

Жунусова А.С.,
Орынбаева З.С.,
Төлеуханов С.Т.

**Қуық асты безі
метастатикалық ісік
клеткаларының тіршілік
қабілетіне төмен
температуралық
атмосфералық плазманың
әсерін зерттеу**

Мақалада диэлектрлік тосқауыл дәреже құрылғысымен өндірілген атмосфералық қысымды төмен температуралық плазманың адамның қуық асты безінің DU145 метастатикалық ісік клеткалардың тіршілік қабілетіне және морфологиялық құрылымына әсері in vitro жағдайында зерттелді. Төмен температуралық плазманың клеткаларға әсері дозаға және әсер ету уақытына байланысты. Плазманың төмен дозалары клеткалардың өсуін жылдамдатса, ал жоғары дозалары клеткалардың өсуін тежеу арқылы белсенділік қасиет көрсетеді. Бұл жұмыста қолданылған плазманың салыстырмалы жоғары дозасында, яғни плазма доза №7 (жиілігі – 250 Гц, қуаты – 2,2 Вт және өңдеу уақыты – 30 сек) өңделген клеткалар 24 және 48 сағ инкубациядан кейін, тіршілікке қабілетті клеткалар 1 мин плазмалық өңдеуде сәйкесінше 47% және 38% құрса, ал 10 мин плазмалық өңдеуде 19% және 11% төмендегені байқалды. Бұл алынған нәтижелер төмен температуралық плазманың қуық асты без ісік терапиясында тиімді әдістерінің бірі екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: метастатикалық ісік, қуық асты без ісігі, төмен температуралық плазма, клеткалардың тіршілік қабілеті.

Zhunusova A.S.,
Orynbayeva Z.S.,
Tuleukhanov S.T.

**The effects of low temperature
atmospheric plasma on viability
of metastatic prostate cancer
cells**

The study presents the date of effects of atmospheric pressure low-temperature plasma generated by dielectric barrier discharge on viability and morphological features of DU145 human metastatic prostate cancer cells. The effect of low temperature plasma on cells depends on the dose and exposure time. If lower doses of plasma cause cell proliferation, the highest doses cause death of cancer cells. Thus, in relatively high dose of plasma, i.e. plasma dose №7 (frequency – 250 Hz, power – 2.2 W, and time of exposure – 30 seconds) after 24 and 48 hours post 1 minute incubation of cells with plasma treated saline solution reduced cell viability 47 and 38%, respectively, and in post 10 minutes incubation of cells reduces cell viability 19% and 11%. These results demonstrate the potential clinical use of the proposed method for the treatment of prostate cancer.

Key words: metastatic cancer, prostate cancer, low temperature plasma, cell viability.

Жунусова А.С.,
Орынбаева З.С.,
Төлеуханов С.Т.

**Изучение влияния
низкотемпературной
атмосферной плазмы
на жизнеспособность
метастатических
раковых клеток простаты**

В статье представлены результаты исследования влияния низкотемпературной плазмы атмосферного давления, генерированной с помощью диэлектрического барьерного разряда, на жизнеспособность и морфологические особенности метастатических клеток простаты человека DU145. Влияние низкотемпературной плазмы на клетки зависит от дозы и времени экспозиции. Если низкие дозы плазмы вызывают пролиферацию, то высокие дозы приводят к гибели раковых клеток. Так, доза плазмы №7 (частота – 250 Гц, мощность – 2,2 Вт и время экспозиции – 30 сек) после 24 и 48 час пост 1-минутной инкубации клеток с обработанным плазмой солевым раствором снижает жизнеспособность клеток на 47 и 38% соответственно, а пост 10-минутной инкубации клеток снижает жизнеспособность клеток на 19% и 11%. Полученные результаты показывают потенциальную возможность клинического использования предложенного метода для лечения рака простаты.

Ключевые слова: метастатический рак, рак простаты, низкотемпературная плазма, жизнеспособность клеток.

**ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІ
МЕТАСТАТИКАЛЫҚ
ІСІК КЛЕТКАЛАРЫНЫҢ
ТІРШІЛІК ҚАБІЛЕТІНЕ
ТӨМЕН
ТЕМПЕРАТУРАЛЫҚ
АТМОСФЕРАЛЫҚ
ПЛАЗМАНЫҢ ӘСЕРІН
ЗЕРТТЕУ**

Метастатикалық ісіктер, соның ішінде қуық асты без ісігі (ҚАБІ), қазіргі уақытта емделмейтін аурулардың бірі болып табылады. ҚАБІ дүниежүзі бойынша ер адамдар арасында ісіктен қайтыс болғандардың саны жағынан өкпе және ауа тамыр ісіктерінен кейін 2-ші орын алады [1], ал Қазақстан Республикасы бойынша өкпе, асқазан және тері ісіктерінен кейін 4-ші орында тұр [2].

