10^{16} \text{ molecule/J}$.

Величина вложенной в разряд энергии во время второй фазы ($\approx 0.74 \text{ mJ}$) примерно в 4 раза превышает величину аналогичной энергии в первой фазе ($\approx 0.18 \text{ mJ}$), в то время как отношение t_2/t_1 много больше — в ~ 18 раз. Последовательный LC-контур инвертора тока „естественно“ ограничил ток разряда и в то же время увеличил его длительность. При этом сохранился объемный характер разряда в виде шнура диаметром $\approx 0.5 \text{ mm}$ диффузного свечения, что снизило

импульсную локальную тепловую нагрузку на поверхность электродов в 4–5 раз, уменьшило их эрозию.

3. Аппарат плазмохимического синтеза оксида азота

Выявленные свойства технологии синтеза NO в кольцевом ПХР под действием импульсов резонансного источника тока были в полной мере востребованы при разработке и создании медицинского аппарата, предназначенного для синтеза NO из окружающего воздуха, подачи NO в контур ЭКМО и при ИК, а также непрерывного мониторинга и поддержания заданной концентрации NO на входе мембранного оксигенатора.

На рис. 8 приведены фотографии аппарата спереди (рис. 8, *a*) и сзади (рис. 8, *b*) [30].

Внешний вид аппарата, изображенный на рис. 8, *a*, представляет собой размещенную на передвижном основании 1 вертикальную композицию последовательно соединенных блоков: блока генерации и подготовки газовой смеси (ПГС) 2, блока контроля газовой смеси (КГС) 3, основного блока — блока сбора и обработки информации (БСОИ) 4 с сенсорным графическим дисплеем. Верхний блок 4 выполнен в виде компьютерного планшета.

На задней стороне блока КГС, представленной на рис. 8, *b*, расположены газовые штуцеры „Контроль“ 1 и „Выход NO“ 2, также на задней стороне блока генерации



Рис. 8. *a* — фотография аппарата спереди: 1 — основание, 2 — блок генерации и ПГС, 3 — блок КГС, 4 — блок СОИ; *b* — фотография аппарата сзади: 1 — штуцер „Контроль“, 2 — штуцер „Выход NO“, 3 — включатель „220 V“, 4 — штуцер „Сброс“.

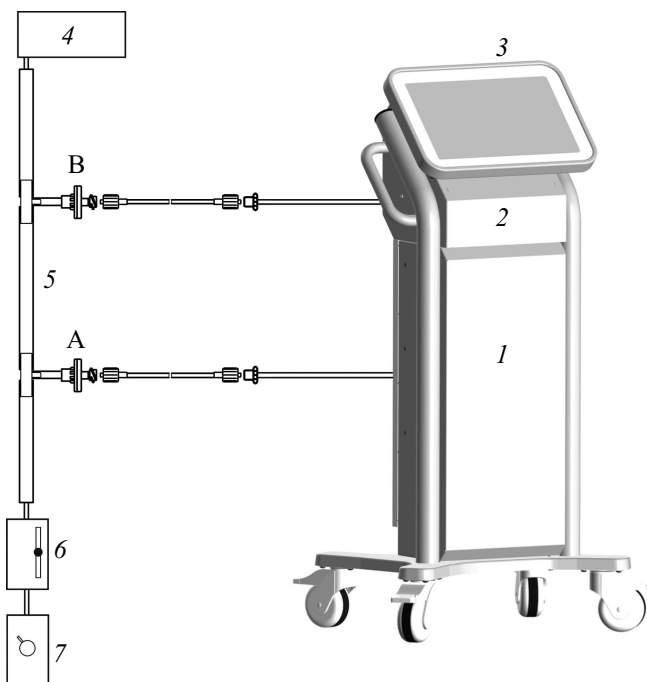


Рис. 9. Схема подключения аппарата в газовую часть схемы ЭКМО: 1 — блок генерации ПГС, 2 — блок КГС, 3 — блок СОИ, 4 — оксигенатор, 5 — магистраль, 6 — регулируемый ротаметр, 7 — смеситель воздуха и кислорода, А — входной тройник, В — выходной тройник.

