

Для цитирования: *Короткий В.Н.* Возможности применения холодной атмосферной плазмы в онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 72–81. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-72-81.  
For citation: *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. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-72-81.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**В.Н. Короткий**

ФГБУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: vkbknk@gmail.com

### Аннотация

Лучевая и фотодинамическая терапия, используемые при противоопухолевом лечении, генерируют только активные формы кислорода. Вместе с тем было показано, что высокие концентрации NO индуцируют апоптоз опухолевых клеток, предполагая, что азотзависимый стресс может быть одним из решающих факторов в противоопухолевой терапии. Холодная атмосферная плазма (САП) представляет собой высокореактивное ионизированное физическое состояние, которое вызывает различные биологические эффекты. Процессы ионизации, диссоциации, возбуждения и рекомбинации атомов и молекул в низкотемпературной плазме (НТП) приводят к образованию большого количества активных форм кислорода и азота. В обзоре представлены результаты исследований, раскрывающих механизм противоопухолевого действия НТП, ее воздействие на различные клеточные линии опухолей, описаны результаты лечения опухолей на моделях животных. Высказываются предложения по применению НТП в терапии злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** холодная атмосферная плазма, злокачественные опухоли, гелий, аргон, азот, смесь гелия и кислорода, воздух.

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния активных форм кислорода и азота (АФКиА) на появление опухолевых клеток, прогрессию опухоли и ее лечение. Механизм действия лучевой терапии и химиотерапии нередко опосредован генерацией АФКиА, действующих непосредственно на опухолевые клетки [1].

Плазма – частично ионизированный газ, содержащий ионы, электроны и незаряженные частицы (атомы, молекулы и радикалы) [2]. Плазма может быть двух типов: горячая и негорячая или низкотемпературная (холодная) атмосферная (НТП), которая в месте контакта имеет температуру ниже 104°F, т.е. комнатную температуру [2]. Для получения НТП используются различные газы (гелий, аргон, азот, смесь гелия и кислорода, воздух) [2, 3]. В зависимости от источника НТП состав и концентрация отдельных компонентов АФКиА различны [2–4].

Процессы ионизации, диссоциации, возбуждения и рекомбинации атомов и молекул в плазме приводят к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК): атомарный кислород (O) [5, 6], гидроксил (OH) [7], супероксид (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) [8], синглет-дельта кислород (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) [9] и пере-

киси кислорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [10], – и, в зависимости от используемого газа (газовой смеси) и геометрии плазмы, большого количества активных форм азота (АФА): атомарный азот (N) [11], оксид азота (NO) [12], пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>) [13] и других активных форм NO<sub>x</sub>-семейства. Известно, что лучевая и фотодинамическая терапия, используемые при противоопухолевом лечении, генерируют только АФК. Вместе с тем было показано, что высокие концентрации NO индуцируют апоптоз опухолевых клеток, предполагая, что азотзависимый стресс может быть одним из решающих факторов в противоопухолевой терапии [14].

Участие АФК в инициации и прогрессии опухоли [15] и их лечебный потенциал [16] внимательно изучаются долгие годы. Угроза малых количеств АФК хорошо переносится любой клеткой и нейтрализуется специальными ферментами, в том числе супероксиддисмутазой и каталазой [17]. Врожденная повышенная метаболическая активность в злокачественных клетках (эффект Варбурга) может представлять собой терапевтическую цель, поскольку опухолевые клетки по существу уже находятся на границе переносимости АФК по сравнению с нормальными клетками [1, 18]. Именно

поэтому в противоопухолевой терапии долгие годы используются различные методики, при которых генерируется большое количество АФК (лучевая и фотодинамическая терапия, некоторые химиопрепараты), что приводит к гибели злокачественных клеток [19–21]. Способность генерировать АФКиА [22] позволяет рассматривать холодную атмосферную плазму как весьма эффективного кандидата в состав противоопухолевой терапии.

**Цель исследования** – подытожить современные знания о механизмах биологического действия НТП на опухолевые клетки и представить возможные направления клинического применения НТП в составе противоопухолевого лечения.

Воздействие НТП на клетки и ткани – многофазный процесс, который начинается непосредственно при генерации плазмы, за которой следует фаза послесвечения плазмы, приводя к диффузному взаимодействию с жидкостьюподобным слоем или окружением. Жидкую среду можно представить либо лечением культуры клеток в лабораторных экспериментах, либо физиологической жидкостью внутри и вокруг опухоли при клиническом применении НТП. Именно жидкая среда, модифицированная плазмой, влияет на клетки и ткани вокруг нее [23]. Т. Murakami et al. [23] предложили глобальную модель, описывающую этот процесс, вовлекающий более 60 различных активных форм и около 1000 различных реакций. А.М. Hirst et al. [24] схематично представили этот процесс (рис. 1) с приблизительным временным масштабом для

различных явлений в плазме и жидких фазах и последующее биологическое взаимодействие. Результаты дальнейших исследований [6, 11, 25–27] расшифровывают сложный химический процесс на границах газ – жидкость – ткань фаз, что позволяет точнее оценить механизм воздействия НТП на опухолевые клетки.

Биологическое действие НТП на опухолевые клетки исследовалось на различных клеточных линиях (табл. 1–2). М. Vandamme et al. [40] представили результаты одного из первых экспериментов по воздействию НТП на опухоль *in vivo*. Опухолевые клетки U87-Luc глиомы в количестве  $4 \times 10^6$  клеток в 0,1 мл физиологического раствора были подкожно введены самкам мышей (бестимусные голые мыши Balb/c и C57bl6 мыши). Лечение пульсами НТП (3 раза по 2 мин 100 Гц с интервалами 1 мин) в течение 5 дней было начато, как только опухолевый объем достиг размера  $150 \pm 50 \text{ мм}^3$ . Авторами показано, что через 24 ч после первого импульса у всех подопытных мышей было отмечено повышение биolumинесценции опухоли в 1,3 раза, что может свидетельствовать о повышении активности в опухолевых клетках вследствие эффекта реоксигенации, связанного с большим количеством АФК, что обычно наблюдается при действии малых доз облучения [56, 57]. Подобный эффект повышает чувствительность опухолевых клеток к дальнейшему воздействию, что и было отмечено через 5 дней лечения импульсами НТП, наблюдалось снижение интенсивности биolumинесценции на 54–88 %,