Метастатикалық ісіктерге қарсы қазіргі таңдағы стратегиялар әртүрлі әдістерді, яғни соның ішінде сәулелі терапия мен химиялық терапияны қолдану арқылы клеткалардың бағдарламаланған клеткалық өлімін индукциялауға негізделген. Солардың ішінде, сәулелі терапия ең жиі қолданылатын емдеу әдісі болып табылады, бірақ бұл әдістің әлі де өзіндік шектеулері бар. ҚАБІ молекулалық әртүрлілігі, ауру белгісінің дамудың соңғы сатысында ғана көріну жиілігі, сонымен қатар химиялық әсерлерге өте сезімтал болуы ауруды табысты емдеуге кедергі келтіреді. Біріншілік ісіктердің де, метастатикалық (екіншілік) ісіктердің де өсу қарқындылығы клетканың апоптоздық потенциалының жоғалуымен анықталады. Қазіргі уақытта митохондриялардың қатысымен ісік клеткалардағы апоптоз индукциясы жайлы баспалар санының артуы [3, 4], ісікті емдеуде митохондриялардың потенциалды рөлін зерттеуге деген қызығушылығын тудырды.

Соңғы зерттеулер, төмен температуралық плазманы (ТПП) қолдану ісік клеткалардың клеткалық өлімін индукциялауда айқын әдістерінің бірі болатындығын көрсетті. Плазма әсерінен туындаған апоптоз себебі – плазмамен түзілген оттегінің белсенді түрлерімен туындаған ДНҚ зақымдауы болып табылады. Клеткаішілік апоптоз жолы митохондрияларға байланысты болғандықтан, ісік терапиясы үшін негізгі нысана митохондриялар биоэнергетикасы болып табылады [5, 6].

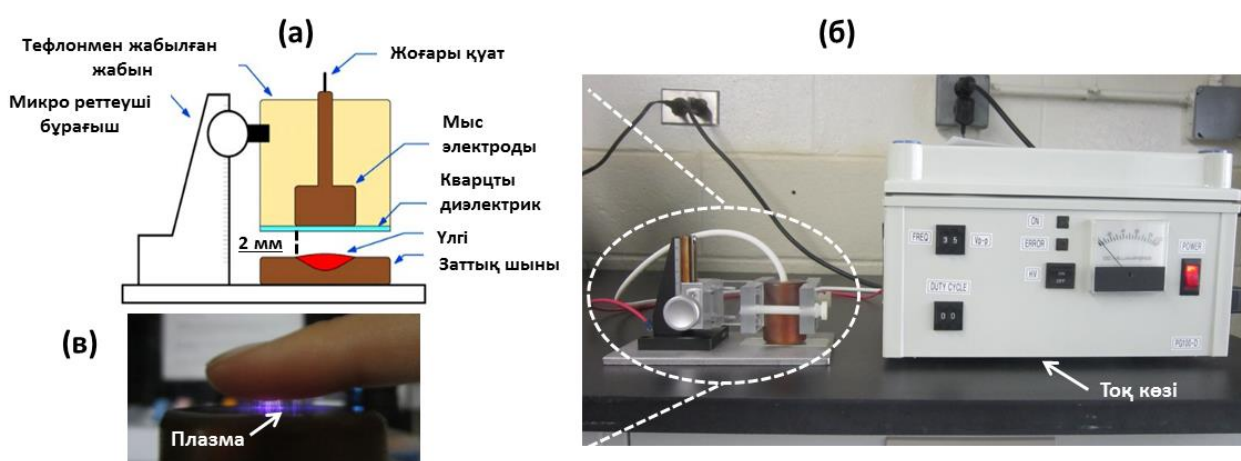
Жалпы плазма – заттар күйлерінің (қатты, сұйық, газ, плазма) жіктелуінде заттың төртінші күйі болып табылатын жартылай бейтарап газ және әлемдегі заттың 99% құрайды. Плазманы құрайтын бөліктерге электрондар, оң және теріс иондар, бос радикалдар, фотондар және газ атомдары мен молекулалары жатады [7-9].

