

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДНОЙ ГЕЛИЕВОЙ ПЛАЗМЫ НА РАНЕВЫЕ ДЕФЕКТЫ У ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.Ю. Карпова¹, П.А. Зарубенко¹, А.Г. Галка², Т.И. Соловьева¹, Т.Е. Потемина¹, Е.Д. Пятова¹,
О.В. Другова¹, С.Л. Малиновская¹, А.В. Костров², Г.С. Розин¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, Нижний Новгород

² Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук, Нижний Новгород

ANALYSIS OF CHANGES IN BIOCHEMICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF COLD HELIUM PLASMA ON WOUND DEFECTS IN ANIMALS IN THE EXPERIMENT

I.Y. Karpova¹, P.A. Zarubenko¹, A.G. Galka², T.I. Solovyova¹, T.E. Potemina¹, E.D. Pyatova¹,
O.V. Drugova¹, S.L. Malinovskaya¹, A.V. Kostrov², G.S. Rozin¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod

Использование холодной гелиевой плазмы (ХГП) является относительно новым, но перспективным направлением при лечении раневых дефектов.

Работа проведена на 60 половозрелых крысах самцах линии Wistar весом 150–200 г, в возрасте до года. В процессе эксперимента формировали 2 группы исследования: группа 1 (n=30) – контаминированные раны; группа 2 (n=30) – гнойные. Животные групп 1 и 2 были поделены на 2 подгруппы: группа 1А (n=15), которым проводили сеансы холодной плазмы, группа 1В (n=15), заживление проходило без плазменной терапии. Группа 2 была поделена аналогично первой.

Контаминированную рану формировали стерильным скальпелем с помощью разреза кожи, подкожно-жирового и мышечного слоев, длиной 1,5 см в межлопаточной области. Гнойные раны моделировали по методике Сыченникова А.И. Животным групп 1А и 2А через сутки выполняли сеансы холодной плазмы с длиной луча 2 см в течение 3 мин, курсом 9–10 дней.

На 21 сутки от момента формирования ран выполняли взятие крови из подъязычной артерии. Анализ лабораторных показателей осуществляли с помощью унифицированных методик, разработанных для практического здравоохранения. Выполняли исследование биохимических показателей: глюкозы, альбумина, холестерина, креатинина, мочевины, калия, общего белка, ферментов (АСТ, АЛТ), С-реактивного белка, щелочной фосфатазы.

Исследование биохимических показателей продемонстрировало, что за счет активного воспаления процессы репарации, пролиферации прошли динамичнее в группе животных с гнойными ранами.

Ключевые слова: раны, биохимические показатели, экспериментальное моделирование, холодная плазма.

The use of cold helium plasma (CHP) is a relatively new but promising direction in the treatment of wound defects.

The work was carried out on 60 mature male Wistar rats weighing 150–200g, aged up to one year. During the experiment, 2 study groups were formed – group 1 (n=30) – contaminated wounds; group 2 (n=30) – purulent. Animals of groups 1 and 2 were divided into 2 subgroups: group 1A (n=15), which underwent cold plasma sessions, group 1B (n=15), healing occurred without plasma therapy. Group 2 was divided similarly to the first.

A contaminated wound was formed with a sterile scalpel using a 1.5 cm long incision in the skin, subcutaneous fat and muscle layers in the interscapular region. Purulent wounds were modeled according to the method of Sychennikov A.I. Animals of groups 1A and 2A were given cold plasma sessions with a beam length of 2 cm for 3 minutes every other day, for a course of 9–10 days.

On the 21st day from the moment of wound formation, blood was taken from the sublingual artery. Laboratory parameters were analyzed using standardized methods developed for practical healthcare. Biochemical parameters were studied: glucose, albumin, cholesterol, creatinine, urea, potassium, total protein, enzymes (AST, ALT), C-reactive protein, alkaline phosphatase.