и ПГС установлены сетевой выключатель „220 V“ 3 и штуцер „Сброс“ 4.

При операциях на сердце в условиях ИК и ЭКМО при использовании NO для лечения жизнеугрожающих состояний подключение аппарата в схему ИК или ЭКМО проводится до начала процедуры ЭКМО, согласно газовой схеме, приведенной в [9,10] (рис. 9). Штуцер „Выход NO“ соединяется с входным тройником А на входе магистрали подачи 5 газо-воздушной смеси в оксигенатор 4, а штуцер „Контроль“ соединяется с выходным тройником В, находящимся между выходом этой магистрали 5 и входом в оксигенатор 4. Нажатием на выключатель „220 V“ подают электропитание на аппарат.

Работа аппарата в схеме ЭК осуществляется следующим образом. После начала вспомогательного кровообращения (процедуры ЭКМО), включающего подачу в газовый контур оксигенатора 4 подготовленной в смесителе 7 и ротаметре 6 кислородно-воздушной смеси с объемной скоростью 2 л/мин, включают БСОИ. Последний автоматически приводит в рабочее состояние другие входящие в состав аппарата блоки. На экране монитора БСОИ задают величину концентрации NO на входе в оксигенатор, равную, например, 100 ppm, и запускают в блоке генерации и ПГС синтез оксида азота. Очищенная от NO₂ газовая смесь из штуцера „Выход NO“ через входной тройник поступает в начальную часть контура ЭКМО и, по мере продвижения к оксигенатору, перемешивается с газоздушным потоком. Через выходной

тройник основная часть потока направляется в оксигенатор для обработки и оксигенации крови, а часть его ответвляется обратно в аппарат для газоанализа в блоке КГС. В процессе оксигенации мембрана оксигенатора может подвергаться значительному трансмембранному переменному давлению. С целью повышения надежности снижают механическую нагрузку на мембрану путем выравнивания скоростей подачи из аппарата и забора в аппарат NO-содержащих смесей. После прохождения блока КГС газовая смесь очищается от NO₂ до уровня менее 0.5 ppm и выводится в атмосферу через штуцер „Сброс“.

Далее на протяжении периода искусственного или вспомогательного кровообращения медицинский персонал каждые 15–30 min контролирует концентрацию свободного гемоглобина, метгемоглобина, газовый состав крови. Следствием проведенного медицинского анализа является коррекция состава, скорости воздушного потока в контуре ЭКМО и соответственно отклонение концентрации NO в оксигенаторе от заданной. Например, возможно снижение сатурации артериальной крови (SaO₂). Этот результат учитывается при анализе данных оператором, который восстанавливает прежнюю величину параметра SaO₂ увеличением концентрации кислорода в газовом контуре 5 оксигенатора 4 с помощью смесителя 7.

Процессор БСОИ вычисляет степень несоответствия и, согласно разработанному алгоритму, корректирует мощность резонансного источника тока и производительность синтеза NO в ПХР, возвращая ранее заданную величину концентрации NO.

Перед остановкой процедур ИК и ЭКМО с экрана монитора прекращают синтез NO и затем выключают основной блок — БСОИ.

Работа аппарата была протестирована в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации в эксперименте на десяти домашних свиньях, которым выполнялась операция на сердце с использованием ИК [7,10]. Исследование одобрено Биоэтическим комитетом вышеуказанного учреждения (Протокол № ПЗ_22_6_Баутин А.Е._V2 от 08.06.2022).

При добавлении NO в течение 4 h в оксигенатор повреждения почек и печени были меньшими, наблюдалось также уменьшение содержания свободного гемоглобина в плазме крови.

Кроме того, аппарат был использован в Томском национальном исследовательском медицинском центре РАН для проверки гипотезы о том, что периоперационное кондиционирование NO безопасно и снижает частоту острого почечного повреждения (ОПП) [9]. Все выполняемые процедуры осуществлялись согласно нормам приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н „Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики“ от 01.14.16, принципам надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014).

