

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: +79064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Оплочко Степан Сергеевич, врач-терапевт терапевтического отделения; тел.: +79624430150; e-mail: kelten@bk.ru

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: +79682683497; e-mail: ngladkih@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: +79282938068; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Батаева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением; тел.: +79188610843; e-mail: anna-batayeva@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2024

УДК 557.24:612.014.462

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080>

ISSN – 2073-8137

Современные представления о применении холодной плазмы в медицинских целях: перспективы и подходы

К. П. Воробьев¹, А. Б. Зиннурова¹, О. В. Бакина^{1,2}, Л. В. Спирина¹, Т. В. Жаворонок¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Current knowledge concerning employing cold plasma for medical purposes: potential and approaches

Vorobev K. P.¹, Zinnurova A. B.¹, Bakina O. V.^{1,2}, Spirina L. V.¹, Zhavoronok T. V.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Холодная плазма (ХП) – перспективный метод терапии злокачественных новообразований. Реализация противоопухолевых эффектов ХП связана с генерацией активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). В обзоре отражены современные представления о влиянии ХП на редокс-статус клетки, сигнальные пути клеточной гибели: апоптоз, пироптоз, аутофагию, иммуногенную клеточную гибель. Обобщены данные о транспорте АФК и АФА клетки, окислительной модификации макромолекул (ОММ). Представлены механизмы влияния ХП на митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ЭПР) и пероксисомы. Обсуждаются проблемы, связанные с исследованиями ХП и ее внедрением в практическую медицину.

Ключевые слова: холодная плазма, активные формы кислорода, активные формы азота, онкология, опухоли

Cold plasma (CP) is a promising type of therapy to be employed for treating malignant neoplasms. The antitumor effect of CP is associated with the generation of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen (RNS). This article offers a look at the currently available ideas regarding the effect that CP has on the redox status of cells, signaling pathways of cell death: apoptosis, pyroptosis, autophagy, immunogenic cell death. There is also a summary offered, which involves data on the transport of ROS and RNS cells, as well as oxidative modification of macromolecules. There are CP mechanisms viewed, which stand behind the influence on mitochondria, endoplasmic reticulum (ER) and peroxisomes. The discussion contained herein focuses on CP and its implementation in practical medicine.

Keywords: cold plasma, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, oncology, tumors

Для цитирования: Воробьев К. П., Зиннурова А. Б., Бакина О. В., Спирина Л. В., Жаворонок Т. В. Современные представления о применении холодной плазмы в медицинских целях: перспективы и подходы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):357-362. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080>

For citation: Vorobev K. P., Zinnurova A. B., Bakina O. V., Spirina L. V., Zhavoronok T. V. Current knowledge concerning employing cold plasma for medical purposes: potential and approaches. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):357-362. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080> (In Russ.)

АФА – активные формы азота
 АФК – активные формы кислорода
 ОММ – окислительная модификация макромолекул
 ОС – окислительный стресс

ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ХП – холодная плазма
 ЭПР – эндоплазматический ретикулум

Холодная плазма (ХП) – поток ионизированного газа, имеющий относительно низкую температуру и активирующий различные молекулы и частицы [1, 2]. В частности, холодная плазма способна инициировать образование активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) в биологических системах [3]. В последние десятилетия было доказано важное значение АФК и АФА в процессах пролиферации, дифференцировки, апоптозе клеток, иммунном ответе, аутофагии и течении воспалительной реакции [4]. Минимальная разность температур между ХП и человеческими тканями, а также возможность оказывать моделирующее влияние на различные физиологические процессы послужили мощным толчком к изучению ХП в медицинской сфере, в том числе в онкологии [5]. Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями ежегодно растет, поэтому изучение новых перспективных методов терапии, таких как облучение холодной плазмой, представляет крайне важную задачу [6].

В исследовании А. М. Hirst с соавт. была представлена модель генерации АФК и АФА в результате взаимодействия плазменной струи с воздухом и растворителями [7]. Однако непосредственные механизмы реализации их противоопухолевых эффектов представляют дискуссионный вопрос.