Төмен температуралық плазмада иондар мен бейтарап компоненттер бөлме температурасында болады. Иондар мен бейтараптар біршама салқын болғандықтан бұл ерекшелік төмен температуралық плазманы қыздыруға сезімтал биологиялық ұлпаларды өңдеу үшін қолдану мүмкіндігін қамтамасыз етеді [7-10]. Сонымен, ТТП медициналық мақсаттарда, яғни жараларды жазу, залалсыздандыру, ұлпалардың регенерациясы және ауруларды емдеуде қолданылады. Олардың ішінде қатерлі ісікке қарсы емді қолдану ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Осыған орай, бұл жұмыстың мақсаты ТТП адамның метастатикалық қуық асты без ісік клеткаларының тіршілік қабілетіне әсерін *in vitro* жағдайында зерттеу болды.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Клетка культурасы. Зерттеу материалдары ретінде Типтік культуралардың американдық коллекциясынан (Манассас, АҚШ) алынған DU145 қуық асты безінің метастатикалық (мидан бөлініп алынған) эпителиалды ісік клеткаларының линиясы қолданылды. DU145 клеткалары 60 және 70 пассаж аралығында 10% ФБС (феталды бұзау сарысуы; Gemini Bio-Product) қосылған L-глутамині бар RPMI-1640 қоректік ортасында (Gibco™ Invitrogen Corporation) өсті. Клеткалар плазмамен өңдеуден бұрын шамамен 24 сағат бойы толық қоректік ортада 37°C температурада және 5% CO₂ жағдайында дақылданды.

Клеткаларды плазмамен өңдеу және тіршілік қабілетін анықтау. Клеткаларды плазмамен өңдеудің екі жолы белгілі: тікелей және тікелей емес әсер ету. Осы тәжірибеде, клеткаларды плазмамен өңдеудің тікелей емес әсер ету жолы қолданылды, яғни ең алдымен сұйықтықты (мысалы, PBS – фосфаттық-тұзды буфер) плазмамен өңдеп, содан соң клеткаларға қосу. Атмосфералық қысымды ТТП өндіруде 1-суретте көрсетілген диэлектрлік тосқауыл дәреже (ДТД) құрылғысы пайдаланылды. Бұл эксперименттік құрылғының толық сипаттамасы әдебиетте көрсетілген және тоқ көзі ретінде Industrial Test Equipment Co. Inc компаниясы (Порт Вашингтон, Нью-Йорк, АҚШ) Quinta, LTD компаниясымен (Мәскеу, Ресей) бірлесіп шығарған қондырғысы қолданылды [11]. Клеткаларды плазмамен өңдеу кезінде 1-кестеде көрсетілген плазма дозаларымен 96-ұяшықты планшетке отырғызылған клеткаларды (1-ұяшықта 1×10⁴ клеткалар бар) 1 және 10 мин бойы өңдеп, 1:6 қатынасында клеткаларға лайық қоректік ортасымен сұйылтып, содан соң 24 және 48 сағ инкубациядан кейін плазманың клеткалардың тіршілік қабілетіне әсері Alamar Blue жиынтығын қолдану арқылы анықталды. Alamar Blue флуоресценциясы (қозу 570 нм, эмиссиясы 585 нм) микропланшетті оқу қондырғысында (BioTek™ Synergy™ H4 Hybrid Microplate Reader, АҚШ) өлшенді. 2-суретте төмен температуралық плазмамен жұмыс істеудің жалпы сызбанұсқасы көрсетілген.



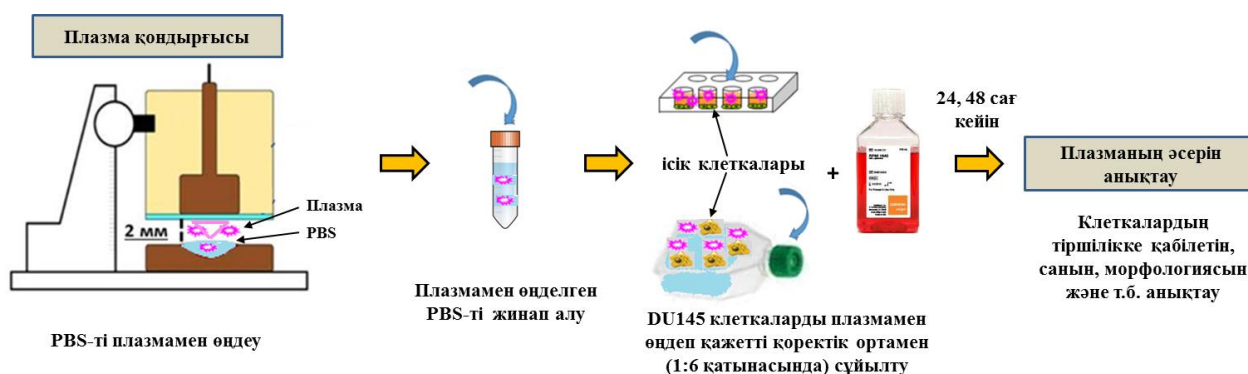
1-сурет – ТТП өндіретін құрылғы. (а) ДТД құрылғысының схемалық көрінісі; (б) ТТП өндіретін құрылғының жалпы эксперименттік құрылымы; (в) Тірі ұлпаның электродпен жанасуы арқылы түзілген ТТП тірі клеткалар үшін қауіпсіз

