

<https://doi.org/10.17116/klinderma20171654-10>

Низкотемпературная атмосферная плазма в дерматологии

В.Н. КОРОТКИЙ

ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, 117997

Низкотемпературная атмосферная плазма («холодная» плазма) — частично ионизированный газ, под действием которого на поверхности тканей и в жидких средах образуется большое количество молекул активных форм кислорода и азота, которые в зависимости от интенсивности воздействия оказывают стимулирующее действие на пролиферацию клеток или апоптоз. В данном обзоре литературы приведена подробная информация о различных источниках (генераторах) «холодной» плазмы, о составе активных форм кислорода и азота, генерируемых этими источниками. Подробно описаны физико-химические свойства низкотемпературной плазмы и получаемые биологические эффекты при ее воздействии. Особый акцент сделан на антисептическом эффекте и ранозаживляющем действии данного вида плазмы. Приведены результаты доклинических и клинических исследований, объясняющие механизмы действия активных форм кислорода и азота, генерируемых при воздействии «холодной» плазмы. Представлены результаты пилотных исследований применения «холодной» плазмы при различных дерматозах. Намечены пути дальнейшего клинического применения в дерматологии.

Ключевые слова: низкотемпературная атмосферная плазма, взаимодействие клеток и плазмы, активные формы кислорода, активные формы азота, заживление ран, трофические язвы, антисептическое действие, псориаз, зудящие дерматозы.

The use of low-temperature atmospheric plasma in dermatology

V.N. KOROTKIY

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 117997

Low-temperature atmospheric plasma («cold» plasma) is a partially ionized gas, which induces formation of numerous molecules of reactive oxygen and nitrogen species on the surface of tissues and in fluids, which have a stimulating effect on cell proliferation or apoptosis depending on the intensity of exposure. This literature review provides detailed information about various sources (generators) of «cold» plasma and composition of the reactive oxygen and nitrogen species generated by these sources. Physicochemical properties of low-temperature plasma and its biological effects are described in detail with particular focus on the antiseptic effect and wound healing effect of this type of plasma. The results of preclinical and clinical studies were provided to explain the mechanisms of action of reactive oxygen and nitrogen species generated due to exposure to «cold» plasma. The results of pilot trials of «cold» plasma in various dermatoses were reported. The ways of further clinical application in dermatology were proposed.

Keywords: low-temperature atmospheric plasma, cells-plasma interaction, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, wound healing, trophic ulcers, antiseptic effect, psoriasis, pruritic dermatoses.

Плазма (от греч. *plasma* — «выделенное, оформленное») — частично или полностью ионизированный газ, в котором плотности положительных и отрицательных зарядов практически одинаковы. Плазма может быть высокотемпературной (плазма звезд), ее температура превышает 10^5 °K, и низкотемпературной с температурой менее 10^5 °K; равновесной или неравновесной. При совпадении температуры ионов, электронов и нейтральных частиц плазма считается равновесной. Плазма считается низкотемпературной («холодной») в случае, если молекулы и атомы плазмообразующего газа имеют практически комнатную температуру, а электроны обладают высокой энергией [1]. Столкновение электронов в такой плазме сопровождается образо-

ванием ионов, возбужденных атомов и молекул. При этом сформированные внутри такой плазмы радикалы и другие активированные частицы обладают высокой степенью химической активности, способны излучать фотоны, что также способствует ускорению химических реакций. Созданы три принципиально различных конструкции, генерирующие низкотемпературную плазму (НТП) при атмосферном давлении: «плазменная струя» или непрямо́ная плазма (плазма генерируется между двумя электродами, активные формы, образуемые плазмой, передаются в нужную область), «диэлектрический барьерный разряд» или прямо́ная плазма (биологические клетки/ткани, используются как электрод; поток, направляемый плазмой, должен проходить через

биологические ткани/клетки), «гибридные» (генераторы плазмы, объединяющие первые два) [2–8]. Характеристика различных НТП отражена в табл. 1. Биологически активные молекулы и частицы, генерируемые различными приборами НТП, представлены в табл. 2.

Своими физико-химическими свойствами НТП (холодная атмосферная плазма) весьма привлекательна для применения в биологии и медицине. Однако к настоящему времени механизмы биологических эффектов НТП изучены недостаточно [9]. Для уточнения механизма развития эффектов при применении различных режимов НТП были проведены многочисленные эксперименты как на культуре микроорганизмов, так и на культуре различных клеток млекопитающих. Полученные результаты позволили высказать гипотезу о механизме развития

этих эффектов: холодная атмосферная плазма индуцирует изменения межклеточной жидкости с преобладанием активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), вырабатываемых или переходящих в жидкие фазы. В результате воздействия НТП измененный окислительно-восстановительный баланс клетки влияет на метаболизм и жизнеспособность этой клетки. Путем плазменной доставки АФК и АФА НТП стимулирует или ингибирует клеточный процесс и запускает механизм, сходный с гормезисом в клетках млекопитающих (от греч. *hórmēsis* — быстрое движение, стремление; стимулирующее действие умеренных доз стрессоров; стимуляция какой-либо системы организма внешними воздействиями, имеющими силу, недостаточную для проявления вредных факторов; термин введен С. Зонтоманом и Д. Эрлихом в 1943 г.). Ранее полученные