Молекулярные особенности влияния холодной плазмы на клетки

На данный момент точно установлено, что избыточная продукция АФК и АФА является ключевым звеном в развитии окислительного стресса (ОС), что может привести к гибели клетки ввиду глобальной окислительной модификации макромолекул (ОММ). Этими патогенетическими механизмами исследователи обосновывают противоопухолевые эффекты холодной плазмы, поскольку последняя способна продуцировать десятки различных АФК и АФА [8]. Однако еще предстоит выяснить непосредственную роль плазменных АФК и АФА в механизмах развития ОММ. Последняя может быть опосредована истощением антиоксидантной системы клетки в ходе атак АФК и АФА, индуцированных ХП, на липиды и белки клеточной мембраны, что приводит к неконтролируемому синтезу эндогенных АФК (в цитохромных реакциях, митохондриальной цепи переноса электронов и т. д.), которые могут инициировать повреждение остальных внутриклеточных макромолекул [9]. В пользу опосредованного влияния ХП также говорят математические модели, демонстрирующие взаимосвязь между развитием окислительного стресса ввиду митохондриальной дисфункции и связыванием гидроперекисных и гидросильных радикалов с внеклеточными элементами коннексинов [10]. Также ОММ клетки возможна непосредственно экзогенными плазменными АФК и АФА при существовании путей их переноса в клетку. По этой причине интерес представляют вопросы о транспортных системах АФК и АФА, поскольку отсутствие таковых может ограничивать перспективы применения отдельных АФК и АФА, генерируемых холодной плазмой. На сегодняшний день известно, что клеточная мембрана проницаема для множества свободных радикалов (табл. 1).

Таблица 1
 Пути проникновения АФК и АФА в клетку, их токсические эффекты [17]

Название АФК и АФА	Проникновение в клетку	Токсические эффекты
Супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$)	Хлорные каналы ClC-3	Стимулирует образование АФК в митохондриях
Пероксинитрит ($ONOO^-$)	HCO_3^-/Cl^- обменник Простая диффузия (протонированная форма)	Бактерицидный, противовирусный
Пероксид водорода (H_2O_2)	AQP8, AQP1 Возможна простая диффузия в активно пролиферирующих клетках	В высоких концентрациях увеличивает синтез белков с прооксидантной активностью
Гидропероксильный (HO_2^{\cdot}) и гидросильный (OH^{\cdot}) радикалы	Могут проникать в липидный бислой	Вызывают ПОЛ
Оксид азота 2 (NO)	Простая диффузия Коннексины (Cx37, Cx40, Cx43), AQP1	Активирует p53
Оксид азота 4 (NO_2)	AQP1	
Нитрит-ион (NO_2^-)	Обменник NO_2^-/Cl^-	Закишение цитозоля
Нитрат-ион (NO_3^-)	Котранспортер NO_3^-/H^+ Обменник NO_3^-/Cl^-	Закишение цитозоля

Как отмечалось ранее, результатом совместного действия АФК и АФА, продуцируемых ХП, является окислительное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот. Однако условия генерации плазменного факела возможно модифицировать, при этом изменятся соотношения различных АФК и АФА. По этой причине клеточный ответ при облучении опухоли ХП может иметь большую вариабельность, обусловленную соотношением свободных радикалов. В этой связи объектом изучения остается роль отдельных представителей АФК и АФА в осуществлении цитотоксических эффектов. Так, гидропероксильный (HO_2^{\cdot}) и гидросильный (OH^{\cdot}) радикалы ввиду высокой активности активизируют процессы перекисного окисления липидов, довольно глубоко погружаясь в липидный бислой [11]. Пероксинитриту ($ONOO^-$) приписывают бактерицидный эффект [12], однако есть предположения о противоопухолевом эффекте, который обосновывается агрессивностью пероксинитрита и отсутствием систем его элиминации в клетке [13]. Эффекты пероксида водорода (H_2O_2) дозозависимые: в низких концентрациях он повышает экспрессию антиоксидантных генов, отвечая за синтез каталазы, супероксиддисмутазы, в высоких концентрациях, наоборот, стимулирует ак-

тивность прооксидантных генов [14]. Оксид азота (NO) в высоких концентрациях может служить ключевым звеном в индукции апоптоза опухолевых клеток при воздействии на них холодной плазмы, поскольку способен взаимодействовать с белком p53 [15]. Нитрат- (NO_3^-) и нитрит-ионы (NO_2^-) преимущественно способствуют закислению цитозоля, усиливая эффекты других АФК, но есть данные, что под воздействием ХП они могут трансформироваться в пероксинитрит [16].