1-кесте – Плазма дозаларының параметрлері

№	Плазма дозалары (ПД)	Жиілігі, Гц	Қуаты, Вт	Өңдеу уақыты, сек
1	ПД 1	100	2,4	5
2	ПД 2	100	2,4	10
3	ПД 3	100	2,4	15
4	ПД 4	100	2,4	20
5	ПД 5	100	2,4	30
6	ПД 6	250	2,2	20
7	ПД 7	250	2,2	30

Клеткалардың саны мен морфологиясын бағалау. Клеткалардың саны мен морфологиялық құрылымын анықтау анализдері фазалық контрастты микроскоп (MX-300F, Microoptix, Авст-

рия) арқылы жүргізілді. DU145 клеткалардың саны мен морфологиялық құрылымына плазманың 7-ші дозасының 1 және 10 мин өңдеуінің әсері 24 сағ соң бағаланды.



2-сурет – Төмен температуралық плазмамен жұмыс істеу сызбанұсқасы

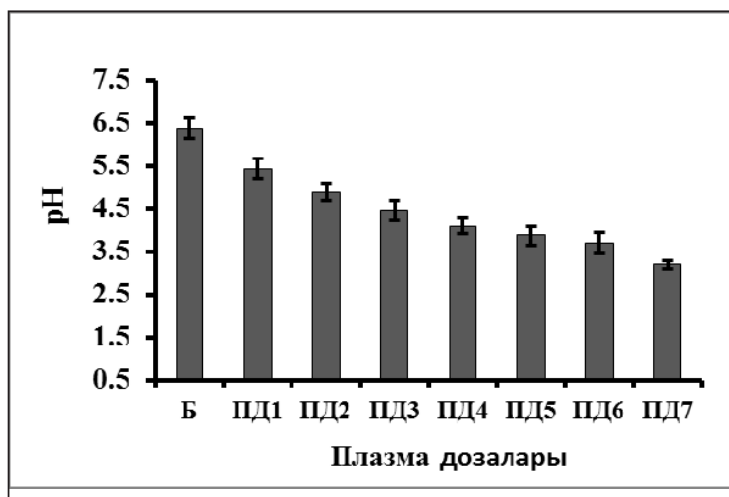
Статистикалық талдау. Барлық тәжірибелік мәліметтер Microsoft Excel компьютерлік бағдарламасын пайдалану арқылы \pm стандарттық ауытқу (\pm S.D.) мәнінде көрсетілген бес тәуелсіз қайталама тәжірибелерден алынды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Плазма дозалары және олардың өмір сүру ұзақтығы. Бірқатар топ ғалымдары плазмамен өңделген сұйықтықтардың pH мәні өзгеретіні жайлы көрсеткен болатын [12-14]. Біздің тәжірибелік жағдайда, бидистилденген судың pH мәнінің өзгеруіне қарай плазманың дозалары анықталды. Берілген доза мен өңдеу уақытынан кейін

бидистилденген судың pH бастапқы мәні 5,4-тен (ПД1) соңғы мәні 3,2-ге дейін (ПД7) төмендеді, ал бақылау (Б) ретінде алынған өңделмеген бидистилденген судың pH 6,4 болды (3-сурет).