The study of biochemical parameters demonstrated that due to active inflammation, the processes of reparation and proliferation were more dynamic in the group of animals with purulent wounds.

Keywords: wounds, biochemical parameters, experimental modeling, cold plasma.

Актуальность. Использование холодной гелиевой плазмы (ХГП) является относительно новым направлением при лечении раневых дефектов, поэтому требует дальнейшего изучения.

На современном этапе исследователи активно рассматривают возможности применения антибактериального действия ХГП, а также бактерицидного и биостимулирующего эффектов. Так, на основании результатов проведенных исследований (Бобровский М.А., 2014) установлен выраженный бактерицидный результат ХГП, сравнимый по уровню воздействия с местным антисептиком – хлоргексидином. [1–4]

Мартусевичем А.К. с соавт. (2018) проведена оценка сдвигов окислительного метаболизма и кристаллогенных свойств плазмы крови человека при обработке гелиевой холодной плазмой. Установлено, что ХГП оказывает модифицирующее влияние на окислительный метаболизм в виде антиоксидантного эффекта и на кристаллогенные свойства плазмы крови при обработке *in vitro*. [5]

Несмотря на весь спектр научных исследований, в литературе не представлены достоверные данные биохимических показателей при воздействии холодной гелиевой плазмы на контаминированные и гнойные раны в эксперименте.

Цель исследования. Представить изменения биохимических показателей при лечении гнойных и контаминированных ран воздействием холодной гелиевой плазмы в эксперименте у крыс.

Материалы и методы. Работа проведена на базе отделения экспериментальной медицины с виварием Приволжского исследовательского медицинского университета на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 150–200 г, в возрасте до года. Условия работы соответствовали принципам биологической этики, требованиям «Международной Хельсинской конвенции о гуманном отношении к животным» (1972), правилам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемым для экспериментов или в иных научных целях ET/S 129 (Страсбург, 18 марта 1986) и приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Протокол заседания Комитета по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России № 5 от 17.05.2024 г.

В процессе эксперимента формировали 2 группы исследования – группа 1 (n=30) – контаминированные раны; группа 2 (n=30) – гнойные. Животные группы 1 и 2 были поделены на 2 подгруппы: группа 1А (n=15), которым проводили сеансы холодной плазмы, и группа 1В (n=15), заживление у которых проходило без плазменной терапии. Группа 2 была поделена аналогично первой.

Перед проведением наркоза животных выдерживали в трехнедельном карантине: проводили осмотр, крыс содержали в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе к пище и воде до самого введения препаратов.

Методика формирования ран. Контаминированную рану после выбривания холки формировали стерильным скальпелем с помощью разреза кожи, подкожно-жирового и мышечного слоев длиной 1,5 см в межлопаточной области.

Гнойные раны моделировали по методике Сыченникова А.И.: выбривали шерсть в области холки, стерильным скальпелем производили линейный разрез кожи, подкожной жировой клетчатки, фасции и мышцы длиной 1,0 см. После совершения разреза стенки и дно раны раздвигались зажимом Кохера. Животным группы 2А, В в рану помещали марлевый тампон, обильно смоченный взвесью культур *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* с концентрацией микробных тел 10^9 на мл изотонического раствора хлорида натрия (во всех случаях использовали идентичные штаммы микроорганизмов). После этого накладывали кожный адаптационный шов нитью 1,0. Экспозицию тампона выполняли в течение 5 дней. За этот срок в ранах формировался гнойный процесс. [6]

Анестезиологическое пособие. При моделировании контаминированных и гнойных ран анестезию осуществляли ксила-золетилловым наркозом по схеме: Ксила – 1,5 мг/100 г (Эстония), Золетил – 3 мг/100 г («Virbac» Франция). Данные препараты вводили вместе в одном шприце в/мышечно в бедро крысы. Премидикацию выполняли раствором атропина сульфата 0,1% – 0,01 мл, п/кожно из расчета на 100 г массы тела животного.