Таблица 1. Характеристика различных низкотемпературных атмосферных плазм [9]

Исследуемый признак	«Прямая плазма»	«Непрямая плазма»	«Гибридная плазма»
Технический пример	Диэлектрический барьерный разряд	Плазменная струя	Барьерная корона
Метод получения плазмы	Кожа или ткани используются в качестве электрода; постоянный поток через организм	Плазма образуется между двумя электродами, доставляется путем подачи газа к месту назначения	Объединяет методы генерации прямой и не прямой плазмы: за счет заземленного электрода в виде сетки со слабым электрическим сопротивлением, отсутствует постоянный ток плазмы через ткань
Газ	Воздух	Инертный газ/воздух	Воздух
Расстояние между источником плазмы и областью воздействия	~мм	~ мм – см	~ мм
Биологически активные частицы	Генерируются плазмой	Генерируются при смешивании плазмы в воздухе	В основном генерируются плазмой
UV излучение	Относительно слабое	Относительно сильное	Относительно слабое
Температура газа	Приблизжена к комнатной	Высокая в месте генерации	Приблизжена к комнатной
Плотность плазмы на обрабатываемой поверхности	Высокая	Низкая	Относительно высокая

Таблица 2. Долго- и короткоживущие активные частицы, генерируемые холодной атмосферной плазмой [8]

Принцип генерации НТП	Биологические активные частицы, генерируемые прибором
Гелий «плазменная струя» (концентрация биологически активных частиц не превышает 10^{12} см^{-3})	NOg@UVC, OH(A-X)@UVB, N ₂ (SPS)@UVA, N ₂ ⁺ (FNS); изотопы: He ₂ ⁺ , He ⁺ , O ⁺ , N ⁺ , H ⁺ . Метаустойчивые частицы: He(2 ¹ S), He(2 ³ S), N ₂ (A ³ S _u ⁺) и др. 10^{11} – 10^{12} см^{-3} заряженные частицы: электроны, O ₂ ⁻ , He ₂ ⁺ , He ⁺ , N ₂ ⁺ , N ₄ ⁺ , O ₄ ⁺ и др. 10^{11} – 10^{12} см^{-3} радикалы и долгоживущие частицы: NO, NO ₂ , NO ₃ , OH, HO ₂ , O ₃ , H ₂ O ₂ < 10^{12} см^{-3} слабое электрическое поле (~ 15Td)
Круговая «плазменная струя» окружающего воздуха (концентрация биологически активных частиц не превышает 10^{13} см^{-3})	N ₂ (SPS)@UVA, N ₂ ⁺ (FNS), N ₂ (FPS), NO ₂ континуум @ видимая эмиссия. Метаустойчивые частицы: N ₂ (A ³ S _u ⁺), O ₂ (a ¹ D _g) и др. Изотопы: O ⁺ , N ⁺ , O ₂ (b ¹ S _g ⁺ , S _g ⁺) Низкая концентрация радикалов и долгоживущих частиц: NO, NO ₂ , NO ₃ , OH, HO ₂ , O ₃ , H ₂ O ₂ $\sim 10^{12}$ – 10^{13} см^{-3} низкая концентрация заряженных частиц: электроны, O ₂ ⁻ , N ₂ ⁺ , N ₄ ⁺ , O ₄ ⁺ и др. 10^{12} – 10^{13} см^{-3} слабое электрическое поле.
«Гибридные» (концентрация биологически активных частиц не более 10^{14} см^{-3})	N ₂ (SPS)@UVA, N ₂ ⁺ (FNS), N ₂ (FPS), NO ₂ континуум @ видимая эмиссия. Метаустойчивые частицы: N ₂ (A ³ S _u ⁺), O ₂ (a ¹ D _g) и др. 10^{14} – 10^{15} см^{-3} Изотопы: O ⁺ , N ⁺ , O ₂ (b ¹ S _g ⁺). Высокая концентрация радикалов и долгоживущих частиц: NO, NO ₂ , NO ₃ , OH, HO ₂ , O ₃ , H ₂ O ₂ $\sim 10^{14} \text{ см}^{-3}$ высокая концентрация заряженных частиц: электроны, O ₂ ⁻ , N ₂ ⁺ , N ₄ ⁺ , O ₄ ⁺ и др. 10^{14} – 10^{15} см^{-3} сильное электрическое поле

данные показывают, что экспрессия генов и белков высоко чувствительна к воздействию холодной атмосферной плазмы и выявляют ключевую роль Nrf2 (nuclear erythroid-related factor 2) в регуляции защиты клеток от оксидативного стресса [10–13].