Сонымен қатар, ТТП өңделген PBS-тің pH өлшеу арқылы плазманың өмір сүру ұзақтығы 24 сағ бойы анықталды. 2-кестеде көрсетілгендей, плазма өзінің әсер ету қасиетін 24 сағ бойы жоймайтындығын көруге болады. Мәселен, плазма доза 7-де (ПД 7) PBS-тің pH плазмалық өңдеуден кейін 30 мин, 1 сағ, 3 сағ, 5 сағ және 24 сағ кейін айтарлықтай өзгермегенін байқауға болады (стандарттық ауытқу \pm 0,03). Яғни, бұл көрсетілген эксперимент плазманың тұрақтылығын дәлелдейді.



3-сурет – Плазмамен өңделген бидистилденген судың pH-на қарай плазма дозаларын анықтау

2-кесте – ТТП өмір сүру ұзақтығын 24 сағат бойы анықтау

Уақыт	Плазма дозасы	ПД 2 (100 Гц, 2,4 Вт, 10 сек)		ПД 5 (100 Гц, 2,4 Вт, 30 сек)		ПД 7 (250 Гц, 2,2 Вт, 30 сек)	
		pH	t°C	pH	t°C	pH	t°C
30 мин		7,19	21,6	7,07	21,8	6,79	21,7
1 сағ		7,20	21,4	7,06	21,6	6,88	21,2
3 сағ		7,22	21,3	7,07	21,3	6,83	21,3
5 сағ		7,20	21,3	7,08	21,4	6,84	21,4
24 сағ		7,19	21,4	7,07	21,6	6,80	21,7

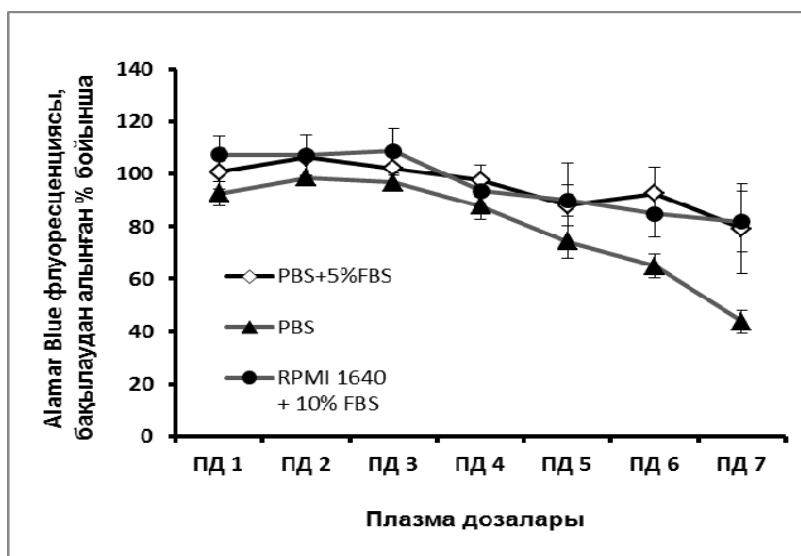
Клеткалардың тіршілік қабілетіне плазманың әсері. Тікелей емес ТТП клеткалардың тіршілік қабілетіне әсерін 3 түрлі сұйықтықта, яғни PBS + 5% FBS, PBS және RPMI 1640 + 10% FBS анықтадық. 4-суретте осы аталған сұйықтықтарда өңделген плазманың (1 мин өңдеу) DU145 клеткалардың тіршілік қабілетіне 24 сағ кейінгі әсері көрсетілген. PBS сұйықтығында өңделген плазманың PBS + 5% FBS және RPMI 1640 + 10% FBS сұйықтықтарында өңделген плазмамен салыстырғанда DU145 клеткалардың тіршілік қабілетіне әсері айтарлықтай жоғары болды. Сол себепті, біз бұл жұмыста PBS өңделген плазма сұйықтығын қолдандық. Сонымен қатар, PBS клиникалық қолданулар үшін Тағам өнімдері мен дәрілік препараттардың сапалығын бақылайтын басқару мекемесімен (ағыл. Food and Drug Administration, FDA) мақұлданған сұйықтығы болып табылғандықтан, біз әрі қарайғы жұмыстарда осы PBS сұйықтығын қолдануды жөн көрдік. FBS сарысуы мен RPMI-1640 қо-

ректік орта құрамындағы органикалық заттар плазманың түзілуіне, яғни нақты айтқанда, плазмадағы бос радикалдардың түзілуіне) кедергі жасайтындықтан, бұл сұйықтықтарда өңделген плазманың клеткаларға әсері әлдеқайда төмен болды.