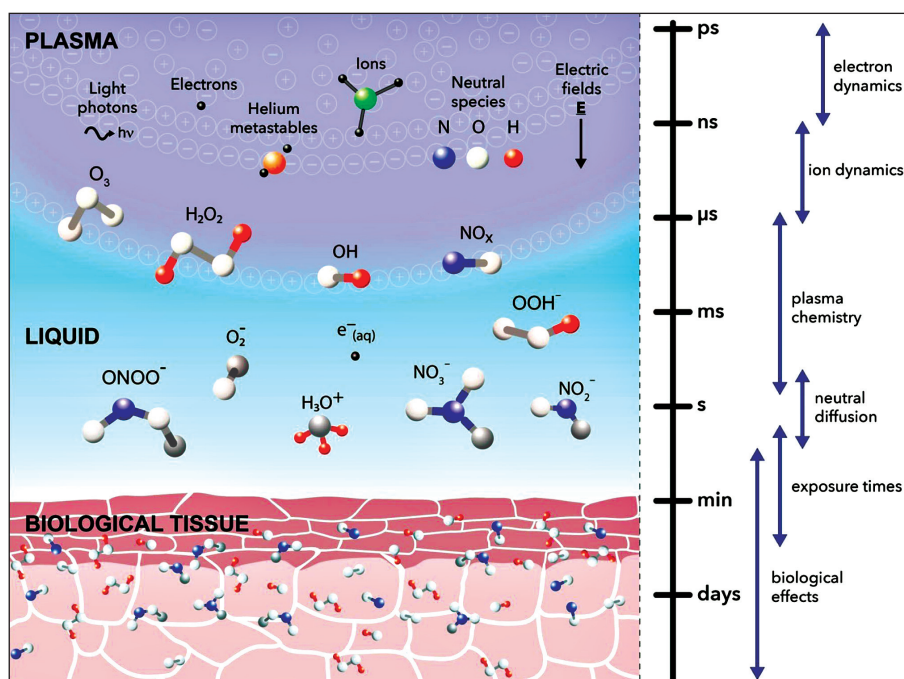


Рис. 1. Схематичное представление многофазного перехода генерированных НТП форм в биологический объект [24]. Показаны основные компоненты плазменной фазы, включая ионы, фотоны и нейтральные частицы, приводящие к генерации различных АФКиА по границе раздела плазма – жидкость и их продвижение и диффузия через произвольный слой биологической ткани. Справа представлены приблизительные временные рамки основных событий на границе плазма – жидкость и биологическое взаимодействие

Таблица 1

**Доклиническое исследование биологического действия холодной атмосферной плазмы на опухолевые клетки**

Опухоль нежной локализации	Время воздействия	Модель	Исследуемые процессы	Источник
Лимфома	30–480 сек	Клеточная линия моноцитарной лимфомы человека (U937)	Метаболическая активность, жизнеспособность опухолевых клеток и апоптоз	[28]
Рак молочной железы	30, 60 и 120 сек	Клеточная метастатическая линия (MDA-MB-231)	Клеточная пролиферация и миграция	[29]
Рак яичников	2–600 сек	Клеточная линия рака яичника (SKOV3 и HRA)	Клеточная пролиферация и апоптоз	[30]
Рак толстой кишки	1 сек	Клеточная линия рака толстой кишки	Миграция и инвазия	[31]
Рак легких	10 сек	Клеточная линия аденокарциномы легких человека (A549)	Повреждение ДНК и жизнеспособность клеток	[32]
Рак печени	2 мин	Клеточная линия рака печени человека (SK-HEP-1)	Клеточная адгезия	[33]
Карцинома легких	20 сек	Клетки карциномы легких мышей (TC-1)	Апоптоз	[34]
Рак поджелудочной железы	5, 10 и 20 сек	Клеточная линия рака поджелудочной железы (Colo-357 и PaTu8988T) Мышиная клеточная линия (6606DA)	Жизнеспособность клеток и апоптоз	[35]
Плоскоклеточный рак нежной локализации	10, 30 и 45 сек	Клеточные линии плоскоклеточного рака головы и шеи	Жизнеспособность клеток и способность образовывать колонии	[36]
Рак предстательной железы	2–20 мин	PC-3 клетки рака простаты	Жизнеспособность клеток, экспрессия белков, количественное определение оксида азота	[37]
	10 сек	Клеточная линия эпителиального рака простаты человека (LNCaP и PC-3)	Клеточная пролиферация и апоптоз	[38]
Глиома	–	Клеточная линия глиомы человека (U373MG)	Жизнеспособность клеток	[39]
	20 сек в сут 3 дня	U87-Лус глиобластома на бестимусных BALB/c голых и C57bl6 мышках	Температура и противоопухолевый эффект	[40]
	30, 60 и 120 сек	Клеточная линия глиобластомы человека	Жизнеспособность клеток, повреждение ДНК и клеточный цикл	[41]
Глиобластома	60–180 сек	Клеточная линия глиобластомы человека (U87)	Жизнеспособность клеток, клеточный цикл и апоптоз	[42, 43]
	30, 60, 90 и 180 сек	Клеточные линии глиомы (U87, U373, A172), нормальные астроциты человека E6/E7 и эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC)	Жизнеспособность клеток, клеточный цикл и апоптоз	[44]
Нейробластома	0, 30, 60 и 120 сек	Neuro2a клетки нейробластомы мышей	Метаболическая активность и апоптоз	[45]

что сопровождалось уменьшением объема опухоли на 33 %, при этом каких-либо изменений здоровых тканей отмечено не было. Достаточное количество исследований как *in vitro*, так и *in vivo* проведено по изучению действия НТП на меланому [49, 58–65]. Благодаря этим исследованиям удалось детализировать модель апоптотической гибели опухолевых клеток (рис. 2) за счет апоптоза через активацию

сигнальных путей TNF-ASK1, ATM/p53, MAPK [27, 36, 37, 43, 46, 54].

Было зарегистрировано, что АФК генерируются в клетках, подверженных стрессовым состояниям, таким как гипоксия, воздействие химических веществ, УФ-излучения и т. д., которые вызывают повреждение внутриклеточных органелл и мембран, белков, ДНК и липидов, что приводит к гибели

Таблица 2

**Механизмы гибели опухолевых клеток под действием холодной атмосферной плазмы**

Клеточная линия	Среда	Длительность воздействия	Механизм гибели клеток	Источник
Клеточные линии рака простаты (PC-3 и LNCaP)	Суспензия, объем 500 мкл	10 сек	Апоптоз	[38]
Клеточные линии глиомы (U87, U373, A172)	Адгезированные клетки, 96-лунковая плашка, ~40 % слияния	До 180 сек	Апоптоз / некроз	[44]
Клеточная линия лимфомы (U937)	Адгезированные клетки, плашки 10 см, объем 5 мл	До 480 сек	Апоптоз	[28]
Злокачественные клеточные линии различного происхождения	Адгезированные клетки, плашки 35 мм	30–60 сек, до 10 повторяющихся воздействий	Апоптоз	[12]
Клеточные линии колоректального рака (Caco2, HCT116, SW480, HT29)	Адгезированные клетки в различных многолуночных культуральных плашках	До 30 сек	Апоптоз	[47]
Клеточные линии глиомы и колоректального рака (U87MG-Luc2, HCT-116-Luc2)	Адгезированные клетки, 24-лунковая плашка, объем 500 мкл	До 30 сек	Апоптоз	[48]
Ксенографт глиомы (U87MG-Luc2)	Подкожная опухоль	6 мин ежедневно, последовательно в течение 5 дней	Апоптоз	
Клеточные линии рака головы и шеи (FaDu, SNU1041, SNU899, HN9)	Суспензия, плашки 6 см, объем 3 мл	1 сек при 2 кВ или 4 кВ	Апоптоз	[8]
Ксенографт FaDu	Подкожная опухоль	20 сек ежедневно, последовательно в течение 20 дней	Апоптоз	
Различные клеточные линии меланомы	Адгезированные клетки, различные культуральные плашки без культуральной среды	До 120 сек	Физиологическое старение, апоптоз	[49, 58–65]
Первичные эпителиальные клетки рака предстательной железы	Суспензия, объем 1,5 мл	До 600 сек	Некроз, аутофагия	[10]