Пациенты были разбиты на две группы по 48 человек в каждой. В основной группе (процедуры с NO) частота развития ОПП была статистически значимо ниже (16.7%) по сравнению с контрольной группой (35.4%).

В обоих медицинских учреждениях аппарат обеспечил высокую точность наработки NO и стабильность его поддержания в автоматическом режиме на протяжении всего периода проведения кардиохирургического вмешательства. Аппарат не содержит токсичных или опасных материалов и не представляет опасности для здоровья в процессе проведения процедур ИК и ЭКМО. Были получены следующие основные технические характеристики.

4. Технические характеристики аппарата

1. Управление аппаратом осуществляется посредством сенсорного экрана.

2. Аппарат обеспечивает работу при подключении к контуру ЭКМО с объемным расходом потока 2–4 l/min при избыточном давлении 200–900 Torr.

3. Объемный расход NO-содержащей газовой смеси на выходе из аппарата равен (0.7 ± 0.2) l/min.

4. Объемный расход газовой смеси в пробе, забираемой для мониторинга равен (0.7 ± 0.2) l/min.

5. Диапазон задаваемой и автоматически поддерживаемой концентрации NO на входе в мембранный оксигенатор составляет 0–200 ppm. Допустимое отклонение от устанавливаемых значений концентраций NO составляет $\pm 20\%$.

6. Аппарат осуществляет мониторинг концентрации NO, NO₂ в газовой смеси. Показания концентрации выводятся на сенсорный экран.

7. Потребляемая мощность не более 250 W.

8. Средний ресурс работы ПХР до смены электродов не менее 2000 h.

9. Масса аппарата не более 50 kg.

10. Габаритные размеры аппарата (не более): высота 1300 mm, ширина 750 mm, глубина 550 mm.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высоких эксплуатационных параметрах аппарата на основе синтеза NO в импульсном диффузном разряде, удовлетворяющих требованиям применения в кардиохирургии и интенсивной терапии.

1. Аэродинамическое равномерное перемещение области формирования диффузного канала вдоль кольцевого разрядного промежутка ПХР, синхронизованное с частотой резонансного источника питания, во-первых, уменьшило локальную эрозию в области контакта поверхности электродов реактора с умеренно нагретой плазмой канала ($T \leq 1800$ K) и, во-вторых, усреднило общее количество испаренного материала

по траектории перемещения диффузного разряда. Из-за этого замедлилось притупление („стачивание“) краев электродной системы, радиус закругления которых задает напряженность электрических полей в разрядном промежутке, и соответственно скорость реакций синтеза NO (3), (4), (8), (9), от которых зависит производительность ПХР. Срок службы электродной системы, определяемый как время непрерывной работы ПХР, при котором его максимальная производительность снижается на 20%, составил не менее 2000 h.

2. В определенных количествах происходит наработка озона (O₃), например, в реакции (10). Однако в выходном потоке ПХР озона практически не обнаружено (много меньше санитарной нормы — 0.1 mg/m³), так как при температуре 950–1800 K озон разрушается в реакции диссоциации $O_3 + M \rightarrow O_2 + O + M$, а его остаточные молекулы вступают в реакции окисления оксидов азота (11), (12). Малое количество токсичных побочных продуктов этих реакций (NO₂, NO₃) избирательно и полностью поглощается пропусканием газового потока ПХР через натронную известь массой 400 g.

3. В объеме ПХР с кольцевым разрядным промежутком происходит активное перемешивание нагретых малых объемов газа $V_{ch} \approx 5 \cdot 10^{-4}$ cm³, заключенных в отдельных каналах импульсно-периодического разряда, со значительно более крупным внутренним объемом (~ 7 cm³) исходного необработанного газа комнатной температуры в паузах между разрядами. Поэтому на выходе ПХР температура T_{out} NO-содержащего газового потока не превышает максимальной температуры человеческого тела (менее 310 K), что повышает безопасность.

4. Возможное продолжение синтеза NO после завершения активной фазы диффузного разряда снижает тепловую нагрузку на электродную систему ПХР. В случае проведения многочасовых кардиохирургических операций не требуется затрат внимания медицинского персонала на обслуживание и выполнение дополнительных настроек аппарата.