При изучении возможных сценариев гибели опухолевых клеток в условиях *in vitro* были получены данные об активации сигнальных путей TNF-ASK1 [17], ATM/p53, MAPK, приводящих к апоптозу [17, 18]. Так, в исследовании на культуре клеток опухоли карциномы кишечника HCT 116 была выявлена взаимосвязь между облучением клеток холодной плазмой и повышением экспрессии гена p53 с последующим увеличением уровня каспазы-3, которая свидетельствует о заключительной стадии реализации апоптоза. Причем решающую роль в реализации апоптотических механизмов может играть функционально активный белок p53 [19, 20]. На данный момент развитие индуцированного холодной плазмой апоптоза также связывают с митохондриальной дисфункцией [21, 22]. АФК снижают мембранный потенциал и подвергают окислительной модификации липиды и белки митохондриальных мембран, что способствует выходу проапоптотических митохондриальных белков в цитозоль. В результате этих процессов осуществляется сборка апоптосомы и активация каспазного каскада [23].

Кроме этого, существуют данные о том, что воздействие ХП на опухолевые клетки приводит к реализации их гибели путем пироптоза вследствие высвобождения из межмембранного пространства цитохрома С и активации каспаз 3 и 9, предположительно с помощью инфламасом [24]. Это может свидетельствовать о том, что при недостаточной концентрации проапоптотических факторов гибель опухолевых клеток может осуществляться путем пироптоза. Кроме попавшего в цитозоль цитохрома С, роль активатора инфламасом могут осуществлять другие стимулы, обусловленные измененным редокс-статусом клетки [25, 26].

В последних исследованиях цитотоксичности ХП в отношении культур опухолей были получены данные, свидетельствующие о возможности гибели клеток путем аутофагии [27]. Клеточная гибель посредством аутофагии также возможна при сочетанном действии ХП и наноземли Silymarin на опухолевые культуры [28].

Дополнительным фактором активации сигнальных путей, приводящих к гибели клеток опухолей, может выступать высвобождение депонированного кальция при взаимодействии комплекса органелл: митохондрии, пероксисомы и ЭПР. Изменение редокс-статуса, обусловленного митохондриальной дисфункцией, может, предположительно, приводить к взаимодействию свободных радикалов, генерируемых пероксисомами, с редокс-регулируемыми RYR-рецепторами ЭПР, отвечающими за высвобождение кальция [29].

Таким образом, ХП может инициировать различные сценарии программируемой гибели опухолей, задействуя множество сигнальных путей.

Влияние холодной плазмы на клеточные процессы

Формирование свободных радикалов плазменной струей происходит на расстоянии от 2,5

до 20 нм от поверхности раздела фаз, что на порядок меньше средней толщины клеточного монослоя [30]. Однако воздействие на поверхностные слои клеток холодной плазмы давало ответ опухолевой ткани в целом, даже при ее подкожной локализации [31, 32]. Так, в поле интереса исследователей попадают вопросы о механизмах вторичной альтерации в глубже лежащих клетках. Ее развитие обосновывают межклеточной коммуникацией посредством щелевых каналов и полуканалов, сформированных коннексинами, через которые возможен перенос низкомолекулярных соединений и ионов, например кальция, которые необходимы в качестве мессенджера многих сигнальных путей [33, 34].

В условиях *in vivo* предположительно дополнительный цитотоксический эффект может оказывать иммунная система. При пироптозе или апоптозе отдельные антигены раковых клеток в процессе фагоцитоза вновь могут стать доступными для фагоцитоза и последующей презентации лимфоцитам. Так, учеными из Новосибирска было проведено начальное исследование, демонстрирующее влияние ХП на иммуногенную клеточную гибель опухолевых клеток [35].

Перспективы применения холодной плазмы в медицине

На пути установления механизмов цитотоксичности определенную трудность представляет изобилие моделей установок для получения холодной плазмы, а также отсутствие данных о корреляции между цитотоксичностью и широкой вариабельностью модифицируемых параметров установок. К таким параметрам можно отнести время воздействия, состав газовой смеси (гелий, аргон и т. д.), частоту генерации разряда и расстояние между факелом плазмы и объектом, на который осуществляется воздействие (табл. 2). Увеличение расстояния между раствором и плазменной струей с 10 до 15 мм сильно изменяет соотношение образовавшихся свободных радикалов [36]. При анализе ряда доклинических исследований показаны разные величины параметров ХП, при которых достигается статистически значимый результат (табл. 2). Поэтому изучение новых моделей установок, разработанных российскими учеными, поиск корреляции между параметрами воздействия ХП и ее цитотоксичностью представляет важную задачу.