Одним из первых было изучено важное свойство НТП инактивировать микроорганизмы широкого спектра, в том числе с высокой множественной антибиотикорезистентностью (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, или *MRSA*; образующие планктонную форму и биопленку), вирусы, грибы и споры [14–23]. В многочисленных экспериментах было показано, что атмосферная плазма, имеющая температуру в точке контакта менее 40 °С и генерирующая большое количество АФК и АФА, другие ионы и радикалы, а также озон, оказывает такое же бактерицидное действие, как и стандартные антимикробные препараты, до 3–5 \log_{10} . В начале антимикробный эффект НТП был исследован в отношении различных антибиотико-чувствительных и антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов. Было показано, что *Staphylococcus aureus*, *MRSA* или *Escherichia coli* погибают в зависимости от длительности воздействия НТП. Получено значимое уменьшение числа колоний (CFU мл^{-1} снизилось 3 \log_{10} для *S. aureus* [D-value=3,7 мин] и *E. coli* [D-value=3,71 мин]) после 6 мин воздействия НТП. При увеличении длительности воздействия до 15 мин бактерицидное действие существенно возрастало. При воздействии НТП в течение 8 мин бактерицидное действие достигало и превышало 5 \log_{10} (99,999% первоначально нанесенных микроорганизмов было уничтожено) для обоих микробных штаммов. При воздействии НТП на штаммы *MRSA* (BAA-44 и atcc 43300) в течение 4 мин бактерицидное действие составляло 3 \log_{10} (99,9%), в течение 8 мин — 5 \log_{10} (99,999%). При анализе антимикробной эффективности различных генераторов НТП оказалось, что лучший бактерицидный эффект в отношении грамположительных микроорганизмов был получен при использовании DBD* технологии, в отношении грамотрицательных микроорганизмов технология генерации плазмы «плазменная струя» была более эффективна. Вместе с тем степень деконколонизации зависела и от длительности воздействия НТП [23]. Аналогичный эффект был показан для различных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а также для различных видов грибов, спор и вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, аденовирус) [24–27]. М. Lee и соавт. [28] показали, что при воздействии холодной атмосферной плазмы в течение 20 с полностью удаляются биопленка микроорганизмов как грампозитивных, так и грамотрицательных, рост микробного планктона в биопленке ингибируется в течение 5 с. Аналогичные результаты были получены и

при использовании генераторов НТП типа «плазменная струя» с потоком гелия или аргона [29–31].

В ходе изучения действия НТП на различные штаммы микроорганизмов стало известно, что бактериальная клетка подвергается воздействию на различных клеточных уровнях: наружная клеточная мембрана (*etching*), внутренняя клеточная мембрана (локальное повреждение за счет перекисного окисления липидов), цитоплазматические белки (окислительное повреждение белков, *unfolding amino acid modification*), РНК (разрыв нитей РНК), ДНК (окислительное повреждение ДНК, модификация оснований), образование димеров тимина, разрыв цепей), что приводит к ее гибели [25, 29, 32]. S. Kalghatgi и соавт. [33] провели исследования по изучению взаимосвязи интенсивности НТП (доза энергии, которую «холодная» плазма передает биологическим тканям) и ее воздействия на клетки млекопитающих. Результаты показали, что воздействие НТП низкой интенсивности (не более 0,2 Дж/см²) приводит к пролиферации клеток, НТП средней интенсивности (0,2–0,6 Дж/см²) не оказывает никакого воздействия на клетки млекопитающих, а НТП высокой интенсивности (более 0,6 Дж/см²) вызывает апоптотическую гибель клеток. В экспериментах с различными клеточными линиями прокариот и эукариот было показано, что эукариотические клетки менее чувствительны к повреждающему действию НТП, и в большинстве случаев, наоборот, получали стимулирующий пролиферацию импульс [34–36]. При низкой интенсивности НТП в культуре клеток млекопитающих В. Naertel и соавт. [37–40] получили эффект пролиферации клеток и ангиогенеза, в то время как высокая интенсивность НТП приводила к апоптозу клеток млекопитающих, в том числе опухолевых.

Основываясь на результатах многочисленных доклинических исследований, начались интенсивные клинические исследования применения НТП в дерматологии: для ускорения процессов заживления хронических (трофические) язв, в том числе инфицированных резистентными штаммами микроорганизмов; для лечения инфекций кожи и дерматитов.