Применение разработанного аппарата совместно с устройствами АИК и ЭКМО представляется клинически обоснованным. Остальные технические требования будут получены в результате медицинских исследований, которые, в том числе, предполагают изучение фармакокинетики NO при его контакте с человеческой кровью в оксигенаторе с определением оптимального режима дозирования NO.

Финансирование работы

Работа выполнена за счет средств Государственной корпорации по атомной энергии „Росатом“.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] А.Е. Баутин, В.Д. Селемир, К.Ю. Лапушкина, А.И. Шафикова, Е.С. Курскова, З.Р. Рогова, В.Л. Этин, А.О. Маричев, В.Е. Рубинчик, К.А. Морозов, В.Г. Никифоров, П.С. Ахимов, С.Н. Буранов, В.И. Карелин, А.С. Ширшин, В.В. Пичугин. В сб.: *Трансляционная медицина*, под ред. Е.В. Шляхто (Атомиздат, СПб., 2020), с. 301.
- [2] В.Д. Селемир, А.Л. Мялицин, А.С. Ширшин, С.Н. Буранов, Д.В. Тришкин, А.А. Серговенцев, А.В. Есипов, А.В. Алехнович, А.В. Филиппов, А.А. Прохорчик, А.Ф. Иволгин, А.Г. Кочетов, О.М. Назаров, А.Г. Калинин, А.А. Шумилин, М.Е. Семенов, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов, А.А. Бощенко, Д.А. Сычев, М.Л. Максимов, С.А. Рыжкин, А.Г. Чучалин, Л.В. Шогенова, Т.В. Заболотских, В.А. Доровских, Т.А. Баталова, А.А. Сергиевич, Г.Е. Уразова, А.В. Троицкий, Т.В. Клыпа, М.А. Бородина. В сб.: *Теория и опыт применения технологии синтеза монооксида азота в газовом разряде (ТИ-АНОКС) при оказании специализированной высокотехнологической помощи в условиях многопрофильной клиники*. Под ред. А.В. Алехновича, В.Д. Селемира (ФГБУ „НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого“ Минобороны России“, М., 2023)
- [3] W. Steudel, W.E. Hurford, W.M. Zapol. *Anesthesiology*, **91**, 1090 (1999).
- [4] L.J. Ignarro, V. Freeman. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology, Third Edition* (Academic Press, 2017)
- [5] Н.О. Каменщиков, И.А. Мандель, Ю.К. Подоксенов, С.Л. Михеев, А.С. Семенов, Л.Н. Маслов, Б.Н. Козлов, В.М. Шипулин. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, **21** (4), 79 (2017). DOI: 10.21688-3472-2017-4-79-86
- [6] Е.К. Барыгин, А.О. Маричев, А.М. Радовский, А.Н. Петухов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, **22** (1), 151 (2025). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-151-162
- [7] А.М. Радовский, И.В. Воротынец, А.А. Атласкин, А.Н. Петухов, С.С. Крючков, М.Е. Атласкина, А.Н. Степакова, А.О. Маричев, Е.К. Барыгин, В.В. Осовских, В.Д. Селемир, С.Н. Буранов, В.В. Голованов, А.С. Ширшин, Ю.В. Валуева, В.В. Пичугин, А.Е. Баутин. *Общая реаниматология*, **20** (1), 50 (2024).
- [8] С.П. Чумакова, В.М. Шипулин, О.И. Уразова. *Патология кровообращения кардиохирургия*, **1**, 65 (2012).