Отсутствуют также данные о корреляции эффектов холодной плазмы на опухолевые и здоровые клетки эквивалентными дозировками. Большая устойчивость интактных клеток по отношению к опухолевым объясняет эффект Варбурга [37]. Была также предложена модель, объясняющая селективность воздействия ХП в отношении опухолевых клеток более высокой экспрессией аквапоринов, через которые АФК проникают внутрь клетки [38]. В настоящее время ведутся исследовательские работы с целью определить безопасность применения растворов, обработанных ХП, при лечении злокачественных новообразований [39, 40].

Помимо модификаций параметров установки, конечные эффекты холодной плазмы могут зависеть от свойств объектов. Так, величина pH облученной ХП воды может достигать 3,0, а pH фосфатного буфера – 6,0 [41]. Конечный результат воздействия на разные виды опухоли эквивалентными дозировками может также различаться в зависимости от степени дифференцировки, митотической активности и тканевой принадлежности опухоли [42–45].

Таблица 2

Параметры плазменной установки и вызываемый тип клеточной гибели в условиях *in vitro*

Культура клеток	Время воздействия	Частота генерации разряда	Расстояние	Газовый состав	Скорость подачи газа	Температура струи	Механизм гибели клеток	Источник данных
Колоректальный рак HT29, рак легкого A549	15, 30, 60 и 120 сек	50 кГц	1 см	Воздух	20 л/мин	<50 °С	Апоптоз	[42]
Клеточные линии остеосаркомы человека, U2-OS и MNNG/HOS	10, 20 сек	1,1 МГц 2,45 ГГц	0,5 см	Аргон	3 л/мин 1,4 л/мин	–	Апоптоз	[43]
Первичные эпителиальные клетки рака предстательной железы	До 600 сек	30 кГц	15 мм	Гелий с 0,3 % примесью O ₂	2 л/мин	36,5 °С	Некроз, аутофагия	[44]
Клеточные линии рака простаты (PC-3 и LNCaP)	10 сек	1,1 МГц	–	Аргон	3 л/мин	–	Апоптоз	[45]
Клеточные линии глиомы (U87, U373, A172)	90–120 сек	13 кГц	20 мм	Гелий	5 л/мин	–	Апоптоз	[32]
Карцинома легких человека (A549, PC9), карцинома желудка человека (SGC7901), карцинома печени человека (Bel7402)	20–60 сек	24 кГц	5 мм	Гелий	120 л/ч (2 л/мин)	–	Пироптоз	[24]
Меланома человека (G-361) [сочетанное воздействие ХП и наноземлюлинии]	180 сек	–	–	Воздух	1,5 л/мин	–	Аутофагия	[28]
Рак поджелудочной железы человека (Aspc1)	30, 60, 120, 180 сек	60 Гц	20 мм	Аргон	1,5 л/мин	–	Аутофагия	[27]

Заключение. Изучение холодной плазмы, помимо поиска новых мишеней воздействия в опухолевых клетках и влияния на сигнальные пути, инициирующие их программируемую гибель, должно включать системный сбор данных исследований в этой области с целью поиска корреляции между дозой воздействия ХП и наблюдаемыми эффектами. Также важен анализ параметров плазменных установок, их связь со свойствами плазменной струи. Эта ин-

формация может в перспективе облегчить подбор эквивалентных доз воздействия на разных установках в терапии опухолевых заболеваний. Установление механизмов развития вторичной альтерации в облучаемых тканях позволит разработать безопасные алгоритмы применения ХП в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Laroussi M. Cold Plasma in Medicine and Healthcare: The New Frontier in Low Temperature Plasma Applications. *Front. Phys.* 2020;8:74. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00074>
- Акишев Ю. С. Низкотемпературная плазма при атмосферном давлении и ее возможности для приложений. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019;62(8):26-60. [Akishev Y. S. Non-thermal plasma at atmospheric pressure and its opportunities for applications. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019;62(8):26-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20196208.5908>
- Farasat M., Arjmand S., Ranaei Siadat S. O., Sefidbakht Y., Ghomi H. The effect of non-thermal atmospheric plasma on the production and activity of recombinant phytase enzyme. *Sci. Rep.* 2018;8(1):16647. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34239-4>
- Vitiello G., Serpe L., Blázquez-Castro A. Editorial: The Role of Reactive Oxygen Species in Chemical and Biochemical Processes. *Front. Chem.* 2021;9:642523. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.642523>
- Deepak G. D., Atul S. Biomedical Applications of Cold Plasma. *J. Clin. Diagn. Res.* 2022;16(3):1-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/53693.16177>
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; 2022. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Ссылка активна на 21.03.2024. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Shakhzadova A. O. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; 2022. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Accessed March 21, 2024. (In Russ.)].
- Hirst A. M., Frame F. M., Arya M., Maitland N. J., O'Connell D. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future. *Tumor Biol.* 2016;37(6):7021-7031. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4911-7>
- Короткий В. Н. Возможности применения холодной атмосферной плазмы в онкологии (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(1):72-81. [Korotky V. N. Feasibility of using cold atmospheric plasma in the treatment of cancer patients (literature review).

- Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(1):72-81. (In Russ.)). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-1-72-81>
9. De Almeida A. J. P. O., de Oliveira J. C. P. L., da Silva Pontes L. V., de Souza Júnior J. F., Gonçalves T. A. F. [et al.]. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxidat. Med. Cell. Long.* 2022;2022:1-23. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>
 10. Xu R., Chen Z., Keidar M., Leng Y. The impact of radicals in cold atmospheric plasma on the structural modification of gap junction: a reactive molecular dynamics study. *Int. J. Smart Nano Mat.* 2019;10(2):144-155. <https://doi.org/10.1080/19475411.2018.1541936>
 11. Endale H. T., Tesfaye W., Mengstie T. A. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis. *Front. Cell Develop. Biol.* 2023;11:1226044. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1226044>
 12. Zhou R., Zhou R., Prasad K., Fang Z., Speight R. [et al.]. Cold atmospheric plasma activated water as a prospective disinfectant: the crucial role of peroxydinitrite. *Green Chemistry*. 2018;20(23):5276-5284. <https://doi.org/10.1039/C8GC02800A>
 13. Quan Y. Y., Liu Y. H., Lin C. M., Wang X. P., Chen T. S. Peroxynitrite dominates sodium nitroprusside-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*. 2017;8(18):29833-29845. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16164>
 14. Yan D., Cui H., Zhu W., Talbot A., Zhang L. G. [et al.]. The Strong Cell-based Hydrogen Peroxide Generation Triggered by Cold Atmospheric Plasma. *Sci. Rep.* 2017;7(1):10831. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11480-x>
 15. Гарифуллин А. И., Пикин О. В., Рябов А. Б., Александров О. А., Агабекян Г. А. Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2023;69(4):623-630. [Garifullin A. I., Pikin O. V., Ryabov A. B., Aleksandrov O. A., Agabekyan G. A. The Role of Nitric Oxide in the Development and Treatment of Cancer. *Voprosy onkologii. – Problems in Oncology*. 2023;69(4):623-630. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-623-630>
 16. Xu D., Cui Q., Xu Y., Liu Z., Chen Z. [et al.]. NO₂⁻ and NO₃⁻ enhance cold atmospheric plasma induced cancer cell death by generation of ONOO⁻. *Aip Adv.* 2018;8(10):105219. <https://doi.org/10.1063/1.5046353>
 17. Оловянная Р. Я., Макаренко Т. А., Лычковская Е. В., Гудкова Е. С., Мурадян Г. А. [и др.]. Химические механизмы действия холодной плазмы на клетки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):104-115. [Olovyanikova R. Y., Makarenko T. A., Lychkovskaya E. V., Gudkova E. S., Muradyan G. A. [et al.]. Chemical mechanisms of non-thermal plasma action on cells. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4):104-116. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-104-115>
 18. Haralambiev L., Wien L., Gelbrich N., Kramer A., Mustea A. [et al.]. Effects of Cold Atmospheric Plasma on the Expression of Chemokines, Growth Factors, TNF Superfamily Members, Interleukins, and Cytokines in Human Osteosarcoma Cells. *Anticancer Res.* 2019;39(1):151-157. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13091>
 19. Yang X., Yang C., Wang L., Cao Z., Wang Y. [et al.]. Inhibition of basal cell carcinoma cells by cold atmospheric plasma-activated solution and differential gene expression analysis. *Int. J. Oncol.* 2020;56:1262-1273. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5009>
 20. Schmidt A., Bekeschus S., Jarick K., Hasse S., Von Woedtke T., Wende K. Cold Physical Plasma Modulates p53 and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling in Keratinocytes. *Oxidat. Med. Cell. Long.* 2019;2019:1-16. <https://doi.org/10.1155/2019/7017363>
 21. Murakami T. Numerical modelling of the effects of cold atmospheric plasma on mitochondrial redox homeostasis and energy metabolism. *Sci. Rep.* 2019;9(1):17138. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53219-w>
 22. Xu S., Wang Y., Que Y., Ma C., Cai S. [et al.]. Cold atmospheric plasma-activated Ringer's solution inhibits the proliferation of osteosarcoma cells through the mitochondrial apoptosis pathway. *Oncol. Rep.* 2020;43:1683-1691. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7518>
 23. Adachi T., Tanaka H., Nonomura S., Hara H., Kondo S., Hori M. Plasma-activated medium induces A549 cell injury via a spiral apoptotic cascade involving the mitochondrial-nuclear network. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;79:28-44. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.11.014>