Данный вид анестезии рассчитан на выполнение травматичных оперативных вмешательств средней продолжительностью от 30 до 60 минут. Оценка глубины наркоза верифицировали по исчезновению болевого рефлекса на разрез кожи и угнетению роговичного рефлекса. [7–9]

В связи с предыдущим негативным опытом получения летальных исходов животных в процессе хронического эксперимента, связанных с токсическим воздействием в/м миорелаксатов и анальгетиков, для проведения сеансов ХГП применяли ингаляционную наркотизацию индивиду-



Рис. 1. Подача газовой смеси наркотным аппаратом Mindray animal care Veta 5 в общий бокс для животных объемом 10 л



Рис. 2. Проведение сеанса холодной гелиевой плазмы с ингаляционной наркотизацией раствором Изофлюрана 5%

альной маской после засыпания животного и подачей поддерживающей дозы газовой смеси Изофлюрана – 5% без предварительной седации. Подача газовой смеси с кислородом 0,5 л/кг/мин осуществляли наркотным аппаратом Mindray animal care Veta 5 в общий бокс для животных объемом 10 л. Данный метод позволял быстро вызвать потерю сознания, с последующим его восстановлением после прекращения анестезии [10] (рис. 1, 2).

Животным групп 1А и 2А через сутки выполняли сеансы холодной плазмы с длиной луча 2 см в течение 3 мин, курсом 9–10 дней (рис. 1). [11–13]

На 21 сутки от момента формирования ран под общим обезболиванием выполняли взятие крови из подъязычной артерии. Анализ лабораторных показателей осуществляли с помощью унифицированных методик, разработанных для практического здравоохранения. Выполняли исследование биохимических показателей: глюкозы, альбумина, холестерина, креатинина, мочевины, калия, общего белка, ферментов (АСТ, АЛТ), С-реактивного белка, щелочной фосфатазы.

Выведение животных из эксперимента выполняли с помощью декапитации.

Данные настоящего исследования обрабатывали с помощью приложения Excel и статистического пакета STADIA.

В таблицах «Описательная статистика» представлены базовые числовые характеристики изучаемых выборок: среднее M , среднеквадратическое отклонение σ , ошибка выборочного среднего m , медиана, межквартильный размах и информация о распределении выборки (N – распределение практически нормальное, $\neq N$ – распределение отлично от нормального). Для расчетов использовались приложение Excel и пакет STADIA.

Для анализа распределений выборок на предмет близости к нормальному использовали: метод анализа А и Е (асимметрии и эксцесса), метод Колмогорова, метод ω^2 (омега-квадрат), метод χ^2 (метод Пирсона) – из пакета STADIA.

Подавляющее большинство выборок имеет распределения, отличные от нормального, поэтому на этапе сравнения выборок были использованы непараметрические методы – Вилкоксона, Вилкоксона–Манна–Уитни, Ван-дер-Вардена и критерий знаков, которые сравнивают выборки по медианам.

В таблицах указаны выборки, результат сравнения (различие есть/различия нет), уровень значимости p , при котором проверялась H_0 -гипотеза, а также название числовой характеристики, с помощью которой проверялась H_0 -гипотеза (H_0 : нет различия в медианах).

Результаты и обсуждение. Исследование биохимических показателей проводили на 21 сутки, у всех наркотизированных животных. Перед декапитацией выполняли забор крови из подъязычной артерии.

Таблица 1. Биохимические показатели животных группы I (n=30)