- [9] Н.О. Каменщиков, М.А. Те, Ю.К. Подоксенов, И.В. Кравченко, Е.А. Чурилина, М.С. Козулин, Ю.С. Свирко, А.М. Гусакова, Б.Н. Козлов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*, **4**, 127 (2024). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-4-127-138
- [10] А.Е. Баутин, А.М. Радовский, А.О. Маричев, В.В. Осовских, Н.Ю. Семенова, З.Е. Артюхина, С.Е. Воронин, Л.А. Мурашова, Н.А. Котин, В.А. Цинзерлинг. *Пульмонология*, **34** (3), 350 (2024). DOI: 10.18093/0869-2024-34-3-350-363
- [11] M.A. Malik. *Plasma Chem. Plasma Process*, **36**, 737 (2016). DOI: 10.1007/s11090-016-9698-1
- [12] M. Janda, V. Martisovits, K. Hensel, Z. Machalala. *Plasma Chem. Plasma Process*, **36**, 767 (2016). DOI: 10.1007/s11090-016-9694-5
- [13] Yu. Binglan, A.H. Blaesi, C. Noel, R. Grigory, Z. Luca, J. Rosemary, A. Morrese, D. Dobrynin, M. Rajeev, D.B. Bloch, W.M. Zapol. *Nitric Oxide*, **60**, 16 (2016).
- [14] В.Д. Селемир, С.Н. Буранов, А.С. Ширшин. *Пульмонология*, **34** (3), 409 (2024). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416
- [15] С.Н. Буранов, В.И. Карелин, В.Д. Селемир, А.С. Ширшин. Патент RU № 2593297, (2016).
- [16] С.Н. Буранов, В.В. Горохов, В.И. Карелин, В.Д. Селемир, А.С. Ширшин. *ЖТФ*, **90** (5), 755 (2020). DOI: 10.21883/ЖТФ.2020.05.49175.220-19
- [17] В.А. Головацкий, Г.Н. Гулякович, Ю.И. Конев, Г.М. Малышков, В.И. Мелешин, К.П. Полянин, И.Н. Соловьев, Ю.Ф. Опадчий, А.И. Юрченко, В.В. Мосин. *Источники вторичного электропитания*, под ред. Ю.И. Конева (Радио и Связь, М., 1990), 2-е изд.
- [18] С.Н. Буранов, В.В. Горохов, В.И. Карелин, П.Б. Репин. *ПТЭ*, **42** (1), 134 (1999).
- [19] А.К. Шуаибов, А.Й. Миня, А.А. Малинина, Р.В. Грицак, А.Н. Малинин, Ю.Ю. Билак, М.И. Ватрала. *Электронная обработка материалов*, **57** (5), 34 (2021). DOI: 10.52577/ЕОМ.2021.57.5.34
- [20] В.С. Курбанисмаилов, Р.И. Голятина, С.А. Майоров, Г.Б. Рагимханов, З.Р. Халикова, И.Г. Рамазанов. *Прикладная физика*, **4**, 24 (2020).
- [21] В.В. Осипов. *УФН*, **190** (3), 246 (2000).
- [22] В.В. Осипов, В.В. Лисенков. *Письма в ЖТФ*, **25** (19), 74 (1996).
- [23] В.В. Лунин, М.П. Попович, С.Н. Ткаченко. *Физическая химия озона* (МГУ, М., 1998)
- [24] Э.М. Базелян, Ю.П. Райзер. *Искровой разряд* (МФТИ, М., 1977)
- [25] Я.Б. Зельдович, П.Я. Садовников, Д.А. Франк-Каменецкий. *Окисление азота при горении* (АН СССР, М., Л., 1947)
- [26] А.В. Елецкий, Л.А. Палкина, Б.М. Смирнов. *Явления переноса в слабоионизованной плазме* (Атомиздат, М., 1975)
- [27] В.Д. Русанов, А.А. Фридман, Г.В. Шолин. В сб.: *Химия плазмы*, под ред. Б.М. Смирнова (Атомиздат, М., 1978), в. 5, с. 232.
- [28] В.Н. Кондратьев. *Константы скорости газофазных реакций* (Наука, М., 1970)
- [29] В.М. Атаманов. *Физика плазмы*, **5** (1), 204 (1979).
- [30] В.Д. Селемир, С.Н. Буранов, А.С. Ширшин, В.В. Голованов. Решение о выдаче патента на промышленный образец АППАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОКСИДОМ АЗОТА № 25P0007362/2025502042, (2025)