УДК 577.34:57.043:57.085.23 DOI: 10.18699/SSMJ20240616
Оригинальное исследование / Research article

Изменение скорости деления костномозговых клеток крыс Wistar после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами разной интенсивности

А.В. Самойлова[1, 2, 3], А.А. Гостюхина[1, 2, 4], Л.П. Жаркова[1, 2], М.А. Большаков[1, 2], О.С. Дорошенко[2, 4], Р.В. Цыганков[1], К.В. Зайцев[4], В.В. Ростов[1]

[1] Институт сильноточной электроники СО РАН
634055, г. Томск, пр. Академический, 2/3
[2] Томский государственный университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36
[3] Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
[4] Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России
141551, Московская обл., Солнечногорский р-н, д. Голубое, ул. Родниковая, стр.6, корп. 1

Резюме

Одним из перспективных направлений регенеративных технологий является стимуляция пролиферативной активности стволовых клеток и, соответственно, скорости их самообновления посредством воздействия наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением (ИПМИ). В статье представлены данные о влиянии наносекундного ИПМИ на скорость деления мезенхимальных стволовых клеток из бедренной кости крыс линии Wistar. **Материал и методы.** Клетки облучались ИПМИ с несущей частотой 9,4 ГГц, количеством импульсов 50, частотой повторения импульсов 13 Гц, пиковой плотностью потока мощности (пППМ) 140, 210 и 310 Вт/см^2, величиной поглощенной энергии в 50 импульсах на глубине 1 см соответственно 699, 1049 и 1549×10^{-6} Дж/см^3. Эффект воздействия оценивался по изменению количества клеток в культуре через 24 и 72 ч после однократного облучения ИПМИ с фиксированным малым количеством импульсов и фиксированной частотой повторения импульсов, но с разными интенсивностями. **Результаты и их обсуждение.** В зависимости от интенсивности ИПМИ наблюдалось как увеличение, так и торможение скорости деления клеток, т. е. реагирование имело фазный характер. Наиболее выраженное стимулирующее ускорение деления клеток оказывает воздействие ИПМИ с пППМ 140 Вт/см^2, при этом эффект максимального увеличения скорости самообновления реализуется через 24 ч**. Заключение**. Рассмотрены наиболее вероятные биофизические и физиологические механизмы формирования эффектов стимуляции и ингибирования скорости самообновления стволовых клеток посредством наносекундных микроволновых импульсов.

Ключевые слова: стволовые клетки, костный мозг, скорость деления, пролиферация, наносекундные микроволновые импульсы, интенсивность, поглощенная энергия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FWRM-2021-0002).

Автор для переписки: Самойлова А.В. e-mail: kereya21@mail.ru

Для цитирования: Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Жаркова Л.П., Большаков М.А., Дорошенко О.С., Цыганков Р.В., Зайцев К.В., Ростов В.В. Изменение скорости деления костномозговых клеток крыс Wistar после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами разной интенсивности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):162–170. doi: 10.18699/SSMJ20240616

Changes in the division rate of bone marrow cells in Wistar rats after exposure to nanosecond microwave pulses of different intensities

A.V. Samoylova[1, 2, 3], A.A. Gostyukhina[1, 2, 4], L.P. Zharkova[1, 2], M.A. Bolshakov[1, 2], O.S. Doroshenko[2, 4], R.V. Tsygankov[1], K.V. Zaitsev[4], V.V. Rostov[1]

[1] *Institute of High Current Electronics of SB RAS*
634055, Tomsk, Academichesky ave., 2/3
[2] *Tomsk State University*
634050, Tomsk, Lenina ave., 36
[3] *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia*
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2
[4] *Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the FMBA of Russia*
141551, Moscow region, Solnechnogorsk district, Goluboe village, Rodnikovaya st., p. 6, bidg. 1

Abstract

One of the promising areas of regenerative technologies is the stimulation of proliferative activity of stem cells and, accordingly, the rate of their self-renewal, by exposure to nanosecond repetitive pulsed microwave radiation (RPMs). The article presents data on the effect of nanosecond RPMs on the rate of division of mesenchymal stem cells from the femur of Wistar rats. **Material and methods.** Data are presented on the effect of nanosecond repetitively pulsed microwave radiation carrier frequency of 9.4 GHz, pulse repetition rate of 13 Hz, 50 pulses, peak power flux density of 140, 210, and 310 W/cm^2, absorbed energy value in 50 pulses at a depth of 1 cm, respectively 699, 1049 and 1549×10^{-6} J/cm^3 on the division rate of mesenchymal stem cells from the femur of laboratory rats Wistar. The effect of the exposure was assessed by the change in the number of cells in the culture 24 and 72 hours after a single irradiation with RPMs with different intensity. **Results.** Depending on the intensity of RPM, both an increase and inhibition of cell division rate were observed, that is, the response had a phasic character. The most pronounced stimulating acceleration of cell division is exerted by RPMs with a peak power flux density of 140 W/cm^2, and the effect is realized at the maximum rate after 24 h. **Conclusions.** The most probable biophysical and physiological mechanisms for the formation of the effects of changes in the rate of self-renewal of stem cells induced by RPMs are considered.