 24. Yang X., Chen G., Yu K. N., Yang M., Peng S. [et al.]. Cold atmospheric plasma induces GSDME-dependent pyroptotic signaling pathway via ROS generation in tumor cells. *Cell. Death. Dis.* 2020;11(4):295. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2459-3>
 25. Gurung P., Lukens J. R., Kanneganti T. D. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol. Med.* 2015;21(3):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.008>
 26. Вартанян А. А., Косоруков В. С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):129-135. [Vartanyan A. A., Kosorukov V. S. Pyroptosis as Inflammatory Cell Death. *Klinicheskaya onkogematologiya. – Clinical oncohematology*. 2020;13(2):129-135 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135>
 27. Zhen X., Sun H. N., Liu R., Choi H. S., Lee D. S. Non-thermal plasma-activated medium induces apoptosis of Aspc1 cells through the ROS-dependent autophagy pathway. *In Vivo*. 2020;34(1):143-153. <https://doi.org/10.21873/invivo.11755>
 28. Adhikari M., Adhikari B., Ghimire B., Baboota S., Choi E. H. Cold atmospheric plasma and silymarin nanoemulsion activate autophagy in human melanoma cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):1939. <https://doi.org/10.3390/ijms21061939>
 29. Zima A. V., Mazurek S. R. Functional impact of ryanodine receptor oxidation on intracellular calcium regulation in the heart. *Reviews of Physiology, Biochem. Pharmac.* 2016;171:39-62. https://doi.org/10.1007/112_2016_2
 30. Rumbach P., Bartels D. M., Sankaran R. M., Go D. B. The solvation of electrons by an atmospheric-pressure plasma. *Nat. Commun.* 2015;6(1):7248. <https://doi.org/10.1038/ncomms8248>
 31. Min T., Xie X., Ren K., Sun T., Wang H. [et al.]. Therapeutic effects of cold atmospheric plasma on solid tumor. *Front. Med.* 2022;9:884-887. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.884887>
 32. Zhou X., Cai D., Xiao S., Ning M., Zhou R. [et al.]. In vivo pen: A novel plasma source for in vivo cancer treatment. *J. Cancer*. 2020;11(8):2273-2282. <https://doi.org/10.7150/jca.38613>
 33. Hoorelbeke D., Decrock E., De Smet M., DeBoc M., Descamps B. [et al.]. Cx43 channels and signaling via IP3/Ca²⁺, ATP, and ROS/NO propagate radiation-induced DNA damage to non-irradiated brain microvascular endothelial cells. *Cell. Death. Dis.* 2020;11(3):194. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2392-5>
 34. Wörsdörfer P., Willecke K. Functional Analysis of Connexin Channels in Cultured Cells by Neurobiotin Injection and Visualization. *Bio-protocol*. 2017;7(11). <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2325>
 35. Troitskaya O., Novak D., Varlamov M., Biryukov M., Nush-taeva A. [et al.]. Immunological Effects of Cold Atmospheric Plasma-Treated Cells in Comparison with Those of Cells Treated with Lactapin-Based Anticancer Drugs. *Biophysica*. 2022;2(3):266-280. <https://doi.org/10.3390/biophysica2030025>
 36. Boxem W. V., Der Paal J. V., Gorbanev Y., Vanuytsel S., Smits E. [et al.]. Anti-cancer capacity of plasma-treated PBS: effect of chemical composition on cancer cell cytotoxicity. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16478. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16758-8>
 37. Куликов В. А., Беляева Л. Е. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень. *Вестник ВГМУ*. 2016;15(6):7-20. [Kulikov V. A., Belyaeva L. E. Cancer cell metabolism as a therapeutic target. *Vestnik VGMU. – VSMU Bulletin*. 2016;15(6):7-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.7>
 38. Yan D., Talbot A., Nourmohammadi N., Sherman J. H., Cheng X., Keidar M. Toward understanding the selective anticancer capacity of cold atmospheric plasma – A model based on aquaporins (Review). *Biointerphases*. 2015;10(4):040801. <https://doi.org/10.1116/1.4938020>
 39. Xu Y., Peng S., Li B., Wang S., Zhang H. [et al.]. Systematic safety evaluation of cold plasma-activated liquid in rabbits. *Front. Phys.* 2021;9:659227. <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.659227>
 40. Nastasa V., Pasca A. S., Malancus R. N., Bostanaru A. C., Ailincal L. I. [et al.]. Toxicity assessment of long-term exposure to non-thermal plasma activated water in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11534. <https://doi.org/10.3390/ijms222111534>