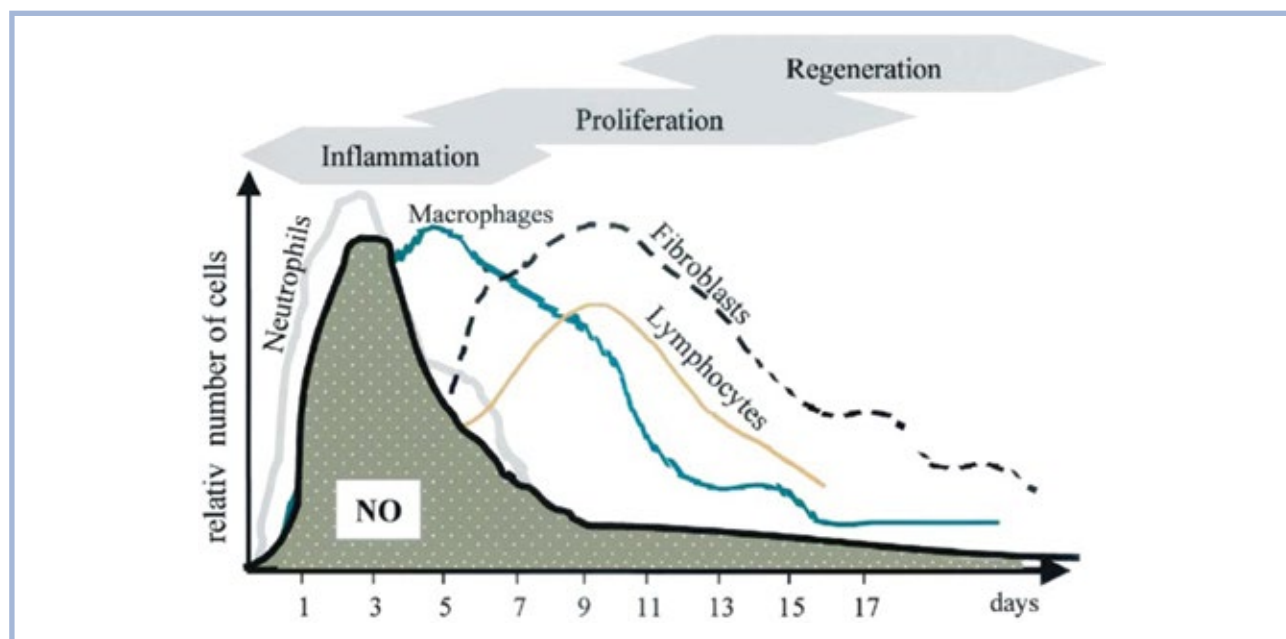
Заживление ран после травмы ткани представляет собой серию перекрывающихся и организованных процессов, начиная с гемостаза (прекращение кровопотери и образования фибринового сгустка), воспаления, пролиферации и, наконец, ремоделирования [41]. Фаза воспаления включает нейтрофилы и макрофаги. В случае заживления ран эти воспалительные клетки играют ключевую роль в высвобождении так называемых факторов роста, которые привлекают фибробласты, кератиноциты и эпителиальные клетки, способствуют формированию внеклеточного матрикса и быстрого ангиогенеза. Очевидно, что рост кровеносных сосудов необходим для обеспечения области заживления кислородом и дру-

*DBD — dielectric barrier discharge — диэлектрический барьерный разряд.

гими питательными веществами. Раны, которые неспособны нормально заживать, называются «хроническими» и представляют значимую проблему для пациентов, страдающих ожирением и сахарным диабетом [42]. Известно, что АФК и АФА играют ключевую роль в заживлении ран в физиологических условиях [43–46]. Прежде всего они необходимы для инициации каскада гемостаза, они служат связующим звеном тканевого фактора (TF-mRNA), рекрутированием тромбоцитов и активацией тромбоцитов [46,47]. Атомарный кислород (O), гидроксильный радикал (OH), молекула азота (N₂), супероксид-анион (O₂⁻) и оксид азота (NO) играют важную роль во взаимодействии между плазмой и клетками, что индуцирует воспаление. Известно, что H₂O₂ выполняет функцию второго сигнала для PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста из тромбоцитов), VEGF (vascular endothelial growth factor, эндотелиального фактора роста сосудов) и TGF (tissue growth factor, тканевой фактор роста) [46, 48]. Оксид азота (NO) — один из самых важных АФА, вовлеченный в процесс заживления ран (см. рисунок), за счет активации TGF-β1, усиливающий миграцию кератиноцитов, образующих кератиновый слой под эпидермальным, а также путем активации сигнального пути MAPK, вовлеченного в процессы воспаления (в том числе пролиферации), важны для заживления ран [34, 37, 44, 46, 49–52] (см. рисунок).

Исследования на культуре клеток подтверждают гипотезу о том, что воздействие НТП на раневую поверхность не только резко уменьшает колонизацию раневой поверхности микроорганизмами, но и оказывает прямое действие на клетки эпидермиса и дермы. А. Shashurin и соавт. [53] с использованием

культуры фибробластов показали, что адгезия и миграция фибробластов сокращается на половину после 5-минутного облучения НТП, при этом отмечается снижение интегринов α и β (10 и 20% соответственно). Результаты последующих исследований, выполненных на модели раны, продемонстрировали эффект заживления (закрытие искусственной раны фибробластами) после воздействия НТП в течение 5–15 мин без видимого цитотоксического эффекта существенно быстрее, чем без воздействия НТП. Улучшение способностей фибробластов к пролиферации и миграции может быть связано с активацией γ-рецептора, опосредованного повышением количества внеклеточных АФК [54, 55]. Результаты исследования эффектов воздействия НТП на клетки эпидермиса (кератиноциты и меланоциты) и дермы (фибробласты) показали, что воздействие в течение 2 мин не сопровождалось цитотоксичностью или апоптозом, в то время как более низкая или более высокая интенсивность воздействия, достигаемая за счет меньшего или большего времени воздействия НТП, стимулируют или ингибируют миграцию фибробластов и пролиферацию фибробластов и кератиноцитов соответственно [55, 56]. К. Wende и соавт. [56] оценивали 40-секундное воздействие НТП *in vitro* в культуре кератиноцитов человека, заселенных эпидермальным стафилококком. Оказалось, что бактериальная нагрузка и уменьшение искусственной раны были лучше после воздействия НТП по сравнению с контрольными культурами клеток. S. Amdt и соавт. [57] отметили повышение экспрессии матричной РНК II-8, TGF-β1/TGF-β2 и β-дефензина через 24–48 ч после воздействия на кератиноциты НТП в течение 2



Этапы заживления раны и генерация NO (в основном в фазу воспаления) наиболее тесно связаны с нейтрофилами [49].