Key words: stem cells, bone marrow, rate of division, proliferation, nanosecond microwave pulses, intensity, absorbed energy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FWRM-2021-0002).

Correspondence author: Samoylova A.V., e-mail: kereya21@mail.ru

Citation: Samoylova A.V., Gostyukhina A.A., Zharkova L.P., Bolshakov M.A., Doroshenko O.S., Tsygankov R.V., Zaitsev K.V., Rostov V.V. Changes in the division rate of bone marrow cells in Wistar rats after exposure to nanosecond microwave pulses of different intensities. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(6):162–170. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240616

Введение

Поиск и внедрение перспективных направлений регенеративных тканеинженерных технологий на основе стволовых клеток является актуальным [1, 2]. В качестве источников клеточного материала для реализации таких технологий, как правило, служат собственные ткани взрослого человека [3]. Для клеточной трансплантологии и терапии важны не только поиск новых источников получения стволовых клеток, но и разработка технологий их дифференцировки и масштабирования, а также эффективных способов управления этими процессами. Кроме того, применительно к стволовым клеткам объективная интерпретация получаемых экспериментальных данных и эффективное использование пула малодифференцированных стромальных предшественников невозможны без всестороннего исследования физиологических характеристик клеток с учетом их специализации и места в конкретном тканевом процессе. Одним из возможных и перспективных способов влияния на пролиферативную активность стволовых клеток и, соответственно, скорость самообновления является воздействие на них наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением (ИПМИ) [4, 5].

В предыдущей работе [6] нами продемонстрирован эффект воздействия ИПМИ на стволовые клетки красного костного мозга крыс, существенно зависящий от количества использованных импульсов. Как выяснилось, процесс стимуляции пролиферации клеток оказался более эффективным при меньших количествах импульсов (50 и 100) в сравнении с результатом влияния большего количества (500, 1000 и 4000 импульсов). При анализе такого факта предположено, что эффект имеет нетепловой механизм формирования. В со-

ответствии с гипотезой W.R. Adey [7] следовало, что величина биологического эффекта должна зависеть от частоты повторения микроволновых импульсов, как показано ранее [8–10], а также от пиковой плотности потока мощности (пППМ). Поскольку оба биотропных параметра воздействующего электромагнитного излучения присутствовали совместно, следовало выявить роль интенсивности и соответствующей поглощенной энергии ИПМИ в формировании эффекта и предложить возможный механизм влияния на молекулярные мишени. В современной литературе встречаются данные о зависимости биологических эффектов микроволнового излучения от энергии воздействия. В частности, некоторые реакции, вызванные микроволновым излучением, в значительной степени определяются мощностью его воздействия, а не частотой [11].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение влияния наносекундного ИПМИ с фиксированным малым количеством импульсов и фиксированной частотой повторения импульсов на скорость деления стволовых клеток красного костного мозга крыс в зависимости от интенсивности воздействующего излучения.

Материал и методы

Выделение и культивирование стволовых клеток костного мозга крыс Wistar

Исследование выполнено на 12 культурах клеток, выделенных из бедренной кости крыс линии Wistar общепринятым стандартным методом [12]. Животных содержали в стандартных условиях вивария по 8–10 особей в клетке при естественном освещении, на стандартном рационе со свободным доступом к воде, пище. Круглосуточно в виварии поддерживали относительную влажность 50–65 % и температуру воздуха 20–25 ºС. Все процедуры с животными выполняли в утренние часы (с 9:00 до 11:00 местного времени) согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с животными, используемым для экспериментальных и иных научных целей [13]. Эксперименты выполнены в соответствии с принципами гуманности и одобрены комиссией по биоэтике Биологического института Томского государственного университета (протокол № 33 от 05.06.2024).

Выделенные из костного мозга мононуклеарные клетки культивировали в атмосфере 5%-го CO_2 при температуре 37 °С и 100%-й влажности согласно методике, описанной в работе [6]. В результате на 6–7-е сутки культивирования образовывалось до 60–70 % монослоя, а на 12–14-е сутки окончательно формировался монослой клеток (95–100 %), их жизнеспособность составляла 92 ± 2 %. Для проведения эксперимента в трех повторах получено 12 культур клеток. Однократное облучение выполняли на 14-е сутки культивирования при достижении клетками от 80 % степени покрытия культуральной поверхности. В данных условиях толщина монослоя составляла около 100 мкм. Культуры клеток при выполнении всех процедур размещались в полистироловых флаконах прямоугольной формы площадью 25 см^2 с наклонным горлом и двухпозиционной крышкой. Воздействию ИПМИ культуры подвергали через сутки после съема монослоя и подсчета количества клеток, которые просматривали на микроскопе XDS-2SFL (Optika, Италия) при 20-кратном увеличении. Каждая культура до начала эксперимента содержала в себе от $23{,}8\times10^5$ до $33{,}8\times10^5$ клеток.