41. Schneider C., Gebhardt L., Arndt S., Karrer S., Zimmermann J. L. [et al.]. Acidification is an essential process of cold atmospheric plasma and promotes the anti-cancer effect on malignant melanoma cells. *Cancers*. 2019;11(5):671. <https://doi.org/10.3390/cancers11050671>
42. Wang Y., Mang X., Li X., Cai Z., Tan F. Cold atmospheric plasma induces apoptosis in human colon and lung cancer cells through modulating mitochondrial pathway. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:915785. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.915785>
43. Haralambiev L., Wien L., Gelbrich N., Lange J., Bakir S. [et al.]. Cold atmospheric plasma inhibits the growth of osteosarcoma cells by inducing apoptosis, independent of the device used. *Oncol. Lett.* 2019;19(1):283-290. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11115>
44. Hirst A. M., Simms M. S., Mann V. M., Maitland N. J., O'Connell D., Frame F. M. Low-temperature plasma treatment induces DNA damage leading to necrotic cell death in primary prostate epithelial cells. *Br. J. Cancer*. 2015;112(9):1536-1545. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.113>
45. Weiss M., Gumbel D., Hanschmann E. M., Mandelkow R., Gelbrich N. [et al.]. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10(7):0130350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130350>

Поступила 07.05.2024

Сведения об авторах:

Воробьев Кирилл Павлович, аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79233021714; e-mail: kirill72@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-9237-2086>

Зиннурова Алина Борисовна, лаборант-исследователь кафедры; тел.: +79234478742; e-mail: lina.zinnurova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1126-5890>

Бакина Ольга Владимировна, доктор технических наук, доцент, доцент кафедры; тел.: +73822492619; e-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8650-6939>

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой; тел.: +79131183188; e-mail: spirinalvl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Жаворонков Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры; тел.: +79138065731; e-mail: zhavoronok.tv@ssmu.ru

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-056.52-092:577.2:575(048.8)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19081>

ISSN – 2073-8137

Генетика и эпигенетика ожирения – порочные круги патогенеза и возможности для коррекции

Г. А. Афанасьева¹, Г. В. Гафурова¹, Е. Е. Щетинина², С. В. Сирак², Е. В. Щетинин³

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

³ Краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

Obesity genetics and epigenetics – vicious circles of pathogenesis and potential correction

Afanaseva G. A.¹, Gafurova G. V.¹, Shchetinina E. E.², Sirak S. V.², Shchetinin E. V.³

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

³ Regional Clinical Oncological Center, Stavropol, Russian Federation

В обзоре обобщена актуальная информация о роли генетических и эпигенетических маркеров в формировании и предрасположенности к развитию избыточной массы тела и осложнений ожирения. Наряду с индивидуальным генетическим профилем, эпигенетические модификации ДНК пациентов, вызванные действием факторов окружающей среды (отсутствие физической активности, чрезмерное потребление калорий, хронический стресс и др.), рассматриваются как существенные условия для формирования порочных кругов патогенеза. Набор избыточной массы тела запускает новые эпигенетические модификации, которые, в свою очередь, провоцируют появление тяжелых осложнений и хронических патологических процессов (инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, опухолевая трансформация и др.), существенно осложняющих прогноз пациентов. С другой стороны, понимание механизмов изменений эпигенома открывает новые пути профилактики и лечения ожирения и