клеток путем апоптоза. В последних работах были изучены различные механизмы действия САР в раковых клетках, которые включают: активацию генов белка p53 [66] и p21 CDK ингибитора [67], арест клеточного цикла в фазах G2/M и S [68], опосредованный АФК арест клеточного цикла [48] и апоптоз вследствие дисфункции митохондрий [69, 70]. K. Panngom et al. [71] продемонстрировали снижение активности митохондриальных ферментов и мембранного потенциала митохондрий в опухолевых клетках после воздействия на них НТП. Кроме того, экспериментально было доказано, что НТП может контролировать внутриклеточное содержание АФКиА и перекисей [72]. Основные пути передачи клеточных сигналов и функции белков могут быть нарушены или полностью повреждены в результате сильного и продолжительного нарушения окислительно-восстановительных сигналов под действием НТП [73].

В целом противоопухолевые механизмы воздействия НТП различны: повреждение ДНК

вследствие внутриклеточного накопления АФКиА [46, 50, 74, 75], снижение жизнеспособности и клоногенности клеток [51, 52], снижение пролиферации [38], арест клеточного цикла [53, 54, 76], феномен естественного старения клеток [55] и не-апоптотическая гибель опухолевых клеток [52], причем с дозозависимым эффектом. Ключевыми молекулами противоопухолевого эффекта НТП оказались  $H_2O_2$  и NO [77].

Многими исследователями было показано, что растворы, подвергшиеся воздействию НТП, способны оказывать сходное с прямым воздействием НТП действие на опухолевые клетки [78–81]. Н. Tanaka et al. исследовали действие обработанного НТП раствора Рингера с лактатом на клеточные линии U251SP клетки (клеточная линия глиобластомы человека), MCF10A клетки (клеточная линия эпителиальных клеток грудной железы человека), SiHa клетки (клеточная линия рака шейки матки человека), SK-OV-3 клетки (клеточная линия рака яичников человека) и клеточную линию



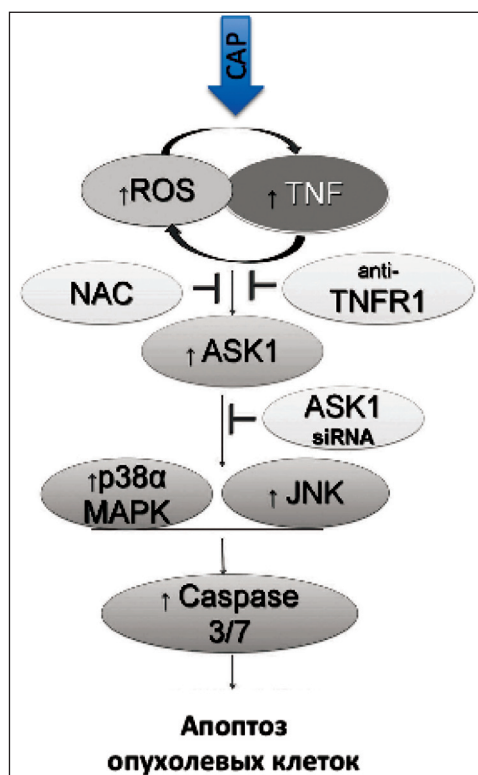


Рис. 2. Модель индукции холодной атмосферной плазмы апоптоза опухолевых клеток [65]. Индуцированная НТП продукция АФК и активация сигнального пути TNF за счет прямого или непрямого взаимодействия клеток, которые приводят к активации сигнального пути ASK1, далее стимуляции p38α MAPK или JNK для последующей индукции Caspase-3/7-зависимого апоптоза опухолевых клеток

человеческих кератиноцитов новорожденного [80]. Исследования показали, что облучение НТП L-лактата, входящего в состав раствора, приводит к образованию большого количества  $H_2O_2$ , что и обеспечивает противоопухолевый эффект как в культуре клеток, так и в эксперименте на модели ксенографных мышей. Вместе с тем под действием НТП из лактата образуются группы, подобные уксусной и пировиноградной кислотам, которые также обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Авторы продемонстрировали различную чувствительность опухолевых клеток к обработанному НТП раствору [80].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec; 12 (12): 931–47. doi: 10.1038/nrd4002.
- Fridman A. *Plasma Chemistry.* Cambridge University Press: Cambridge, 2008. 979.
- Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 503–533.
- Короткий В.Н. Низкотемпературная атмосферная плазма в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017; 16 (5): 4–11. doi: 10.17116/klinderma20171654-10.
- Waskoenig J., Niemi K., Knake N., Graham L.M., Reuter S., Schulz-Von Der Gathen V., Gans T. Atomic oxygen formation in a radiofrequency driven micro-atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2010; 19 (4): 045018.
- Niemi K., O'Connell D., De Oliveira N., Joyeux D., Nahon L., Booth J.P., Gans T. Absolute atomic oxygen and nitrogen densities in radiofrequency driven atmospheric pressure cold plasmas: synchrotron vacuum ultra-violet high-resolution Fourier-transform absorption measurements. *Appl Phys Lett.* 2013; 103 (3): 034102.
- Xu D., Liu D., Wang B., Chen C., Chen Z., Li D., Yang Y., Chen H., Kong M.G. In situ OH generation from  $O_2$ - and  $H_2O_2$  plays a critical role in plasma-induced cell death. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128205.
- Kang S.U., Cho J.H., Chang J.W., Shin Y.S., Kim K.I., Park J.K., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Lee K., Kim C.H. Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen-activated protein kinase-dependent mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 13; 5: e1056. doi: 10.1038/cddis.2014.33.
- Sousa J.S., Niemi K., Cox L.J., Algwari Q.T., Gans T., O'Connell D. Cold atmospheric pressure plasma jets as sources of singlet delta oxygen for biomedical applications. *J Appl Phys.* 2011; 109 (12): 123302–8.

D. Yan et al. в эксперименте с клеточными линиями глиобластомы (U87MG), аденокарциномы поджелудочной железы (PA-TU-8988T) и аденокарциномы молочной железы (MDA-MB-231) убедительно показали противоопухолевое действие обработанных НТП растворов [81]. Наиболее чувствительными оказались клетки глиобластомы и аденокарциномы поджелудочной железы, причем воздействие на клетки глиобластомы не зависело от разведения обработанных НТП растворов. Различная чувствительность клеточных линий к воздействию обработанных НТП растворов авторы объяснили различиями в количествах АФКиА, образовавшихся в опухолевых клетках в ответ на специфическое окружение, содержащее  $H_2O_2$ .