Облучение клеточных культур

Полученные культуры разделяли на группы: культуры контрольной группы не подвергали никаким воздействиям, опытные (три группы) подвергали однократному воздействию 50 наносекундных импульсов ИПМИ с частотой повторения импульсов 13 Гц, с пППМ 140, 210 и 310 Вт/см^2. Для каждого режима воздействия использовалось по три культуры клеток. Фиксированные частота повторения импульсов 13 Гц и количество наносекундных импульсов (50) были выбраны по итогам предыдущего исследования как наиболее эффективно обеспечивающие стимуляцию пролиферации мезенхимальных стволовых клеток [6]. Использованные пППМ, которые не вызывали измеряемого нагрева клеточной среды, определяли и фиксировали по стандартной методике на основе антенных измерений и калориметрических калибровок [14].

В качестве источника ИПМИ использовали лабораторный импульсный СВЧ-генератор на основе магнетрона МИ-459 (изделие серийного производства АО «Плутон», Россия). Несущая частота генератора составляла 9,4 ГГц, выходная пиковая мощность – не менее 20 кВт, длительность импульсов на половинном уровне мощности – 100 нс. В ходе воздействий клеточную культуру размещали на расстоянии 20 см от рупора антенны генератора в зоне сформировавшейся волны наносекундного ИПМИ. Во время радиочастотного электромагнитного воздействия возможны нагрев тканей и, соответственно, повышение температуры в облучаемом объекте/ткани. Измеренная величина нагрева используется для расчета удельной поглощенной мощности (УПМ), но ввиду невозможности измерения

нагрева применительно к наносекундным импульсам, корректно оценить УПМ невозможно. Поэтому целесообразнее использовать величину поглощенной энергии, которую можно рассчитать на основе измеренной пППМ. Для оценки поглощения электромагнитной волны в слое биологической ткани, толщиной L, можно использовать упрощенные формулы [15]:

$$\alpha = \frac{\pi\varepsilon''}{\lambda_0\sqrt{\varepsilon'}}, \quad (1)$$

$$\varepsilon'' = \frac{\sigma}{2\pi f \varepsilon_0}, \quad (2)$$

$$L = -20\lg(e^{\alpha l}), \quad (3)$$

где α – постоянная поглощения; ε' и ε'' – действительная и мнимая части диэлектрической проницаемости; σ – проводимость среды; ε_0 – электрическая постоянная; λ_0 и f – длина волны в свободном пространстве и частота; l – глубина (см). Приняв некоторые допущения, получаем выражение для поглощенной дозы (Дж/см^3), учитывающее диэлектрические свойства раствора клеток:

$$\Delta U(\frac{Дж}{см^3}) = NtS_0(1-\frac{1}{L}), \quad (4)$$

где N – количество импульсов; t – длительность импульса; S_0 – плотность потока мощности падающей волны (пППМ, Вт/см^2); L – ослабление (кратность) по мощности на глубине 1 см. Однако следует учитывать, что в направлении распространения волны затухание происходит по экспоненциальному закону. Подставляя в эти выражения характеристики биологических тканей, для клеток костного мозга составляющие $\varepsilon' = 28$ и $\sigma = 10$ См/м [16, 17], можно получить значения ослабления, близкие по величине к результатам компьютерного моделирования. В соответствии с использованными в работе пППМ 140, 210 и 310 Вт/см^2 рассчитанная величина поглощенной энергии наносекундного ИПМИ в 50 импульсах на глубине 1 см составила соответственно 699, 1049 и 1549×10^{-6} Дж/см^3.

Статистическая обработка результатов исследования

При обработке полученных данных рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили [Q1; Q3], использовали критерии сравнения, включающие тест Фридмана и Краскела – Уоллиса. Для оценки нормальности распределения применяли тест Шапиро – Уилка. При принятии гипотез о различии уровень статистической значимости составил менее 5 % ($p < 0,05$) [18].