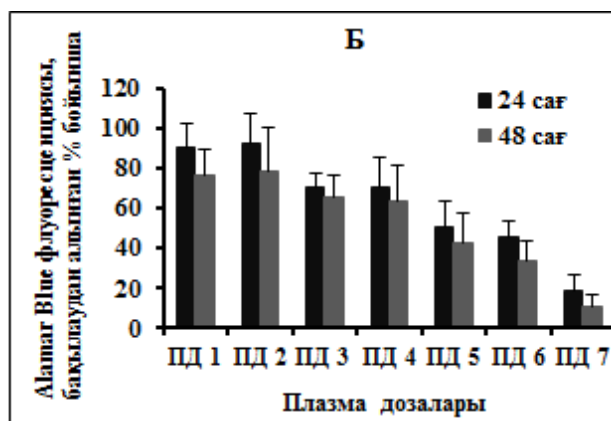
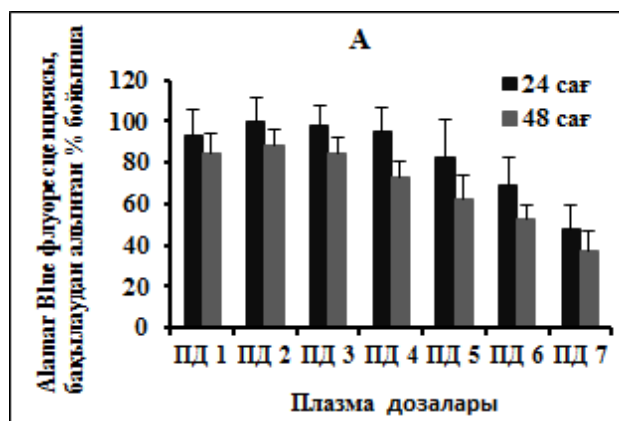
Таңдалынып алынған плазма дозаларының қуық асты безінің метастатикалық ісік клеткаларының (DU145) тіршілік қабілетіне әсері 5-суретте көрсетілген. Ісік клеткалардың тіршілік қабілеті ТТП дозасына және әсер ету уақытына тәуелді екені анықталды. Яғни, плазманың дозасы мен әсер ету уақыты ұлғайған сайын, клеткалардың тіршілік қабілеті 24 және 48 сағ кейін плазмамен өңделмеген бақылау клеткаларымен салыстырғанда айтарлықтай төмендегені байқалды. Мәселен, плазма доза 7-де 24 және 48 сағ инкубациядан кейін 1 мин плазмалық өңдеуде тіршілікке қабілетті клеткалар сәйкесінше 47% және 38% құрса, ал 10 мин плазмалық өңдеуде тек 19% және 11% болды.

Плазманың клеткалардың саны мен морфологиялық құрылымына әсері. Плазманың 24 сағ кейін DU145 клеткалардың саны мен морфологиялық құрылымына әсері б-суретте келтірілген. 24 сағаттық плазмалық өңдеуден кейін клеткалардың сыртқы беткейінде көпіршіктер мен морфологиясында өзгерістері байқалды (суретте нұсқарлармен белгіленген), яғни плазмамен өң-

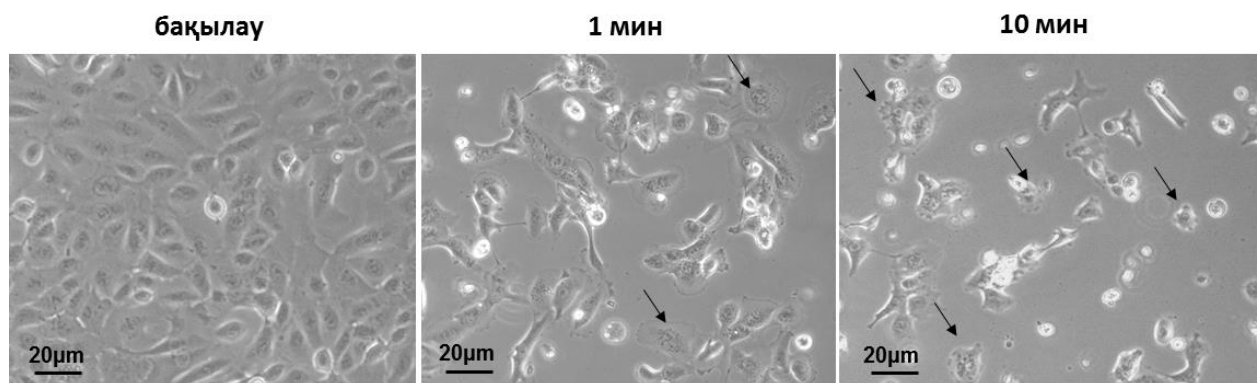
делген DU145 клеткалардың бастапқы пішіні өзгерген, тегіс емес шекаралары мен оқшауланған адгезиялары көрінді. Морфологиясы өзгерген және ортада малтып жүрген денешіктер апоптоздың белгісін көрсетеді. Сонымен қатар, клеткалардың саны 24 сағ соң бақылау клеткаларымен салыстырғанда 1 мин және 10 мин плазмалық өңдеуден кейін шамамен 60-70% қысқарды.