D. Gümbel et al. высказывают предложение, что интраоперационная обработка НТП непосредственно самой опухоли (остеосаркома, рак желчного пузыря, аденокарцинома простаты) и тканей в зоне ее резекции может послужить основой для улучшения результатов лечения (снижение риска метастазирования, рецидива, инфекции) [82]. Кроме того, выраженная устойчивость к воздействию различных концентраций АФКиА, генерируемых НТП, здоровых клеток по сравнению с опухолевыми делает использование НТП в противоопухолевой терапии перспективным направлением [64, 83].

#### Заключение

Уровень безрецидивной выживаемости при лечении операбельных злокачественных новообразований зависит, прежде всего, от максимально полного удаления опухоли в пределах здоровых тканей и предотвращения диссеминации опухолевых клеток и контаминации операционной раны. Одной из перспектив применения холодной атмосферной плазмы в онкологии является селективная эрадикация раковых клеток. Основываясь на характеристиках НТП, улучшение локального контроля при минимизации побочных хирургического эффектов можно достичь при интраоперационном воздействии НТП. Необходимо дальнейшее клиническое изучение эффективности применения холодной атмосферной плазмы (НТП) при лечении злокачественных опухолей.

10. 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 Apr 28; 112 (9): 1536–45. doi: 10.1038/bjc.2015.113.
11. Wagenaar E., Gans T., O'Connell D., Niemi K. Two-photon absorption laser-induced fluorescence measurements of atomic nitrogen in a radio-frequency atmospheric-pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol*. 2012; 21 (4): 042002.
12. Ma Y., Ha C.S., Hwang S.W., Lee H.J., Kim G.C., Lee K.W., Song K. Nonthermal atmospheric pressure plasma preferentially induces apoptosis in p53-mutated cancer cells by activating ROS stress-response pathways. *PLoS One*. 2014 Apr 23; 9 (4): e91947. doi: 10.1371/journal.pone.0091947.
13. Lukes P., Dolezalova E., Sisrova I., Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HNO<sub>2</sub>. *Plasma Sources Sci Technol*. 2014; 23 (1): 015019.
14. Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J Pharm Pharmacol*. 2007; 59 (1): 3–13.
15. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004; 44: 239–67.
16. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat*. 2004; 7 (2): 97–110.
17. Tovmasyan A., Maia C.G., Weimer T., Carballal S., Sampaio R.S., Lieb D., Ghazaryan R., Ivanovic-Burmazovic I., Ferrer-Sueta G., Radi R., Reboucas J.S., Spasojevic I., Benov L., Batinic-Haberle I. A comprehensive evaluation of catalase-like activity of different classes of redox-active therapeutics. *Free Radic Biol Med*. 2015; 86: 308–21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.018.
18. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Jul; 8 (7): 579–91. doi: 10.1038/nrd2803.
19. Yoshida T., Goto S., Kawakatsu M., Urata Y., Li T.S. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res*. 2012; 46 (2): 147–53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
20. Sangeetha P., Das U.N., Koratkar R., Suryaprabha P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radic Biol Med*. 1990; 8 (1): 15–9.
21. Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther*. 2004; 3 (4): 294–300.
22. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys*. 2012; 45 (26): 263001.
23. Murakami T., Niemi K., Gans T., O'Connell D., Graham W.G. Chemical kinetics and reactive species in atmospheric pressure helium-oxygen plasmas with humid-air impurities. *Plasma Sources Sci Technol*. 2013; 22 (1): 015003.
24. 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: 7021–31. doi: 10.1007/s13277-016-4911-7.
25. Babaeva N.Y., Kushner M.J. Reactive fluxes delivered by dielectric barrier discharge filaments to slightly wounded skin. *J Phys D Appl Phys*. 2013; 46 (2): 025401.
26. Chen C., Liu D.X., Liu Z.C., Yang A.J., Chen H.L., Shama G., Kong M.G. A model of plasma-biofilm and plasma-tissue interactions at ambient pressure. *Plasma Chem Plasma Process*. 2014; 34 (3): 403–41.
27. Van Gaens W., Iseni S., Schmidt-Bleker A., Weltmann K., Reuter S., Bogaerts A. Numerical analysis of the effect of nitrogen and oxygen admixtures on the chemistry of an argon plasma jet operating at atmospheric pressure. *New J Phys*. 2015; 17 (3): 033003.
28. Kaushik N., Kumar N., Kim C.H., Kaushik N.K., Choi E.H. Dielectric barrier discharge plasma efficiently delivers an apoptotic response in human monocytic lymphoma. *Plasma Process Polym*. 2014; 11 (12): 1175–87.
29. Wang M., Holmes B., Cheng X., Zhu W., Keidar M., Zhang L.G. Cold atmospheric plasma for selectively ablating metastatic breast cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8: e73741.
30. Iseki S., Nakamura K., Hayashi M., Tanaka H., Kondo H., Kajiyama H., Hori M. Selective killing of ovarian cancer cells through induction of apoptosis by nonequilibrium atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2012; 100: 113702.
31. Kim C.H., Kwon S., Bahn J.H., Lee K., Jun S.I., Rack P.D., Baek S.J. Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (24): 243701.
32. Joh H.M., Choi J.Y., Kim S.J., Chung T.H., Kang T.-H. Effect of additive oxygen gas on cellular response of lung cancer cells induced by atmospheric pressure helium plasma jet. *Sci Rep*. 2014; 4: 6638.
33. Gweon B., Kim M., Bee Kim D., Kim D., Kim H., Jung H., Choe W. Differential responses of human liver cancer and normal cells to atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2011; 99: 063701.
34. Kim J.Y., Ballato J., Foy P., Hawkins T., Wei Y., Li J., Kim S.O. Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. *Biosens Bioelectron*. 2011 Oct 15; 28 (1): 333–8. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.039.
35. Partecke L.I., Evert K., Haug J., Doering F., Normann L., Diedrich S., Weiss F.U., Evert M., Huebner N.O., Guenther C., Heidecke C.D., Kramer A., Bussiahn R., Weltmann K.D., Pati O., Bender C., von Bernstorff W. Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2012; 12: 473. doi: 10.1186/1471-2407-12-473.
36. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumilinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
37. Gibson A.R., McCarthy H.O., Ali A., O'Connell D., Graham W.G. Interactions of a non-thermal atmospheric pressure plasma effluent with PC-3 prostate cancer cells. *Plasma Process Polym*. 2014; 11: 1142–9.
38. Weiss M., Gümbel D., Hanschmann E.M., Mandelkow R., Gelbrich N., Zimmermann U., Walther R., Ekkernkamp A., Sckell A., Kramer A., Burckhardt M., Lillig C.H., Stope M.B. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015 Jul 1; 10 (7): e0130350. doi: 10.1371/journal.pone.0130350.
39. Conway G.E., Casey A., Milosavljevic V., Liu Y., Howe O., Cullen P.J., Curtin J.F. Non-thermal atmospheric plasma induces ROS-independent cell death in U373MG glioma cells and augments the cytotoxicity of temozolomide. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16; 114 (4): 435–43. doi: 10.1038/bjc.2016.12.
40. Vandamme M., Robert E., Pesnel S., Barbosa E., Dozias S., Sobilo J., Povesle J.M. Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: preliminary results. *Plasma Process Polym*. 2010; 7: 264–73.
41. Köröcz J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013 May 21; 8 (5): e64498. doi: 10.1371/journal.pone.0064498.
42. Cheng X., Murphy W., Recek N., Yan D., Cvelbar U., Vesel A., Sherman J.H. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *J Phys D Appl Phys*. 2014; 47: 335402.
43. Cheng X., Sherman J., Murphy W., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. The effect of tuning cold plasma composition on glioblastoma cell viability. *PLoS One*. 2014 May 30; 9 (5): e98652. doi: 10.1371/journal.pone.0098652.
44. Siu A., Volotskova O., Cheng X., Khalsa S.S., Bian K., Murad F., Keidar M., Sherman J.H. Differential effects of cold atmospheric plasma in the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2015 Jun 17; 10 (6): e0126313. doi: 10.1371/journal.pone.0126313.
45. Walk R.M., Snyder J.A., Srinivasan P., Kirsch J., Diaz S.O., Blanco F.C., Shashurin A., Keidar M., Sandler A.D. Cold atmospheric plasma for the ablative treatment of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2013 Jan; 48 (1): 67–73. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.020.
46. Hirst A.M., Frame F.M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasma causes double-strand break DNA damage in primary epithelial cells cultured from a human prostate tumor. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2014; 42 (10): 2740–1.
47. Ishaq M., Evans M.D., Ostrikov K.K. Atmospheric pressure gas plasma-induced colorectal cancer cell death is mediated by Nox2-ASK1 apoptosis pathways and oxidative stress is mitigated by Srx-Nrf2 antioxidant system. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec; 1843 (12): 2827–37. doi: 10.1016/j.bbamec.2014.08.011.
48. Vandamme M., Robert E., Lerondel S., Sarron V., Ries D., Dozias S., Sobilo J., Gosset D., Kieda C., Legrain B., Povesle J.M., Pape A.L. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer*. 2012; 130 (9): 2185–94. doi: 10.1002/ijc.26252.
49. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
50. Han X., Klas M., Liu Y., Stack M.S., Ptashinska S. DNA damage in oral cancer cells induced by nitrogen atmospheric pressure plasma jets. *Appl Phys Lett*. 2013; 102 (23): 233703.
51. Wende K., Williams P., Dalluge J., Gaens W.V., Aboubakr H., Bischoff J., von Woedte T., Goyal S.M., Weltmann K.D., Bogaerts A., Masur K., Brüggemann P.J. Identification of the biologically active liquid chemistry induced by a nonthermal atmospheric pressure plasma jet. *Biointerphases*. 2015; 10 (2): 029518.
52. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumilinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous

cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.

53. Nakai N., Fujita R., Kawano F., Takahashi K., Ohira T., Shibaguchi T., Nakata K., Ohira Y. Retardation of C2C12 myoblast cell proliferation by exposure to low-temperature atmospheric plasma. *J Physiol Sci*. 2014 Sep; 64 (5): 365–75. doi: 10.1007/s12576-014-0328-5.

54. Chang J.W., Kang S.U., Shin Y.S., Kim K.I., Seo S.J., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Baek S.J., Lee K., Kim C.H. Non-thermal atmospheric pressure plasma induces apoptosis in oral cavity squamous cell carcinoma: Involvement of DNA-damage-triggering sub-G(1) arrest via the ATM/p53 pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Mar 1; 545: 133–40. doi: 10.1016/j.abb.2014.01.022.

55. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.

56. Jenkins D.E., Oei Y., Hornig Y.S., Yu S.F., Dusich J., Purchio T., Contag P.R. Bioluminescent imaging (BLI) to improve and refine traditional murine models of tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2003; 20 (8): 733–44.

57. Wachsberger P., Burd R., Dicker A.P. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun; 9 (6): 1957–71.

58. Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., Friedman G. Floating electrode dielectric barrier discharge plasma in air promoting apoptotic behavior in melanoma skin cancer cell lines. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2007; 27 (2): 163–176.

59. Lee H., Shon C., Kim Y., Kim S., Kim G., Kong M. Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma. *New J Phys*. 2009; 11: 115026.

60. Kim G.C., Lee H.J., Shon C.H. The effects of micro-plasma on melanoma (G361) cancer cells. *J Korean Phys Soc*. 2009; 54: 625–32.

61. Zirnheld J., Zucker S., DiSanto T., Berezney R., Etemadi K. Non-Thermal Plasma Needle: Development and Targeting of Melanoma Cells. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38: 948–52.

62. Georgescu N., Lupu A. Tumoral and Normal Cells Treatment With High-Voltage Pulsed Cold Atmospheric Plasma Jets. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38 (8): 1949–55.

63. Sensenig R., Kalghatgi S., Cerchar E., Fridman G., Shereshevsky A., Torabi B., Azizkhan-Clifford J. Retracted article: Non-thermal plasma induces apoptosis in melanoma cells via production of intracellular reactive oxygen species. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39 (2): 674–687. doi: 10.1007/s10439-010-0197-x.

64. Zucker S.N., Zirnheld J., Bagati A., DiSanto T.M., Des Soye B., Wawrzyniak J.A., Etemadi K., Nikiforov M., Berezney R. Preferential induction of apoptotic cell death in melanoma cells as compared with normal keratinocytes using a non-thermal plasma torch. *Cancer Biol Ther*. 2012 Nov; 13 (13): 1299–306. doi: 10.4161/cbt.21787.

65. Ishaq M., Kumar S., Varinli H., Han Z., Rider A., Evans M., Murphy A., Ostrikov K. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2014 May; 25 (9): 1523–31. doi: 10.1091/mbc.E13-10-0590.

66. Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Y., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., Naroditsky B.S., Morfill G.E., Grigoriev A.I., Fortov V.E., Gintsburg A.L., Ermolaeva S.A. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 82–7.

67. Yan X., Zou F., Zhao S., Lu X., He G., Xiong Z., Yang G. On the Mechanism of Plasma Inducing Cell Apoptosis. *IEEE Transact Plasma Sci*. 2010; 38 (9): 2451–7.

68. Volotskova O., Hawley T.S., Stepp M.A., Keidar M. Targeting the cancer cell cycle by cold atmospheric plasma. *Sci Rep*. 2012; 2: 636.

69. Ahn H.J., Kim K.I., Kim G., Moon E., Yang S.S., Lee J.S. Atmospheric-pressure plasma jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e28154.

70. Kim G.J., Kim W., Kim K.T., Lee J.K. DNA damage and mitochondrial dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Appl Phys Lett*. 2010; 96: 021502.

71. Panngom K., Baik K.Y., Nam M.K., Han J.H., Rhim H., Choi E.H. Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e642.