Признаки	Обознач. выборки	Название выборки	Среднее M	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб.ср.м	Медиана Me (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распределение
СРБ	1	опыт	5,62	0,34	0,09	5,76	5,18 - 5,83	$\neq N$
	2	контроль	6,49	1,23	0,32	5,96	5,77 - 6,43	$\neq N$
ЩФ UL	3	опыт	212,57	47,15	12,17	246,31	166,3 - 259,5	$\neq N$
	4	контроль	164,59	24,18	6,24	153,72	135,8 - 187,5	$\neq N$
холестерин	5	опыт	1,11	0,12	0,03	1,06	1,04 - 1,09	$\neq N$
	6	контроль	0,94	0,19	0,05	0,91	0,84 - 1,12	N
креатинин	7	опыт	54,47	2,64	0,68	53,50	52,39 - 57,51	$\neq N$
	8	контроль	54,29	3,31	0,86	56,10	50,04 - 57,37	$\neq N$
калий	9	опыт	4,86	0,26	0,07	4,87	4,59 - 5,13	$\neq N$
	10	контроль	6,14	0,91	0,23	6,21	4,88 - 7,26	N
АлАт U/L	11	опыт	69,12	8,70	2,25	67,67	64,86 - 71,92	N
	12	контроль	86,40	11,33	2,93	83,03	74,06 - 102,2	N
АсАт U/L	13	опыт	176,91	41,53	10,72	176,58	170,5 - 182	N
	14	контроль	277,73	86,17	22,25	325,76	160,6 - 346,8	N
Альбумин	15	опыт	41,04	2,11	0,54	41,40	39,96 - 41,42	N
	16	контроль	40,26	0,99	0,26	40,00	39,79 - 41,08	N
Глюкоза	17	опыт	12,98	0,41	0,11	13,06	12,65 - 13,09	N
	18	контроль	15,12	1,72	0,44	15,57	13,15 - 17,04	N
Общ бело	19	опыт	69,38	6,70	1,73	67,35	63,39 - 74,25	N
	20	контроль	65,30	1,62	0,42	65,56	63,55 - 66,42	N
Мочевина	21	опыт	6,28	0,67	0,17	6,19	5,66 - 6,87	N
	22	контроль	6,44	0,66	0,17	6,45	5,6 - 6,93	N
Глобулин	23	опыт	26,96	7,65	1,97	27,39	21,14 - 32,85	$\neq N$
	24	контроль	25,04	1,44	0,37	25,34	23,48 - 25,77	N
А-глобулины	25	опыт	1,50	0,26	0,07	1,46	1,27 - 1,58	$\neq N$
	26	контроль	1,63	0,13	0,03	1,62	1,54 - 1,72	N

Таблица 2. Биохимические показатели животных группы II (n=30)

Группы	Обознач. выборки	Название выборки	Среднее M	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб.ср.м	Медиана Me (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распределение
СРБ	27	опыт	10,08	1,15	0,30	9,41	9,19 - 11,65	$\neq N$
	28	контроль	10,19	1,59	0,41	9,20	9,02 - 12,36	$\neq N$
ЩФ UL	29	опыт	169,82	56,10	14,48	151,66	114,4 - 243,4	$\neq N$
	30	контроль	125,11	30,20	7,80	112,73	97,22 - 165,4	$\neq N$
холестерин	31	опыт	1,14	0,12	0,05	1,08	1,04 - 1,09	$\neq N$
	32	контроль	0,42	0,19	0,04	0,82	0,84 - 1,12	N
креатинин	33	опыт	60,22	4,86	1,26	58,15	55,78 - 66,72	$\neq N$
	34	контроль	48,04	4,83	1,25	47,22	42,77 - 54,12	$\neq N$
калий	35	опыт	5,39	0,62	0,16	5,12	4,84 - 6,22	$\neq N$
	36	контроль	5,60	0,11	0,03	5,63	5,45 - 5,71	$\neq N$
АлАт U/L	37	опыт	59,78	4,85	1,25	60,65	53,66 - 65,03	$\neq N$
	38	контроль	59,15	9,77	2,52	57,70	48,38 - 71,36	$\neq N$
АсАт U/L	39	опыт	169,48	12,26	3,16	175,18	153 - 180,3	$\neq N$
	40	контроль	172,69	17,62	4,55	171,56	152,4 - 194,1	$\neq N$
Альбумин	41	опыт	39,61	3,22	0,83	38,17	36,73 - 43,93	$\neq N$
	42	контроль	37,96	0,78	0,20	38,02	37 - 38,85	$\neq N$
Глюкоза	43	опыт	13,93	2,67	0,69	14,00	10,73 - 17,05	$\neq N$
	44	контроль	16,49	0,93	0,24	16,25	15,53 - 17,7	$\neq N$
Общ бело	45	опыт	71,37	6,14	1,59	69,76	65,05 - 79,31	$\neq N$
	46	контроль	69,28	0,44	0,11	69,24	68,77 - 69,82	$\neq N$
Мочевина	47	опыт	6,24	0,74	0,19	6,61	5,25 - 6,87	$\neq N$
	48	контроль	6,33	0,33	0,09	6,36	5,93 - 6,71	$\neq N$
Глобулин	49	опыт	31,76	2,99	0,77	31,59	28,32 - 35,38	$\neq N$
	50	контроль	31,32	0,35	0,09	31,22	30,97 - 31,77	$\neq N$
А-глобулины	51	опыт	1,25	0,04	0,01	1,24	1,21 - 1,3	$\neq N$
	52	контроль	1,21	0,04	0,01	1,22	1,16 - 1,25	$\neq N$