Таблица 3. Результаты использования НТП в заживлении ран

Публикация	Характеристика раны (число больных)	НТП (длительность воздействия)	Результат
К. Lipatov и соавт. (2002) [51]	Гнойные раны ($n=40$)	Воздух-НТП. Ежедневно на фоне стандартной терапии в течение 5–10 дней	Ускорение заживления раны на 25%, улучшение микроциркуляции, снижение бактериальной обсемененности
A. Shulutko и соавт. (2004) [52]	Диабетические трофические инфицированные язвы ($n=65$)	Воздух-НТП. Ежедневно на фоне стандартной терапии, 7–10 дней	Время эпителизации сократилось на 24,6% за счет улучшения трофики тканей, уменьшение воспалительной реакции и бактериальной контаминации; снижение болевых ощущений
G. Isbary и соавт. (2010) [59]	Хронические язвы, инфицированные MRSA ($n=36$)	Аргон-НТП. Время воздействия — $>2<5$ мин на фоне стандартной терапии	Снижение на 34% бактериальной колонизации раневой поверхности по сравнению с контрольной группой; сокращение сроков заживления
G. Isbary и соавт. (2012) [60]	Хронические инфицированные язвы ($n=24$)	Аргон-НТП. Воздействие 2 мин на фоне стандартной терапии	Снижение на 23,5-40% бактериальной колонизации раневой поверхности; сокращение сроков заживления
G. Isbary и соавт. (2013) [61]	Хронические инфицированные язвы: группа А ($n=70$); группа В ($n=27$); группа С ($n=18$)	Аргон-НТП. Группа А — 3–7 мин, группа В — повторное лечение 3–7 мин; группа С — 5 мин Ежедневно	Длительность лечения 4–19 дней (медиана 7,1 сут). У пациентов группы А ширина раны уменьшилась в среднем на 10,4% (в группе контроля — на 4,2%); в группе В — на 11,4% (в группе контроля 0%); в группе С — на 14,6% (в группе контроля 0%); снижение бактериальной обсемененности на 25%; Длительность ежедневного лечения составила 4 нед, медиана уменьшения размеров раны — 30%; значительно снижена бактериальная колонизация
F. Brehmer и соавт. 2015 [36]	Хронические трофические язвы ($n=14$, по 7 больных в каждой группе)	Воздух-НТП (45 с/см ² , до 11 мин на язву). Воздействие 3 раза в неделю в течении 8 нед на фоне стандартной терапии (контрольная группа получала только стандартную терапию)	В группе получавших дополнительно воздействие НТП отмечалось более быстрое уменьшение размеров язв, у 1 пациента на 7-й неделе лечения достигнута полная эпителизация; уменьшение язвы на 50% и более по окончании 8-недельного лечения — у 5 из 7 больных; в группе контроля — у 4 из 7 больных

мин. Результаты, полученные S. Hasse и соавт. [58], продемонстрировали усиление пролиферации клеток базального слоя после 1–3 мин воздействия при отсутствии изменений целостности эпидермиса, индукцию апоптоза только при воздействии НТП в течение более 3–5 мин.

Использование НТП в клинике привело к сокращению времени эпителизации ран вне зависимости от причины их появления, в том числе массивно инфицированных антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов (например, MRSA и образующими биопленки) (табл. 3) [36, 51, 52, 59–62].

Хорошие результаты, полученные при использовании НТП в лечении хронических язв, заставили исследователей рассмотреть возможность включения НТП в стандартную терапию других заболеваний кожи. Так, G. Isbary и соавт. [63] в 2011 г. опубликовали результаты, полученные при использовании аргон-НТП в лечении редкого заболевания — болезни Хейли–Хейли. Это редкое аутосомно-доминантное состояние, развивающееся в результате мутации *ATP2C1* гена, кодирующего секреторный путь Ca^{2+}/Mg^{2+} АТФ-азы), расположенного на хромосоме 3q21.1. Заболевание гистологически характеризуется супрабазальным акантолизом, приводя-

щим к мокнущим эрозиям в складках. В жаркие месяцы пот и трение агравировают проявления, часто очаги поражения инфицируются. Авторы показали, что обработка очагов поражения в течение 5 мин (всего было проведено четыре сеанса) привела к выраженному улучшению (исчезновение мокнутия, зуда, уменьшения инфильтрации и гиперемии).

Изучая антисептическое действие НТП в лечении инфекций волосяного фолликула, O. Lademann и соавт. [64] убедительно доказали, что НТП способна оказывать антисептический эффект не только на поверхности кожи, но и непосредственно в волосяном фолликуле.