72. Yan X., Xiong Z., Zou F., Zhao S., Lu X., Yang G., Ostrikov K.K. Plasma-Induced Death of HepG2 Cancer Cells: Intracellular Effects of Reactive Species. *Plasma Proc Polymers*. 2012; 9 (1): 59–66.

73. Hanschmann E.M., Lönn M.E., Schütte L.D., Funke M., Godoy J.R., Eitner S., Hudemann C., Lillig C.H. Both thioredoxin 2 and glutaredoxin 2 contribute to the reduction of the mitochondrial 2-Cys peroxiredoxin Prx3. *J Biol Chem*. 2010; 285 (52): 40699–705. doi: 10.1074/jbc.M110.185827.

74. Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., Fridman A., Friedman G., Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16270.

75. Körtzer J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64498.

76. Kim J.Y., Kim S.O., Wei Y., Li J. A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (20): 203701.

77. Bekeschus S., Kolata J., Winterbourn C., Kramer A., Turner R., Weltmann K.D., Masur K. Hydrogen peroxide: A central player in physical plasma-induced oxidative stress in human blood cells. *Free Radic Res*. 2014; 48 (5): 542–9. doi: 10.3109/10715762.2014.892937.

78. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Kajiyama H., Kano H., Hori M. Plasma-Activated Medium Selectively Kills Glioblastoma Brain Tumor Cells by Down-Regulating a Survival Signaling Molecule, AKT Kinase. *Plasma Med*. 2011; 1 (3–4): 265–77.

79. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Controlling plasma stimulated media in cancer treatment application. *Appl Phys Lett*. 2014; 105 (22): 224101.

80. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects. *Sci Rep*. 2016; 6: 36282.

81. Yan D., Cui H., Zhu W., Nourmohammadi N., Milberg J., Zhang L.G., Sherman J.H., Keidar M. The Specific Vulnerabilities of Cancer Cells to the Cold Atmospheric Plasma-Stimulated Solutions. *Sci Rep*. 2017; 7: 4479.

82. Gümbel D., Daeschlein G., Ekkernkamp A., Kramer A., Stope M.B. Cold atmospheric plasma in orthopaedic and urologic tumor therapy. *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Aug 8; 12: Doc10. doi: 10.3205/dgkh000295.

83. Reiazi R., Akbari M.E., Norozi A., Etedadialabadi M. Application of cold atmospheric plasma (CAP) in cancer therapy: a review. *Int J Cancer Manag*. 2017; 10 (3): e8728.

Поступила 1.12.17  
Принята в печать 16.01.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Короткий Владимир Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). E-mail: vkbknk@gmail.com.

**Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**



# FEASIBILITY OF USING COLD ATMOSPHERIC PLASMA IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

V.N. Korotky

N.I. Pirogov Russian National Research Medical Center, Moscow, Russia  
1, Ostrovityaninova Str., 117997-Moscow, Russia. E-mail: vkbknk@gmail.com

## Abstract

Radiation and photodynamic therapy used in anti-cancer therapy generate only active forms of oxygen. High NO concentrations has been shown to induce apoptosis of tumor cells, suggesting that nitrogen-dependent stress can be one of the decisive factors in anti-cancer therapy. Cold atmospheric plasma (CAP) is a highly reactive ionized physical state that causes various biological effects. The processes of ionization, dissociation, excitation and recombination of atoms and molecules in CAP lead to the formation of a large number of active forms of oxygen and nitrogen. This review presents the results of studies revealing the mechanism of the antitumor effect of CAP, its effect on various tumor cell lines, and the treatment outcomes in animal models. Further studies on using CAP in cancer therapy are required.

**Key words:** cold atmospheric plasma, malignant tumors, helium, argon, nitrogen, a mixture of helium and oxygen, air.

## REFERENCES

1. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec; 12 (12): 931–47. doi: 10.1038/nrd4002.
2. Fridman A. Plasma Chemistry. Cambridge University Press: Cambridge, 2008. 979.
3. Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 503–533.
4. Korotky V.N. Cold atmospheric plasma in dermatology. *Clinical dermatology and venerology.* 2017; 16 (5): 4–11 doi: 10.17116/klinderma20171654-10. [in Russian]
5. Waskoenig J., Niemi K., Knake N., Graham L.M., Reuter S., Schulz-Von Der Gathen V., Gans T. Atomic oxygen formation in a radiofrequency driven micro-atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2010; 19 (4): 045018.
6. Niemi K., O'Connell D., De Oliveira N., Joyeux D., Nahon L., Booth J.P., Gans T. Absolute atomic oxygen and nitrogen densities in radiofrequency driven atmospheric pressure cold plasmas: synchrotron vacuum ultra-violet high-resolution Fourier-transform absorption measurements. *Appl Phys Lett.* 2013; 103 (3): 034102.
7. Xu D., Liu D., Wang B., Chen C., Chen Z., Li D., Yang Y., Chen H., Kong M.G. In situ OH generation from O<sub>2</sub>- and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> plays a critical role in plasma-induced cell death. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128205.
8. Kang S.U., Cho J.H., Chang J.W., Shin Y.S., Kim K.L., Park J.K., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Lee K., Kim C.H. Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen-activated protein kinase-dependent mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 13; 5: e1056. doi: 10.1038/cddis.2014.33.
9. Sousa J.S., Niemi K., Cox L.J., Algwari Q.T., Gans T., O'Connell D. Cold atmospheric pressure plasma jets as sources of singlet delta oxygen for biomedical applications. *J Appl Phys.* 2011; 109 (12): 123302–8.
10. 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 Apr 28; 112 (9): 1536–45. doi: 10.1038/bjc.2015.113.
11. Wagenaar E., Gans T., O'Connell D., Niemi K. Two-photon absorption laser-induced fluorescence measurements of atomic nitrogen in a radio-frequency atmospheric-pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2012; 21 (4): 042002.
12. Ma Y., Ha C.S., Hwang S.W., Lee H.J., Kim G.C., Lee K.W., Song K. Nonthermal atmospheric pressure plasma preferentially induces apoptosis in p53-mutated cancer cells by activating ROS stress-response pathways. *PLoS One.* 2014 Apr 23; 9 (4): e91947. doi: 10.1371/journal.pone.0091947.
13. Lukes P., Dolezalova E., Sisrova I., Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HNO<sub>2</sub>. *Plasma Sources Sci Technol.* 2014; 23 (1): 015019.
14. Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59 (1): 3–13.
15. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004; 44: 239–67.
16. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat.* 2004; 7 (2): 97–110.
17. Tovmasyan A., Maia C.G., Weitner T., Carballal S., Sampaio R.S., Lieb D., Ghazaryan R., Ivanovic-Burmazovic I., Ferrer-Sueta G., Radi R., Reboucas J.S., Spasojevic I., Benov L., Batinic-Haberle I. A comprehensive evaluation of catalase-like activity of different classes of redox-active therapeutics. *Free Radic Biol Med.* 2015; 86: 308–21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.018.
18. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov.* 2009 Jul; 8 (7): 579–91. doi: 10.1038/nrd2803.
19. Yoshida T., Goto S., Kawakatsu M., Urata Y., Li T.S. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res.* 2012; 46 (2): 147–53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
20. Sangeetha P., Das U.N., Koratkar R., Suryaprabha P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radic Biol Med.* 1990; 8 (1): 15–9.
21. Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3 (4): 294–300.
22. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys.* 2012; 45 (26): 263001.
23. Murakami T., Niemi K., Gans T., O'Connell D., Graham W.G. Chemical kinetics and reactive species in atmospheric pressure helium-oxygen plasmas with humid-air impurities. *Plasma Sources Sci Technol.* 2013; 22 (1): 015003.
24. 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: 7021–31. doi: 10.1007/s13277-016-4911-7.
25. Babaeva N.Y., Kushner M.J. Reactive fluxes delivered by dielectric barrier discharge filaments to slightly wounded skin. *J Phys D Appl Phys.* 2013; 46 (2): 025401.
26. Chen C., Liu D.X., Liu Z.C., Yang A.J., Chen H.L., Shama G., Kong M.G. A model of plasma-biofilm and plasma-tissue interactions at ambient pressure. *Plasma Chem Plasma Process.* 2014; 34 (3): 403–41.
27. Van Gaens W., Iseni S., Schmidt-Bleker A., Weltmann K., Reuter S., Bogaerts A. Numerical analysis of the effect of nitrogen and oxygen admixtures on the chemistry of an argon plasma jet operating at atmospheric pressure. *New J Phys.* 2015; 17 (3): 033003.
28. Kaushik N., Kumar N., Kim C.H., Kaushik N.K., Choi E.H. Dielectric barrier discharge plasma efficiently delivers an apoptotic response in human monocytic lymphoma. *Plasma Process Polym.* 2014; 11 (12): 1175–87.
29. Wang M., Holmes B., Cheng X., Zhu W., Keidar M., Zhang L.G. Cold atmospheric plasma for selectively ablating metastatic breast cancer cells. *PLoS One.* 2013; 8: e73741.