Наибольший интерес вызвали возможные изменения общего белка и белков острой фазы, а также изменения со стороны белкового фермента – щелочной фосфатазы и трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровень глюкозы в крови (табл. 1, 2).

При оценке динамики биохимических показателей у животных с контаминированными ранами (группа 1) было выявлено незначительное снижение уровня С-реактивного белка в подгруппе А с применением плазмы по сравнению с группой В – без влияния плазмы. Так, уровень СРБ при применении плазмы составлял $5,62 \pm 0,09$, при обычном заживлении – $6,49 \pm 0,32$.

У животных с гнойными ранами уровень С-реактивного белка был достоверно выше, чем в первой группе, но при этом практически не отличался при применении плазмы и без нее ($10,08 \pm 0,30$ в подгруппе 2А и $10,19 \pm 0,41$ – в подгруппе 2В).

Такое повышение показателя в ходе заживления гнойных ран может свидетельствовать о разной активности проявления синдрома системного воспалительного ответа (SIRS – systemic inflammatory response syndrome). Как известно, воспаление проявляется не только местными, но и системными реакциями. В первую очередь они связаны с реакцией центральной нервной системы, а также с выделением в кровь цитокинов и синтезом в печени белков острой фазы. С-реактивный белок является ярким представителем белков острой фазы и при воспалении увеличивается в несколько сотен раз. Именно этот показатель может использоваться как индикатор тяжести течения воспалительного процесса, поскольку он отражает уровень повышения цитокинов, характеризующих реактивность иммунной системы организма. Необходимо отметить, что СРБ служит маркером инфекционно-воспалительного процесса и альтерации в ответ на повреждение.

В обеих группах животных – с контаминированными, гнойными дефектами – вне зависимости от применения плазмы при заживлении не наблюдали различий в уровне общего белка. По данным литературы, у лабораторных животных уровень общего белка мало вариабелен и составляет 59–78 г/л ($70 \pm 9,5$), в обеих группах его уровень был в пределах нормы – $69,38 \pm 1,73$ г/л в группе 1А, $65,30 \pm 0,42$ г/л – в группе 1В, $71,37 \pm 1,59$ г/л – в группе 2А, $69,28 \pm 0,11$ – в группе 2.

При этом в группе с контаминированными ранами не наблюдали гипоальбуминемию, являющуюся одним из признаков острого воспаления из-за повышения проницаемости сосудов. Наоборот, показатели альбумина были $41,04 \pm 0,54$ г/л при применении плазмы и $40,26 \pm 0,26$ г/л – при обычном ведении раны.