4-сурет – Плазмамен өңдеу сұйықтығын DU145 клеткаларға 24 сағ кейінгі әсері бойынша анықтау



5-сурет – DU145 клеткалардың тіршілік қабілетіне ТПІ 24 және 48 сағ кейін дозаға тәуелді әсері: А – 1 мин плазмалық өңдеу; Б – 10 мин плазмалық өңдеу



6-сурет – ТТП (ПД 7) 1 және 10 мин өңдеуден кейін DU145 клеткалардың саны мен морфологиялық құрылымына 24 сағ кейінгі әсері

Суреттегі нұсқалар морфологиялық құрылымы өзгерген және сыртқы беткейі көпіршіктенген клеткаларды көрсетеді

Қорытынды

Сонымен, адамның қуық асты безінің DU145 метастатикалық ісік клеткаларына жүргізілген *in vitro* жағдайындағы тәжірибелер ТТП әсері дозаға және әсер ету уақытына тәуелді екенін айқындайды. ТТП оттегінің белсенді түрлерін және зарядталған бөлшектер түзеді, ал бұл элементтер клеткаішілік немесе клеткасыртылық түрде клеткалық апоптозды индуцирлейді. Сол себепті, плазма қолданудың мұндай түрі ісікке қарсы терапия үшін қолдану болашағын көрсетеді [10]. Болашақта ТТП эндоскопиялық түтік арқылы қуық асты без ісігімен ауыратын ер адамдардың ісік орындарына енгізу арқылы эндоскопиялық емдеу үшін клиникалық мақсаттарда қолданылуы мүмкін. Егер ісік көлемі

үлкен болса (әдетте орта/кеш сатыдағы қуық асты без ісігімен ауыратын ер адамдарда жиі кездесетін), онда қарапайым хирургиялық ота алдында, ісікті ТТП тікелей эндоскопиялық өңдеуі жоғары тиімділігімен ісік көлемін әлдеқайда кішірейтуі мүмкін екенін күтуге болады; ісікті хирургиялық жолмен алып тастағаннан кейін де, бар немесе қалып қойған ісік клеткаларды жоюы және одан арғы метастаздарды болдырмауы үшін қосымша пайдаланылуы мүмкін. Ісікке қарсы кең тараған стратегияларының бірі – химиотерапия болып табылады. Бірақ бұл әдістің де өзіндік шектеулері бар, яғни клеткалардың химиялық препараттарға тез арада резистенттілік қабілетінің пайда болуы, ал плазманың осындай қасиеті байқалынбаған. Сондықтан, қазіргі уақытта ісікке қарсы қолданылатын дәрілік препараттармен бірге қосымша түрде ТТП өңделген PBS сұйықтығын қолданса, мүмкін сол дәрілік препараттардың кері әсерін болдырмауы мүмкін.

Әдебиеттер

- 1 Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010 // CA: a cancer journal for clinicians. – 2010. – Vol. 60. – № 5. – P. 277-300.
- 2 Нұрғазиев Қ.Ш., Сейтказина Ф.Ж., Әжмағамбетова Ә.Е., Сейсенбаева Г.Т. Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2013 жылдық көрсеткіштері (статистикалық мәліметтер). – Алматы, 2014. – 108 б.
- 3 Nail N, Jr., Chen P, Kera J.J. Selective apoptosis induction by the cancer chemopreventive agent N-(4-hydroxyphenyl) retinamide is achieved by modulating mitochondrial bioenergetics in premalignant and malignant human prostate epithelial cells // Apoptosis : an international journal on programmed cell death. – 2009. – Vol. 14. – № 57. – P. 849-863.
- 4 Ben Sahara I, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells // Cancer research. – 2010. – Vol. 70. – №6. – P.2465-2475.
- 5 Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., et al. Effects of Non-Thermal Plasma on Mammalian Cells // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 1. e16270.
- 6 Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Yu., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., et al. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells // Acta Naturae. – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 82–87.