30. Iseki S., Nakamura K., Hayashi M., Tanaka H., Kondo H., Kajiyama H., Hori M. Selective killing of ovarian cancer cells through induction of apoptosis by nonequilibrium atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2012; 100: 113702.
31. Kim C.H., Kwon S., Bahn J.H., Lee K., Jun S.I., Rack P.D., Baek S.J. Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (24): 243701.
32. Joh H.M., Choi J.Y., Kim S.J., Chung T.H., Kang T.-H. Effect of additive oxygen gas on cellular response of lung cancer cells induced by atmospheric pressure helium plasma jet. *Sci Rep*. 2014; 4: 6638.
33. Gweon B., Kim M., Bee Kim D., Kim D., Kim H., Jung H., Choe W. Differential responses of human liver cancer and normal cells to atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2011; 99: 063701.
34. Kim J.Y., Ballato J., Foy P., Hawkins T., Wei Y., Li J., Kim S.O. Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. *Biosens Bioelectron*. 2011 Oct 15; 28 (1): 333–8. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.039.
35. Partecke L.I., Evert K., Haugk J., Doering F., Normann L., Diedrich S., Weiss F.U., Evert M., Huebner N.O., Guenther C., Heidecke C.D., Kramer A., Bussiahn R., Weltmann K.D., Pati O., Bender C., von Bernstorff W. Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2012; 12: 473. doi: 10.1186/1471-2407-12-473.
36. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumulinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
37. Gibson A.R., McCarthy H.O., Ali A., O'Connell D., Graham W.G. Interactions of a non-thermal atmospheric pressure plasma effluent with PC-3 prostate cancer cells. *Plasma Process Polym*. 2014; 11: 1142–9.
38. Weiss M., Gumbel D., Hanschmann E.M., Mandelkow R., Gelbrich N., Zimmermann U., Walther R., Ekkernkamp A., Sckell A., Kramer A., Burckhardt M., Lillig C.H., Stope M.B. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015 Jul 1; 10 (7): e0130350. doi: 10.1371/journal.pone.0130350.
39. Conway G.E., Casey A., Milosavljevic V., Liu Y., Howe O., Cullen P.J., Curtin J.F. Non-thermal atmospheric plasma induces ROS-independent cell death in U373MG glioma cells and augments the cytotoxicity of temozolomide. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16; 114 (4): 435–43. doi: 10.1038/bjc.2016.12.
40. Vandamme M., Robert E., Pesnel S., Barbosa E., Dozias S., Sobilo J., Pouvesle J.M. Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: preliminary results. *Plasma Process Polym*. 2010; 7: 264–73.
41. Körtinger J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013 May 21; 8 (5): e64498. doi: 10.1371/journal.pone.0064498.
42. Cheng X., Murphy W., Recek N., Yan D., Cvelbar U., Vesel A., Sherman J.H. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *J Phys D Appl Phys*. 2014; 47: 335402.
43. Cheng X., Sherman J., Murphy W., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. The effect of tuning cold plasma composition on glioblastoma cell viability. *PLoS One*. 2014 May 30; 9 (5): e98652. doi: 10.1371/journal.pone.0098652.
44. Siu A., Volotskova O., Cheng X., Khalsa S.S., Bian K., Murad F., Keidar M., Sherman J.H. Differential effects of cold atmospheric plasma in the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2015 Jun 17; 10 (6): e0126313. doi: 10.1371/journal.pone.0126313.
45. Walk R.M., Snyder J.A., Srinivasan P., Kirsch J., Diaz S.O., Blanco F.C., Shashurin A., Keidar M., Sandler A.D. Cold atmospheric plasma for the ablative treatment of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2013 Jan; 48 (1): 67–73. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.020.
46. Hirst A.M., Frame F.M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasma causes double-strand break DNA damage in primary epithelial cells cultured from a human prostate tumor. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2014; 42 (10): 2740–1.
47. Ishaq M., Evans M.D., Ostrikov K.K. Atmospheric pressure gas plasma-induced colorectal cancer cell death is mediated by Nox2-ASK1 apoptosis pathways and oxidative stress is mitigated by Srx-Nrf2 anti-oxidant system. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec; 1843 (12): 2827–37. doi: 10.1016/j.bbamer.2014.08.011.
48. Vandamme M., Robert E., Lerondel S., Sarron V., Ries D., Dozias S., Sobilo J., Gosset D., Kieda C., Legrain B., Pouvesle J.M., Pape A.L. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer*. 2012; 130 (9): 2185–94. doi: 10.1002/ijc.26252.
49. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
50. Han X., Klas M., Liu Y., Stack M.S., Ptasińska S. DNA damage in oral cancer cells induced by nitrogen atmospheric pressure plasma jets. *Appl Phys Lett*. 2013; 102 (23): 233703.
51. Wende K., Williams P., Dalluge J., Gaens W.V., Aoubakr H., Bischoff J., von Woedtke T., Goyal S.M., Weltmann K.D., Bogaerts A., Masur K., Bruggeman P.J. Identification of the biologically active liquid chemistry induced by a nonthermal atmospheric pressure plasma jet. *Biointerphases*. 2015; 10 (2): 029518.
52. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumulinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
53. Nakai N., Fujita R., Kawano F., Takahashi K., Ohira T., Shibaguchi T., Nakata K., Ohira Y. Retardation of C2C12 myoblast cell proliferation by exposure to low-temperature atmospheric plasma. *J Physiol Sci*. 2014 Sep; 64 (5): 365–75. doi: 10.1007/s12576-014-0328-5.
54. Chang J.W., Kang S.U., Shin Y.S., Kim K.I., Seo S.J., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Baek S.J., Lee K., Kim C.H. Non-thermal atmospheric pressure plasma induces apoptosis in oral cavity squamous cell carcinoma: Involvement of DNA-damage-triggering sub-G(1) arrest via the ATM/p53 pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Mar 1; 545: 133–40. doi: 10.1016/j.abb.2014.01.022.
55. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
56. Jenkins D.E., Oei Y., Hornig Y.S., Yu S.F., Dusich J., Purchio T., Contag P.R. Bioluminescent imaging (BLI) to improve and refine traditional murine models of tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2003; 20 (8): 733–44.
57. Wachsbarger P., Burd R., Dicker A.P. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun; 9 (6): 1957–71.
58. Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., Friedman G. Floating electrode dielectric barrier discharge plasma in air promoting apoptotic behavior in melanoma skin cancer cell lines. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2007; 27 (2): 163–176.
59. Lee H., Shon C., Kim Y., Kim S., Kim G., Kong M. Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma. *New J Phys*. 2009; 11: 115026.
60. Kim G.C., Lee H.J., Shon C.H. The effects of micro-plasma on melanoma (G361) cancer cells. *J Korean Phys Soc*. 2009; 54: 625–32.
61. Zirnheld J., Zucker S., DiSanto T., Berezney R., Etemadi K. Non-Thermal Plasma Needle: Development and Targeting of Melanoma Cells. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38: 948–52.
62. Georgescu N., Lupu A. Tumoral and Normal Cells Treatment With High-Voltage Pulsed Cold Atmospheric Plasma Jets. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38 (8): 1949–55.
63. Sensenig R., Kalghatgi S., Cerchar E., Fridman G., Shereshevsky A., Torabi B., Azizkhan-Clifford J. Retracted article: Non-thermal plasma induces apoptosis in melanoma cells via production of intracellular reactive oxygen species. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39 (2): 674–687. doi: 10.1007/s10439-010-0197-x.
64. Zucker S.N., Zirnheld J., Bagati A., DiSanto T.M., Des Soye B., Wawrzyniak J.A., Etemadi K., Nikiforov M., Berezney R. Preferential induction of apoptotic cell death in melanoma cells as compared with normal keratinocytes using a non-thermal plasma torch. *Cancer Biol Ther*. 2012 Nov; 13 (13): 1299–306. doi: 10.4161/cbt.21787.
65. Ishaq M., Kumar S., Varinli H., Han Z., Rider A., Evans M., Murphy A., Ostrikov K. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2014 May; 25 (9): 1523–31. doi: 10.1091/mbc.E13-10-0590.
66. Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Y., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., Naroditsky B.S., Morfill G.E., Grigoriev A.I., Fortov V.E., Gintsburg A.L., Ermolaeva S.A. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 82–7.
67. Yan X., Zou F., Zhao S., Lu X., He G., Xiong Z., Yang G. On the Mechanism of Plasma Inducing Cell Apoptosis. *IEEE Transact Plasma Sci*. 2010; 38 (9): 2451–7.
68. Volotskova O., Hawley T.S., Stepp M.A., Keidar M. Targeting the cancer cell cycle by cold atmospheric plasma. *Sci Rep*. 2012; 2: 636.
69. Ahn H.J., Kim K.I., Kim G., Moon E., Yang S.S., Lee J.S. Atmospheric-pressure plasma jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e28154.