В группе гнойных ран показатели альбумина были незначительно ниже, чем в первой группе, при этом в группе с плазмой уровень был выше – $39,61 \pm 0,83$ г/л, чем без плазмы – $37,96 \pm 0,20$ г/л. Можно предположить, что применение плазмы снижает проницаемость сосудистой стенки и препятствует выходу белков в зону воспаления.

Интересны данные по изменениям щелочной фосфатазы (ЩФ). В группе животных с контаминированными ранами с применением плазмы (1А) уровень ЩФ составлял $212,57 \pm 12,47$ Ед/л, а в группе 1В – $164,59 \pm 6,24$ Ед/л, то есть имелись достоверные различия.

В группе с гнойными ранами тенденция была точно такой же, но при более низких показателях: группа 2А – $169,82 \pm 14,48$ Ед/л, 2В – $125,11 \pm 7,8$ Ед/л.

Известно, что щелочная фосфатаза – это белковый фермент, участвующий в реакции отсоединения солей фосфорных кислот от молекул. Преимущественные места расположения – печень, костная ткань и желчевыводящие пути. В системный кровоток ЩФ попадает при разрушении и гибели клеток указанных органов, теряя при этом свою ферментативную активность. Следовательно, в эксперименте масштабной гибели клеток не наблюдали.

В обеих подгруппах животных с контаминированными ранами с применением плазмы показатель АЛТ повышался, но при применении плазмы он составил $69,12 \pm 2,25$ Ед/л, а в группе 1В – $86,40 \pm 2,93$ Ед/л.

В группах с гнойными ранами показатели АЛТ были практически одинаковыми – $59,78 \pm 1,25$ при применении плазмы и $59,15 \pm 2,52$ – без нее.

АСТ в большом количестве присутствует в скелетных, сердечных и гладких мышцах. Если какие-то из них будут разрушаться, теряя целостность, АСТ высвобождается в кровь. Чем больше повреждены мышцы, тем уровень фермента будет выше.

В группах с контаминированными ранами при применении плазмы (1А) уровень АСТ составлял $176,91 \pm 10,72$ Ед/л, в 1В без плазмы – $277 \pm 22,25$ Ед/л, что в обоих случаях было значительно выше нормы. В группах с гнойными ранами у 2А с применением плазмы показатели АСТ были $169,48 \pm 3,16$ Ед/л, в подгруппе 2В – $172,69 \pm 4,55$ Ед/л.

В группе 1А с контаминированными ранами при применении ХГП уровень глюкозы был $12,98 \pm 0,11$ ммоль/л, а в группе с обычным заживлением – $15,12 \pm 0,44$ ммоль/л, то есть наблюдали гипергликемию. В подгруппах с гнойными ранами без применения плазмы уровень глюкозы

был еще выше – $16,49 \pm 0,34$ ммоль/л, в подгруппе при применении плазмы – $13,93 \pm 0,69$ ммоль/л, что также свидетельствует о гипергликемии.

Такие высокие показатели глюкозы можно расценивать как опосредованный показатель вступления организма во вторую фазу общего адаптационного синдрома (Г. Селье, 1936 г.) – фазу резистентности. В начале развития процесса – в стадии тревоги – наблюдают подъем адреналина и кортизола, а затем их эффект как контринсулярных гормонов приводит к снижению инсулина и повышению уровня глюкозы. Это механизм защиты организма, вопрос его энергообеспеченности и выживаемости.

Таким образом, за 21 день заживления раны процессы репарации, пролиферации прошли активнее в группе животных с гнойными ранами. Воспалительный процесс, судя по уровню СРБ, также был выражен у животных в группе 2, с равными значениями в подгруппах, что не позволяет служить критерием эффективности применения плазмы.

Уровень альбуминов у животных групп 1А и 2А ($41,04 \pm 0,54$ г/л и $39,61 \pm 0,83$ г/л) был выше и свидетельствовал о герметичности сосудистой стенки, что препятствовало выходу белков в зону воспаления.