Результаты

Результаты проведенного исследования продемонстрировали разнонаправленное изменение скорости пролиферации стволовых клеток костного мозга крыс после воздействия на них наносекундным ИПМИ с разными значениями пППМ (таблица). В контрольной группе за счет естественного деления количество клеток увеличивалось на 21 % через 24 ч после начала эксперимента и на 42 % через 72 ч (см. таблицу, рис. 1). После облучения культуры клеток ИПМИ с максимальной использованной интенсивностью 310 Вт/см^2 (величина поглощенной энергии 1549×10^{-6} Дж/см^3) статистически значимых различий в скорости пролиферации клеток костного мозга в сравнении с контрольной группой не наблюдалось как через 24 ч, так и через 72 ч (см. таблицу). Однако относительно первого дня эксперимента (до облучения) максимальный эффект увеличения скорости самообновления клеток в исследуемой культуре регистрировался только через 72 ч ($p = 0,05$) (см. таблицу).

Воздействие на культуру клеток с пППМ 210 Вт/см^2 (величина поглощенной энергии 1049×10^{-6} Дж/см^3) инициировало статистически значимое торможение пролиферации клеток кост-

Количество мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крыс после воздействия наносекундным ИПМИ разной интенсивности, ×10^5

Number of mesenchymal stem cells in the rat bone marrow after exposure to nanosecond RPMs of different intensities

Группа клеток	До облучения	Через 24 ч	Через 72 ч
Контроль	23,8 [20,0; 27,5]	28,8 [25,0; 32,5]	33,8 [30,0; 37,5]
310 Вт/см^2	27,5 [25,0; 30,0]	33,8 [32,5; 35]	37,5 [35,0; 40] $^{\#}$
210 Вт/см^2	23,8 [20,0; 27,5]	18,8 [15,0; 22,5] *	22,5 [17,5; 27,5] *
140 Вт/см^2	33,8 [32,5; 35]	46,3 [45,0; 47,5] $^{*,\#}$	51,3 [50,0; 52,5] $^{*,\#}$

Примечание. *Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля в соответствующий день измерения ($p < 0,05$), # – до облучения внутри соответствующей группы (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,001$).*

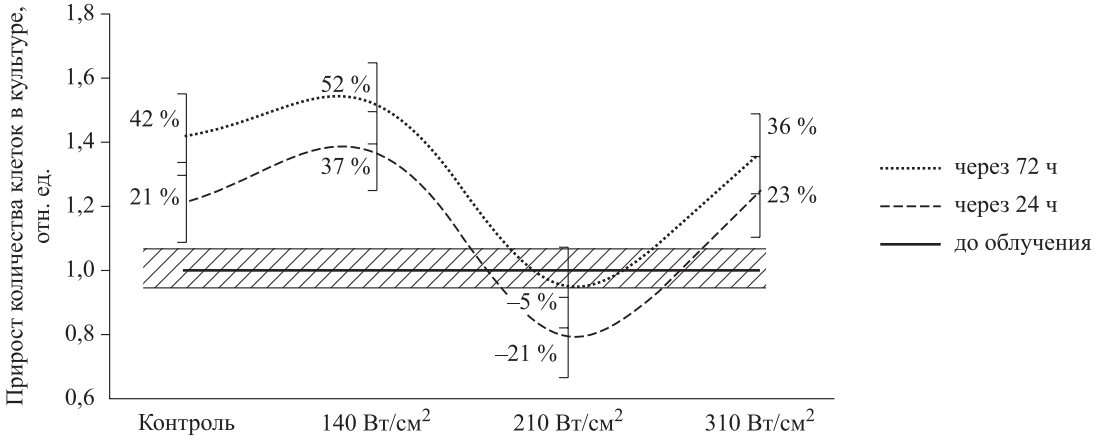

Рис. 1. *Изменение скорости деления мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крыс после воздействия наносекундными ИПМИ разной интенсивности. Заштрихованное пространство – 95%-й доверительный интервал среднего значения количества клеток до облучения*

Fig. 1. *Change in the rate of division of mesenchymal stem cells of the bone marrow of laboratory rats after exposure to RPMs of different intensities. Shaded space – 95 % confidence interval of the average value of the number of cells before irradiation*

ного мозга как через 24 ч, так и через 72 ч по отношению к контрольной культуре (см. таблицу.). Торможение деления клеток, опосредованное таким воздействием, может представлять принципиально важное значение при формулировке физиологического механизма реагирования данных стволовых клеток. Наиболее сильное влияние, стимулирующее скорость деления клеток костного мозга, оказывало воздействие ИПМИ с наименьшей интенсивностью – 140 Вт/см^2 (величина поглощенной энергии 699×10^{-6} Дж/см^3) (см. таблицу). Через 24 ч после воздействия количество клеток в культуре увеличивалось на 37 %, а через 72 ч эффект стимуляции достиг 52 % по отношению к контрольной культуре (см. рис. 1). Внутри облученной группы количество клеток статистически значимо увеличивалось как через 24 ч, так и через 72 ч после начала эксперимента (p = 0,001).