70. Kim G.J., Kim W., Kim K.T., Lee J.K. DNA damage and mitochondria dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Appl Phys Lett*. 2010; 96: 021502.
71. Panngom K., Baik K.Y., Nam M.K., Han J.H., Rhim H., Choi E.H. Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e642.
72. Yan X., Xiong Z., Zou F., Zhao S., Lu X., Yang G., Ostrikov K.K. Plasma-Induced Death of HepG2 Cancer Cells: Intracellular Effects of Reactive Species. *Plasma Proc Polymers*. 2012; 9 (1): 59–66.
73. Hanschmann E.M., Lönn M.E., Schütte L.D., Funke M., Godoy J.R., Eitner S., Hudemann C., Lillig C.H. Both thioredoxin 2 and glutaredoxin 2 contribute to the reduction of the mitochondrial 2-Cys peroxiredoxin Prx3. *J Biol Chem*. 2010; 285 (52): 40699–705. doi: 10.1074/jbc.M110.185827.
74. Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., Friedman A., Friedman G., Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16270.
75. Köritzer J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64498.
76. Kim J.Y., Kim S.O., Wei Y., Li J. A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (20): 203701.
77. Bekeschus S., Kolata J., Winterbourn C., Kramer A., Turner R., Weltmann K.D., Masur K. Hydrogen peroxide: A central player in physical plasma-induced oxidative stress in human blood cells. *Free Radic Res*. 2014; 48 (5): 542–9. doi: 10.3109/10715762.2014.892937.
78. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Kajiya H., Kano H., Hori M. Plasma-Activated Medium Selectively Kills Glioblastoma Brain Tumor Cells by Down-Regulating a Survival Signaling Molecule, AKT Kinase. *Plasma Med*. 2011; 1 (3–4): 265–77.
79. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Controlling plasma stimulated media in cancer treatment application. *Appl Phys Lett*. 2014; 105 (22): 224101.
80. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects. *Sci Rep*. 2016; 6: 36282.
81. Yan D., Cui H., Zhu W., Nourmohammadi N., Milberg J., Zhang L.G., Sherman J.H., Keidar M. The Specific Vulnerabilities of Cancer Cells to the Cold Atmospheric Plasma-Stimulated Solutions. *Sci Rep*. 2017; 7: 4479.
82. Gumbel D., Daeschlein G., Ekkernkamp A., Kramer A., Stope M.B. Cold atmospheric plasma in orthopaedic and urologic tumor therapy. *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Aug 8; 12: Doc10. doi: 10.3205/dgkh000295.
83. Reiazi R., Akbari M.E., Norozi A., Etedadialiabadi M. Application of cold atmospheric plasma (CAP) in cancer therapy: a review. *Int J Cancer Manag*. 2017; 10 (3): e8728.

Received 1.12.17  
Accepted 16.01.18

#### ABOUT THE AUTHOR

Vladimir N. Korotky, MD, PhD, Department of Dermatology and Venerology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical Center (Moscow, Russia). E-mail: vkbnk@gmail.com.

**Author declare lack of the possible conflicts of interests**