- 7 Nehra V., Kumar A., Dwivedi H.K. Atmospheric non-thermal plasma sources // *International Journal of Engineering*. – 2008. – Vol. 2. – № 1. – P. 53-68.
- 8 Jogy I. Characteristics and classification of plasmas // *PlasTEP trainings course and Sammer school*. – 2011. – P. 1-33
- 9 Bunu M.S., Sasikala P., Dhanapal A., Kavitha V., Yazhini G., Rajamani L. Cold plasma as a novel food processing technology // *International Journal of Emerging trends in Engineering and Development*. – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 803-818.
- 10 Алейник А.Н., Байков А.Н., Дамбаев Г.Ц., Денек О.И., Жданова О.С., Красноженов Е.П., Семичев Е.В. Особенности взаимодействия неравновесной плазмы с живыми тканями // *Вестник науки Сибири*. – 2012. – Vol. 3. – № 4. – С. 44-48.
- 11 Fridman G., Peddinghaus M., Ayan H., Fridman A., Balasubramanian M., et al. Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air // *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. – 2006. – Vol.26. – P. 425–442.
- 12 Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., et al. Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge Plasma in Air Promoting Apoptotic Behavior in Melanoma Skin Cancer Cell Lines // *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. – 2007. – Vol. 27. – № 2. – P. 163–176.
- 13 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. – Vol. 4. – № 5. – e642.
- 14 Panngom K., Lee S.H., Park D.H., Sim G.B., Kim Y.H., Uhm H.S. Non-Thermal Plasma Treatment Diminishes Fungal Viability and Up-Regulates Resistance Genes in a Plant Host // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – e99300.

References

- 1 Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2010. – Vol. 60. – № 5. – P. 277-300.
- 2 Nyrgaziev K.Sh., Sejtkazina G.Zh., Azhmagambetova A.E., Sejsenbaeva G.T. Kazakstan Respublikasy onkologijalyk kyzmetinin 2013 zhyldyk korsetkishteri (statistikalyk malimetter). – Almaty, 2014. – 108 b.
- 3 Hail N, Jr., Chen P, Kepa J.J. Selective apoptosis induction by the cancer chemopreventive agent N-(4-hydroxyphenyl) retinamide is achieved by modulating mitochondrial bioenergetics in premalignant and malignant human prostate epithelial cells // *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. – 2009. – Vol. 14. – № 57. – P. 849-863.
- 4 Ben Sahara I, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells // *Cancer research*. – 2010. – Vol. 70. – №6. – P.2465-2475.
- 5 Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., et al. Effects of Non-Thermal Plasma on Mammalian Cells // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 1. e16270.
- 6 Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Yu., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., et al. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells // *Acta Naturae*. – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 82–87.
- 7 Nehra V., Kumar A., Dwivedi H.K. Atmospheric non-thermal plasma sources // *International Journal of Engineering*. – 2008. – Vol. 2. – № 1. – P. 53-68.
- 8 Jogy I. Characteristics and classification of plasmas // *PlasTEP trainings course and Sammer school*. – 2011. – P. 1-33
- 9 Bunu M.S., Sasikala P., Dhanapal A., Kavitha V., Yazhini G., Rajamani L. Cold plasma as a novel food processing technology // *International Journal of Emerging trends in Engineering and Development*. – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 803-818.
- 10 Alejnik A.N., Bajkov A.N., Dambaev G.C., Deneko O.I., Zhdanova O.S., Krasnozhenov E.P., Semichev E.V. Osobennosti vzaimodejstviya neravnovesnoj plazmy s zhivymi tkanjami // *Vestnik nauki Sibiri*. – 2012. – Vol. 3. – № 4. – S. 44-48.
- 11 Fridman G., Peddinghaus M., Ayan H., Fridman A., Balasubramanian M., et al. Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air // *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. – 2006. – Vol.26. – P. 425–442.
- 12 Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., et al. Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge Plasma in Air Promoting Apoptotic Behavior in Melanoma Skin Cancer Cell Lines // *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. – 2007. – Vol. 27. – № 2. – P. 163–176.
- 13 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. – Vol. 4. – № 5. – e642.
- 14 Panngom K., Lee S.H., Park D.H., Sim G.B., Kim Y.H., Uhm H.S. Non-Thermal Plasma Treatment Diminishes Fungal Viability and Up-Regulates Resistance Genes in a Plant Host // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – e99300.