В зависимости от интенсивности ИПМИ скорость деления клеток как возрастала (стимуляция пролиферации), так и уменьшалась (ингибирование), т. е. реагирование имело фазный характер (см. рис. 1). Подобное реагирование наблюдалось в экспериментах с воздействием на клетки различным количеством микроволновых импульсов [6]. В настоящем исследовании эффект изменения скорости пролиферации формировался на фоне естественного самообновления клеток, т. е. ИПМИ инициировало дополнительную активацию неких молекул-мишеней, стимулирующих или ингибирующих соответствующие изменения пролиферации.

Обсуждение

Результаты проведенных экспериментов позволили установить, что скорость деления мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крыс после облучения ИПМИ разной интенсивности изменяется немонотонно (рис. 2). Совпадение реакций стволовых клеток после облучения с разным количеством импульсов, выявленное в предыдущем исследовании [6], и реагирование на ИПМИ разной интенсивности, описанное в настоящей работе, свидетельствует о наличии общих физиологического и первичного биофизического механизмов влияния наносекундных микроволновых импульсов на пролиферативную активность. В физиологической основе формирования эффекта может лежать активирующее влияние наносекундных импульсов на две различные молекулярные системы (клеточные мишени), обеспечивающие после микроволнового воздействия либо стимуляцию, либо торможение пролиферации клеток. Пока не представляется возможным четко идентифицировать конкретные клеточные мишени, ответственные за формирование эффекта, и это затрудняет количественное оценивание механизмов влияния.

По современным представлениям, на поведение клеток существенно влияет их локальное окружение – ниша [19]. В частности, ниша стволовых клеток влияет на их самообновление, адгезию к белкам внеклеточного матрикса, контакт с соседними клетками и на многие другие процессы, обеспечивающие функционирование кле-

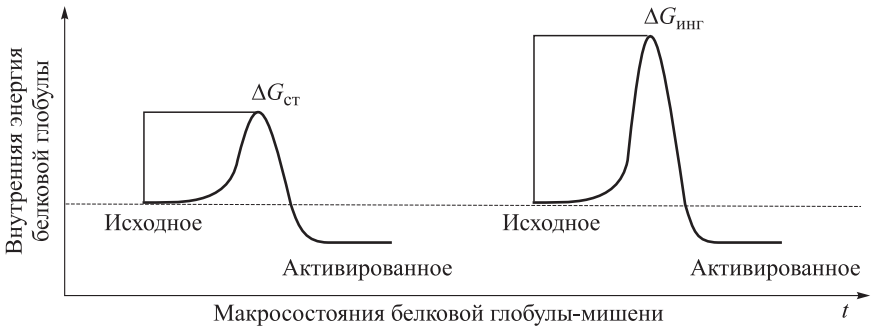

Рис. 2. *Предполагаемый биофизический механизм активации белковой глобулы-мишени, ответственной за процессы стимуляции и ингибирования наносекундными микроволновыми импульсами во время воздействия на стволовые клетки. Примечание: ΔG – активационные барьеры для стимулирования ($\Delta G_{ст}$) или ингибирования ($\Delta G_{инг}$) процессов пролиферации клеток воздействием ИПМИ. Эффект с меньшей высотой барьера характеризуется более быстрой кинетикой формирования*

Fig. 2. *The proposed biophysical mechanism of activation of the target protein globule responsible for the processes of stimulation and inhibition by nanosecond microwave pulses during exposure to stem cells. Note: ΔG – activation barriers for stimulation ($\Delta G_{ст}$) or inhibition ($\Delta G_{инг}$) of cell proliferation processes under the influence of RPMs. The effect with a lower barrier height is characterized by faster formation kinetics*

ток [20–23]. Существенно, что воздействие секретированных и иных химических соединений, а также внешних физических факторов способно модифицировать метаболический статус клеток [21–23]. Исходя из этого, при идентификации мишеней, реагирующих на ИПМИ, важно выявить те молекулярные сигналы окружения, которые управляют пролиферацией и дифференцированием стволовых клеток, на основе чего устанавливать конкретные механизмы влияния.

Нельзя исключить, что использованное нами наносекундное микроволновое излучение могло активировать не только какие-либо конкретные макромолекулы белков, но и отдельные звенья сигнальных систем из окружения клеток костного мозга или из окружения трансмембранных сигнальных путей, что в итоге обеспечивало активацию или торможение самообновления клеток. Особенно важным представляется обстоятельство, связанное с кальций-опосредованными сигнальными процессами. Это весьма существенно с той точки зрения, что, по модели W.R. Adey, эффекты модулированных электромагнитных излучений во многом обусловлены именно Ca^{2+}-зависимыми процессами [7]. При этом самые различные физиологические проявления клеточной активности связаны с наличием Ca^{2+}, регулирующего такие внутриклеточные процессы, как пролиферация, а также внеклеточные взаимодействия стволовых клеток [24, 25].