Гипергликемию наблюдали в обеих группах, с доминирующими значениями в группе с гнойными ранами ($13,93 \pm 0,69$ – $16,49 \pm 0,34$ ммоль/л), данное повышение способствовало лучшему восстановлению тканей после травмы.

Литература/References

1. Alkawareek M.Y., Gorman S.P., Graham W.G., Gilmore B.F. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. *Int J. Antimicrob. Agents*. 2014; 43: 154–160.
2. Ermolaeva S.A., Varfolomeev A.F., Chernukha M.Yu. 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.
3. Flynn P.B., Buseti A., Wielogorska E. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. *Sci. Rep*. 2016; 6: 26320.
4. Hoffmann C., Berganza C., Zhang J. Cold Atmospheric Plasma: methods of production and application in dentistry and oncology. *Medical Gas Research*. 2013; 3: 21
5. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Краснова С.Ю., Янин Д.В., Галка А.Г., Костров А.В. Влияние холодной гелиевой плазмы на метаболические и физико-химические параметры крови человека in vitro // Биомедицина, № 2, 2018, с. 47–58. Martusevich A.K., Solovieva A.G., Krasnova S.Yu., Yanin D.V., Galka A.G., Kostrov A.V. Effect of cold helium plasma on metabolic and physicochemical parameters of human blood in vitro // *Biomedicine*, No. 2, 2018, pp. 47–58.
6. Zouboulis C., Makrantonaki E. Clinical aspect and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in dermatology*, 2011; 29: 3–14.
7. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. №. 5–1. С. 56–57. Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zoletil-xyzazine anesthesia in experiments on rats // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015. No. 5–1. pp 56–57.
8. Дворецкая Ю.А., Пономарева О.А., Литвина Е.В., Панферова И.Г., Писарева Е.Е. Современные аспекты наркоза экспериментальных животных // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021. № 2. С. 17–23. Dvoretzkaya Yu.A., Ponomareva O.A., Litvina E.V., Panferova I.G., Pisareva E.E. Modern aspects of anesthesia of experimental animals // *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2021. No. 2. pp 17–23.
9. Карпова И.Ю., Перетягин П.В., Орлинская Н.Ю., Потемина Т.Е., Паршиков В.В. Экспериментальное моделирование химического ожога пищевода с помощью разных концентраций раствора щелочи // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2021. № 4, с. 36–44. Karpova I.Yu., Peretyagin P. V., Orlynskaya N. Yu., Potemina T.E., Parshikov V.V. Experimental modeling of a chemical burn of the esophagus using different concentrations of alkali solution // *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"*. 2021. No. 4, pp. 36–44.
10. Старынина В.С., Лясковский И.Д., Филиппов Ю.И. Общая анестезия с применением ингаляционных анестетиков у лабораторных животных // *Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения*. 2023. С. 99–100. Starynina V.S., Lyaskovsky I.D., Filippov Yu.I. General anesthesia with the use of inhalation anesthetics in laboratory animals. *Actual problems of veterinary medicine, animal science, biotechnology and examination of raw materials and products of animal origin*. 2023. pp/ 99–100.
11. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann J, Shimizu T, Karrer S. Plasma medicine: possible applications in dermatology. *JDDG*. 2010; 12: 968–76.
12. Короткий В.Н. Низкотемпературная атмосферная плазма в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16 (5): 4–11. Korotkiy V.N. Low-temperature atmospheric plasma in dermatology. *Clinical dermatology and venereology*. 2017; 16 (5): 4–11.
13. Шемшук М.И., Короткий В.Н., Серов Д.Н., Кочетков М.А., Стенько А.Г., Короткий Н.Г. Низкотемпературная атмосферная плазма в коррекции возрастных изменений кожи лица. *Вестник РГМУ*. 2018, 2: 60–6. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.018. Shemshuk M.I., Korotkiy V.N., Serov D.N., Kochetkov M.A., Stenko A.G., Korotkiy N.G. Low-temperature atmospheric plasma in the correction of age-related changes in facial skin. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2018, 2: 60–6. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.018