Предположение о противозудном эффекте НТП послужило поводом для исследования эффективности и безопасности применения аргон-НТП в составе стандартной терапии зуда. J. Heinlin и соавт. [65] в 2013 г. опубликовали результаты такого исследования. В работу были включены 46 пациентов с различными зудящими дерматозами, из них 40 с острым зудом и 6 с хроническим (в качестве контроля использовали тех же пациентов, но в составе терапии использовали обычный аргон). Интенсивность зуда оценивали по визуальной аналоговой шкале. До лечения у всех больных интенсивность зуда составила 4,57 балла (по-

лучали аргон-НТП) и 4,34 балла (получали обычный аргон). У пациентов, получавших аргон-НТП в составе стандартной терапии, краткосрочный эффект составил в среднем 1,97 балла по визуально-аналоговой шкале, долгосрочный эффект — 1,92 балла. У пациентов, получавших воздействие обычным аргонном, краткосрочный и долгосрочный эффект составили 1,74 и 1,97 балла соответственно. В исследовании не выявлено значимой разницы между источниками аргона (НТП или обычный газ), но вместе с тем показано существенное снижение интенсивности зуда.

В 2014 г. М. Klebes и соавт. [66] представили результаты пилотного исследования с участием шести больных (27—55 лет) с бляшечной формой вульгарного псориаза, которым в составе наружной терапии использовали аргон-НТП. Исследователи использовали три терапевтических протокола: А — воздействие НТП (1 мин/см² на одну бляшку) 3 раза в неделю на фоне местной терапии (5% салициловая мазь + солевые ванны, 4,17% натрия хлорид, раствор Фумазола по 15 мин, 5 дней в неделю); В — только местная терапия; С — местная терапия, УФ-облучение (UVB) и дитранол в возрастающих концентрациях 5 дней в течение 1 ч (начальная доза 1/16—1/8%), при хорошей переносимости длительность воздействия увеличивалась до 2 ч; в последующие дни концентрация и длительность аппликации дитранола повышалась — 1/4, 1/2, 1, 2, 3 и 4% до максимальной концентрации 5% и максимальной длительности 2 ч. Отмечено, что у всех пациентов отмечалось снижение PASI в течение 2 нед на 75%. Размер бляшек уменьшился на 13% в лечебной группе А, незначительное увеличение (0,9%) бляшек отмечено в лечебной группе В, уменьшение размера бляшек в лечебной группе С было аналогично таковому в лечебной группе А. Значимое уменьшение гиперемии и инфильтрации псориатических бляшек было отмечено только в лечебных группах А и С. Микробная колонизация значимо

снижалась только в лечебной группе А при исследовании сразу после воздействия НТП и значимо отличалась при отсроченном исследовании. Исследователи предположили, что НТП уменьшает воспалительный процесс, угнетает ангиогенез в псориатических бляшках, снижая метаболические требования сниженной пролиферации кератиноцитов. Вместе с тем авторы отметили, что схожий эффект в лечебных группах А и С был достигнут при разной интенсивности воздействия: в группе А — интенсивность НТП составила 105±15 мкДж/см², в группе С интенсивность воздействия UVB — 0,1—0,3 Дж/см², что позволило высказать предположение о возможно большей эффективности НТП при использовании равной интенсивности воздействия.

Заключение

Воздействие НТП оказывает мощный бактерицидный эффект в отношении антибиотико-резистентных штаммов MRSA, образующих биопленку или биопланктон микроорганизмов, при инфекционной патологии в волосных фолликулах. Эксперименты в культуре тканей и на животных выявили способность НТП вызывать как пролиферацию различных клеток, так и их апоптоз в зависимости от интенсивности воздействия. Глубинные механизмы действия НТП до сих пор остаются до конца не ясными, не расшифрованы все механизмы участия, образующихся при действии НТП АФК и АФА на клеточные сигнальные пути. Однако уже известные эффекты НТП и доказанная безопасность ее применения у человека позволяют широко использовать ее в клинической практике.