Исходя из характера реагирования стволовых клеток на воздействие ИПМИ, первичный биофизический механизм может быть представлен как результат индуцированного наносекундными микроволновыми импульсами перехода молекул-мишеней, в частности белковых глобул, из начального неактивированного состояния в активированное (см. рис. 2). Это соответствует представлению М.Б. Джаксона о различных макросостояниях белковых глобул и переходах между ними под влиянием внешних воздействий [26]. Энергия для преодоления активационного барьера между двумя макросостояниями белковых глобул появляется в виде их электронного возбуждения после поглощения энергии ИПМИ. Величина поглощенной энергии может быть рассчитана по формуле (4).

Условия перехода активационных барьеров $G_{ст}$ и $G_{инг}$ задаются термодинамическим уравнением: $\Delta U = \Delta H + T\Delta S$ (ΔH – изменение энтальпии; $T\Delta S$ – изменение энтропии глобулы). Очевидно, что в случае микроволнового излучения энергия воздействия $\Delta U = \Delta G$, где ΔG – энергия, необходимая для преодоления активационного барьера при переходе между макросостояниями молекулярных мишеней из неактивированного в активированное состояние. Таким образом, поглощенная энергия микроволнового излучения обеспечивает изменение внутренней энергии мишени (энтальпийный фактор) и пространственной реорганизации глобулы (энтропийный фактор). При этом изменение энтальпии отображает увеличение внутренней энергии глобулы, что происходит, возможно, за счет изменения внутримолекулярных взаимодействий (например, разрывов водородных связей или измене-

ния взаимодействия аминокислот с молекулами воды – гидрофобное взаимодействие) [26]. Такой процесс реализуется не самопроизвольно, а требует притока энергии извне, что может обеспечиваться электронным возбуждением белковой глобулы во время микроволнового воздействия. Такая внутримолекулярная перестройка способствует изменению конформационного состояния молекулы и обеспечивает тем самым ее переход в функционально активное состояние и, соответственно, влияет на изменение пролиферативной активности клетки. Поскольку максимальный эффект реализуется после воздействия ИПМИ с самой низкой интенсивностью из использованных (140 Вт/см^2, 699×10^{-6} Дж/см^3), по-видимому, макромолекулы-мишени, ответственные за стимуляцию, имеют самый низкий активационный барьер.

Заключение

Несмотря на неполное понимание первичного механизма воздействия наносекундного ИПМИ на пролиферативную активность стволовых клеток, использованный подход анализа полученных результатов позволяет, не прибегая к терминам «термогенные» и «нетермогенные» механизмы влияния, на основе рассчитанных значений поглощенной энергии ΔU идентифицировать возможные внутриклеточные события, индуцированные наносекундным ИПМИ. Это способствует оптимальному выбору стратегии изменения чувствительности клеточных мишеней за счет сочетанного с другими химическими или физическими факторами воздействия ИПМИ, изменяющего высоту активационных барьеров. Понимание же общих закономерностей реагирования стволовых клеток костного мозга на облучение ИПМИ в зависимости от параметров облучения (частоты повторения, количества импульсов, поглощенной энергии) позволяет эффективно управлять процессом пролиферации мезенхимальных стволовых клеток для обеспечения необходимого в практических целях масштабирования стволовых клеток *in vitro*.

Список литературы / References

1. Farabi B., Roster K., Hirani R., Tepper K., Atak M.F., Safai B. The efficacy of stem cells in wound healing: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(5):3006. doi: 10.3390/ijms25053006

2. Jin Y., Li S., Yu Q., Chen T., Liu D. Application of stem cells in regeneration medicine. *MedComm. (2020).* 2023;4(4):e291. doi: 10.1002/mco2.291

3. Kokai L.E., Marra K., Rubin J.P. Adipose stem cells: biology and clinical applications for tissue repair and regeneration. *Transl. Res.* 2014;163(4):399–408. doi: 10.1016/j.trsl.2013.11.009

4. Керея А.В., Гостюхина А.А., Межерицкий С.А, Большаков М.А., Зайцев К.В., Кутенков О.П., Ростов В.В. Пролиферативная активность клеток костного мозга крыс после облучения наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением. *Соврем. вопр. биомед*. 2019;2(7):6–22.

Kereya A.V., Gostyukhina A.A., Mezheritsky S.A., Bol'shakov M.A., Zaitsev K.V., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Proliferative activity of bone marrow mononuclear cells of rats after irradiation by nanosecond microwave pulses. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine.* 2019;2(7):6–22. [In Russian].

5. Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Большаков М.А., Светлик М.В., Дорошенко О.С., Кутенков О.П., Зайцев К.В., Ростов В.В. Возможности управления пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток посредством наносекундных импульсных микроволн. *Соврем. вопр. биомедицины*. 2021;5(1):15. doi: 10.51871/2588-0500_2021_05_01_15

Samoylova A.V., Gostyukhina A.A., Bol'shakov M.A., Svetlik M.V., Doroshenko O.S., Kutenkov O.P., Zaitsev K.V., Rostov V.V. Possibilities to control the proliferation of hematopoietic stem cells after irradiation by nanosecond microwave pulses. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Contemporary Issues in Biomedicine.* 2021;5(1):15. [In Russian]. doi: 10.51871/2588-0500_2021_05_01_15

6. Гостюхина А.А., Большаков М.А., Самойлова А.В., Дорошенко О.С., Светлик М.В., Кутенков О.П., Зайцев К.В., Ростов В.В. Стимуляция пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из бедренной кости крыс Wistar наносекундным микроволновым излучением: зависимость от количества импульсов. *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2023;63(1):80–86. doi: 10.31857/S0869803123010083

Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A., Samoylova A.V., Doroshenko O.S., Svetlik M.V., Kutenkov O.P., Zaitsev K.V., Rostov V.V. Stimulation of mesenchymal stem cells proliferation from the femur of Wistar rats by nanosecond microwave radiation: dependence on the number of pulses. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology.* 2023;63(1):80–86. [In Russian]. doi: 10.31857/S0869803123010083

7. Adey W.R. Biological effects of electromagnetic fields. *J. Cell. Biochem*. 1993;51(4):410–416.

8. Керея А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П., Иванов В.В., Князева И.Р., Кутенков О.П., Ростов В.В., Семенова Ю.Н. Эффект воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на эпидидимальную жировую ткань мышей. *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2014;54(6):606–612. doi: 10.7868/S0869803114060071

Kereya A.V., Bol'shakov M.A., Zharkova L.P., Ivanov V.V., Knyazeva I.R., Kutenkov O.P., Rostov V.V., Semenova Yu.N. The epididymal adipose tissue of mice after nanosecond pulse-periodic microwave irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology.* 2014;54(6);606–612. [In Russian]. doi: 10.7868/S0869803114060071

9. Керея А.В., Большаков М.А., Ходанович М.Ю., Немирович-Данченко Н.М., Кутенков О.П., Ростов В.В. Оценка реакции мозга мышей на воздействие наносекундных микроволновых импульсов по экспрессии белка c-fos. *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2017;57(2):179–184. doi: 10.7868/S0869803117020072

Kereya A.V., Bolshakov M.A., Khodanovich M.Yu,. Nemirovich-Danchenko N.M., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Evaluation of mice brain reactions after nanosecond microwave pulses using c-fos expression. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology.* 2017;57(2):179–184. [In Russian]. doi: 10.7868/S0869803117020072

10. Самойлова А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П., Гостюхина А.А., Кутенков О.П., Ростов В.В. Поведенческая активность и уровень кортикостерона в сыворотке крови мышей в динамике семидневного воздействия наносекундным импульсным микроволновым излучением. *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2021;61(2):168–174. doi.10.31857/S0869803121020107

Samoylova A.V., Bolshakov M.A., Zharkova L.P. Gostyukhina A.A., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Behavioral activity and corticosterone level in the mice blood serum during the 7-day exposure to nanosecond microwave pulses. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology.* 2021;61(2):168–174. [In Russian]. doi.10.31857/S0869803121020107

11. Tan S., Wang H., Xu X., Zhao L., Zhang J., Dong J., Yao B., Wang H., Zhou H., Gao Ya., Peng R. Study on dose-dependent, frequency-dependent, and accumulative effects of 1.5 GHz and 2.856 GHz microwave on cognitive functions in Wistar rats. *Sci. Rep*. 2017;7(1):10781. doi: 10.1038/s41598-017-11420-9

12. Шахов В.П., Хлусов И.А., Дамбаев Г.Ц. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей. Томск: STT, 2004. 386 с.

Shakhov V.P., Khlusov I.A., Dambaev G.Ts. Introduction to cell culture methods, bioengineering of organs and tissues. Tomsk: STT, 2004. 386 p. [In Russian].

13. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Available at: http://data.europa.eu/eli/dir/1986/609/oj

14. Цыганков Р.В., Ростов В.В., Большаков М.А., Самойлова А.В., Жаркова Л.П., Гостюхина А.А., Кутенков О.П. Применение наносекундных СВЧ-импульсов в пачечном режиме для заживления ожоговых ран. *International Research Journal*. 2024;(1):1–17. doi: 10.23670/IRJ.2024.139.11

Tsygankov R.V., Rostov V.V., Bolshakov M.A., Samoylova A.V., Zharkova L.P., Gostyukhina A.A., Kutenkov O.P. Application of nanosecond microwave pulses in batch regime for healing of burn wounds. *International Research Journal*. 2024;(1):1–17. doi: 10.23670/IRJ.2024.139.11

15. Malik N.A., Sant P., Ajmal T., Ur-Rehman M. Implantable antennas for biomedical applications. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2021;5(1):84–96. doi: 10.1109/JERM.2020.3026588

16. Peyman A., Rezazadeh A.A., Gabriel C. Changes in the dielectric proper ties of rat tissue as a function of age at microwave frequencies. *Phys. Med. Biol.* 2001;46(6):1617–1629. doi: 10.1088/0031-9155/46/6/303

17. Sasaki K., Porter E., Rashed E.A., Farrugia L., Schmid G. Measurement and image-based estimation of dielectric properties of biological tissues – past, present, and future. *Phys. Med. Biol.* 2022;67(14):14TR01. doi: 10.1088/1361-6560/ac7b64

18. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина, 2000. 412 с.

Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. Statistics in medicine and biology. Moscow: Meditsina; 2000. 412 p. [In Russian].

19. Moore K.A., Lemischka I.R. Stem cells and their niches. *Science.* 2006;311(5769):1880–1885. doi: 10.1126/science.1110542

20. Comazzetto S., Shen B., Morrison S.J. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Dev. Cell.* 2021;56(13):1848–1860. doi: 10.1016/j.devcel.2021.05.018

21. Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И., Ткачук В.А. Ниша стволовой клетки. *Цитология.* 2018;60(8):575–586. doi: 10.31116/tsitol.2018.08.01

Nimiritsky P.P., Sagaradze G.D., Efimenko A.Yu., Makarevich P.I., Tkachuk V.A. The stem cell niche. *Cell Tissue Biol*. 2019;53(6):1012–1019. doi: 10.31116/tsitol.2018.08.01

22. Белявский А.В. Ниши гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. *Молекул. биол.* 2019;53(6):1012–1019. doi: 10.1134/S0026898419060028

Belyavsky A.V. Niches of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Mol. Biol. (Mosc.)*. 2019;53(6):889–895. doi: 10.1134/S0026898419060028

23. Wei Q., Frenette P.S. Niches for hematopoietic stem cells and their progeny. *Immunity.* 2018;48(4):632–648. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.024

24. Chen S., Fang W., Ye F., Liu Yu.H., Qian J., Shan Sh.J., Chunhua R.Zh., Liao L.M. Lin S., Sun J.P. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarc-

tion. *Am. J. Cardiol.* 2004;94(1):92–95. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034

25. Kim T.J., Joo C., Seong J., Vafabakhsh R., Botvinick E., Berns M.W., Palmer A.E., Wang N., Ha T., Jakobsson E., Sun J., Wang Y. Distinct mechanisms regulating mechanical force-induced Ca(2+) signals at the plasma membrane and the ER in human MSCs. *eLife.* 2015;4:e04876. doi: 10.7554/eLife.04876

26. Джаксон М.Б. Молекулярная и клеточная биофизика. М.: Мир, 2009. 551 с.

Jackson M.B. Molecular and cellular biophysics. Moscow: Mir, 2009. 551 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Самойлова Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4857-935X, e-mail: kereya21@mail.ru
Гостюхина Алена Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3655-6505, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru
Жаркова Любовь Петровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0293-3077, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru
Большаков Михаил Алексеевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7955-1478, e-mail: mbol@ngs.ru
Дорошенко Ольга Сергеевна, ORCID: 0000-0003-4764-4842, e-mail: doroshenko.olga.95@mail.ru
Цыганков Руслан Вячеславович, ORCID: 0000-0002-8253-3796, e-mail: mincemeat@rambler.ru
Зайцев Константин Васильевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-6504-5232, e-mail: exper@med.tomsk.ru
Ростов Владислав Владимирович, д.ф.-м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1718-0111, e-mail: rostov@lfe.hcei.tsc.ru

Information about the authors:

Anna V. Samoylova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4857-935X, e-mail: kereya21@mail.ru
Alena A. Gostyukhina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3655-6505, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru
Lyubov P. Zharkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0293-3077, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru
Mikhail A. Bolshakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7955-1478, e-mail: mbol@ngs.ru
Olga S. Doroshenko, ORCID: 0000-0003-4764-4842, e-mail: doroshenko.olga.95@mail.ru
Ruslan V. Tsygankov, ORCID: 0000-0002-8253-3796, e-mail: mincemeat@rambler.ru
Konstantin V. Zaitsev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-6504-5232, e-mail: exper@med.tomsk.ru
Vladislav V. Rostov, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1718-0111, e-mail: rostov@lfe.hcei.tsc.ru

Поступила в редакцию 05.07.2024
После доработки 23.08.2024
Принята к публикации 18.11.2024

Received 05.07.2024
Revision received 23.08.2024
Accepted 18.11.2024