Короткий В.Н. — <http://orcid.org/000-0002-6502-1596>

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lieberman MA, Lichtenberg AJ. *Principles of plasma discharges and materials processing*, 2nd edn. Wiley-Interscience, 2005, Hoboken.
2. Shimizu, Steffes B, Pompl R, et al. Characterization of microwave plasma torch for decontamination. *Plasma Process Polym*, 2008;5:577-582.
3. Sladek RE, Stoffels E. Deactivation of *Escherichia coli* by the plasma needle. *J Phys D: Applied Physics*. 2005;38:1716-1721.
4. Cao Z, Walsh JL, Kong MG. Atmospheric plasma jet array in parallel electric and gas fields for three-dimensional surface treatment. *Appl Phys Lett*. 2009;94:021501.
5. Fridman G, Fridman G, Gutsol A, et al. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym*. 2008;5:503-533.
6. Fridman G, Brooks AD, Balasubramanian M, et al. Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria. *Plasma Process Polym*, 2007;4:370-375.
7. Morfill GE, Shimizu T, Steffes B, Schmidt HU. Nosocomial infections — a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New J Physics*. 2009;11:115019.
8. Yousfi M, Merbahi N, Pathak A, Eichwald O. Low-temperature plasmas at atmospheric pressure: toward new pharmaceutical treatments in medicine. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2014;28:123-135.
9. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, et al. Plasma medicine: possible applications in dermatology. *JDDG*. 2010;12:968-976.
10. Kong MG, Kroesen G, Morfill GE, et al. Plasma medicine: an introductory review. *New Journal of Physics*. 2009;11:1-35.
11. Graves DB. 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;45:263001.
12. von Woedtke Th, Masur K, Reuter S, Weltmann R-D. Plasma for medicine. *Phys Rep*. 2013;530:291-320.
13. Schmidt A, Wende K, Bekeschus S, et al. Non-thermal plasma treatment is associated with changes in transcriptome of human epithelial skin cells. *Free Radical Res*. 2013;47:577-592.
14. Moureau M, Orange N, Feuilloley MGL. Non-thermal plasma technologies: new tools for bio-decontamination. *Biotechnol Adv*. 2008;26:610-617.
15. Joshi SG, Paff M, Friedman G, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in planktonic form and biofilms: a biocidal efficacy study of non-thermal dielectric-barrier discharge plasma. *Am J Infect Control*. 2010;38:293-301.
16. Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill GE. The bactericidal effect of surface micro-discharge plasma under different ambient conditions. *New Journal of Physics*. 2011;13:1-7.

17. Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha MY, et al. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma *in vitro*, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J Med Microbiol*. 2011;60:75-83.
18. Ehlbeck J, Schnabel U, Polak M, et al. Low temperature atmospheric pressure plasma sources for microbial decontamination. *J Phys D: Appl Phys*. 2011;44:013002.
19. Cotter JJ, Maguire P, Soberon F, et al. Disinfection of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms using a remote non-thermal gas plasma. *J Hosp Infect*. 2011;78:204-207.
20. Lademann O, Kramer A, Richter H, et al. Skin disinfection by plasma-tissue interaction: comparison of the effectivity of tissue-tolerable plasma and a standard antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24:284-288.
21. Maisch T, Shimizu T, Li Y-F, et al. Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. Coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model *in vitro*. *PLoS ONE*. 2012;7:e34610.
22. Daeschlein G, Scholz S, Emmert S, et al. Plasma medicine in dermatology: basic antimicrobial efficacy testing as prerequisite to clinical plasma therapy. *Plasma Med*. 2012;2(1-3):33-69.
23. Daeschlein G, Napp M, von Podewils S, et al. *In vitro* susceptibility of multidrug resistant skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). *Plasma Process Polymers*. 2014;11:175-183.
24. Alkawarek MY, Algwari QT, Laverty G, et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by atmospheric pressure non-thermal plasma. *PLoS ONE*. 2012;7:e44289.
25. Lackmann JW, Bandow JE. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(14):6205-6213.
26. Mohd Nasir N, Lee BK, Yap SS, et al. Cold plasma inactivation of chronic wound bacteria. *Arch Biochem Biophys*. 2016;605:76-85.
27. Zimmermann JL, Dumler K, Shimizu T, et al. Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution. *J Phys D: Appl Phys*. 2011;44:505201.
28. Lee MH, Park BJ, Jin SC, et al. Removal and sterilization of biofilms and planktonic bacteria by microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *New J Physics*. 2009;11:115022.
29. Deng X, Shi JJ, Kong MG. Protein destruction by helium atmospheric pressure glow discharge: capability and mechanism. *J Appl Phys*. 2007;101:074701.
30. Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha M, et al. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma *in vitro*, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J Med Microbiol*. 2011;60:75-83.
31. Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, et al. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol*. 2010;163:78-82.
32. Ptasińska S, Bahnev B, Stypczyńska A, et al. DNA strand scission induced by a non-thermal atmospheric pressure plasma jet. *Phys Chem Chem Phys*. 2010;12:7779-7781.
33. Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E, et al. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS ONE*. 2011;6:e16270.
34. Kalghatgi SU, Fridman A, Frifman G, Clyne AM. Cell proliferation following non-thermal plasma is related to reactive oxygen species induced fibroblast growth factor-2 release. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;6030-6033.
35. Bekešchus S, Masur K, Kolata J, et al. Human mononuclear cell survival and proliferation is modulated by cold atmospheric plasma jet. *Plasma Process Polym*. 2013;10:706-713.
36. Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, et al. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm) VU-2010): results of monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(1):148-155.
37. Haertel B, von Woedtke Th, Weltmann K-D, Lindequist U. Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. *Biol Therapeutics*. 2014;22:477-490.
38. Kalghatgi S, Kelly C, Cerchar E, Azizkhan-Clifford J. Selectivity of non-thermal atmospheric-pressure microsecond-pulsed dielectric barrier discharge plasma induced apoptosis in tumor cells over healthy cells. *Plasma Med*. 2011;1:249-263.
39. Partecke LI, Evert K, Haugk J, et al. Tissue Tolerable Plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *BMC Cancer*. 2012;12:473.
40. Vandamme M, Robert E, Lerondel S, et al. ROS implication in a new antitumor strategy on non-thermal plasma. *Int J Cancer*. 2012;130:2185.
41. Enoch S, Grey JE, Harding KG. Recent advances and emerging treatments *Br Med J*. 2006;332:962-965.
42. Lloyd G, Friedman G, Jafri S, et al. Gas plasma: medical uses and developments in wound care. *Plasma Process Polym*. 2010;7:194-211.
43. Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Regeneration*. 2003;11:431-438.
44. Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta (BBA) — Gen Subjects*. 2008;1780:1348-1361.
45. Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regeneration*. 2009;17:1-18.
46. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep*. 2005;57:108.
47. Fridman G, et al. Blood coagulation and living tissue sterilization by floating-electrode dielectric barrier discharge in air Plasma Chem. *Plasma Process*. 2006;26:425-442.
48. Roy S, Khanna S, Nallu K, et al. Dermal wound healing is subject to redox control. *Mol Therapy*. 2006;13:211-220.
49. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg*. 2002;183:406-412.
50. Luo J, Chen AF. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26:259-264.
51. Lipatov KV, Sopomadze MA, Shekhter AB, et al. Use of gas flow with nitrogen oxide (NO-therapy) in combined treatment of purulent wounds. *Khirurgiia (Mosk)*. 2002;2:41-43.
52. Shulutko AM, Antropova NV, Kriuger YuA. NO-therapy in treatment of purulent and necrotic lesions of lower extremities in diabetic patients. *Khirurgiia (Mosk)*. 2004;12:43-46.
53. Shashurin A, Stepp MA, Hawley TS, et al. Influence of cold plasma atmospheric jet on surface integrin expression of living cells. *Plasma Process Polym*. 2010;7:294-300.
54. Tipa RS, Kroesen GMW. Plasma-stimulated wound healing. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2011;39:2978-2979.
55. Schmidt A, Dietrich S, Steuer A, Weltmann K-D, von Woedtke Th, Masur K, Wende K. Non-thermal plasma activates human keratinocytes by stimulation of antioxidant and phase II pathways. *J Biol Chem*. 2015. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.603555>
56. Wende K, Landsberg K, Lindequist U, Weltmann K-D, von Woedtke T. Distinctive activity of a nonthermal atmospheric-pressure plasma jet on eukaryotic and prokaryotic cells in a cocultivation approach of keratinocytes and microorganisms. *IEE Trans Plasma Sci*. 2010;38:2479-2485.
57. Amdt S, Landthaler M, Zimmermann JL, et al. Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on β -defensins, inflammatory cytokines, and apoptosis-related molecules in keratinocytes *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*. 2015;10:e0120041.
58. Hasse S, Duong Tran T, Hahn O, et al. Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric-pressure plasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(2):202-209.
59. Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, et al. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol*. 2010;163:78-82.
60. Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt H-U, Monetti R, Steffes B, Bunk W, Li Y, Klämpfl T, Karrer S, Landthaler M, Stolz W. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol (BJD)*. 2012;167(2):404-410.
61. Isbary G, Stolz W, Shimizu T, Monetti R, Bunk W, Schmidt HU, Morfill GE, Klämpfl TG, Steffes B, Thomas HM, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Zimmermann JL. Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled study *in vivo*. *Clin Plasma Med*. 2013;1(2):25-30.
62. Emmert S, Brehmer F, Hänßle H, Helmeke A, Mertens N, Ahmed R, Simon D, Wandke D, Maus-Friedrichs W, Daeschlein G, Schön MP, Viöl W. Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcer treatment and much more. *Clin Plasma Med*. 2013;1(1):24-29.
63. Isbary G, Morfill G, Zimmermann J, Shimizu T, Stolz W. Cold atmospheric plasma: a successful treatment of lesions in Hailey—Hailey disease. *Arch Dermatol*. 2011;147:388-390.
64. Lademann O, Kramer A, Richter H, Meinke MC, Roewert-Huber J, Czaika V, Weltmann K-D, Hartmann B, Koch S. Antisepsis of the follicular reservoir by treatment with tissue-tolerable plasma (TTP). *Laser Phys Lett*. 2011;8(4):313-317.
65. Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G, Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S. A randomized two-sided placebo-controlled study on the efficacy and safety of atmospheric non-thermal argon plasma for pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:324-331.
66. Klebes M, Lademann J, Philipp S, Ulrich C, Patzelt A, Ulmer M, Kluschke F, Kramer A, Weltmann KD, Sterry W, Lange-Asschenfeldt B. Effects of tissue-tolerable plasma on psoriasis vulgaris treatment compare to conventional local treatment: a pilot study. *Clin Plasma Med*. 2014;2(1):22-27.



Онлайн телевидение для врачей

- Более 50 000 зрителей
- Свыше 1 000 городов вещания
- 30 специализаций
- Вещание в прямом эфире
- Телесеминары, Школы, репортажи с мероприятий, круглые столы, видеоконференции
- Прямое общение с лекторами в режиме on-line



ИЗДАТЕЛЬСТВО
**МЕДИА
СФЕРА**

Тел.: 8-800-1001-786
www.1med.tv