

Дата публикации: 1.03.2021
DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_01_15
УДК 616-008.853.3

ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСРЕДСТВОМ НАНОСЕКУНДНЫХ ИМПУЛЬСНЫХ МИКРОВОЛН

А.В. Самойлова^{1,3,4}, А.А. Гостюхина^{2,1}, М.А. Большаков^{1,4}, М.В. Светлик^{3,4}, О.С. Дорошенко^{2,4}, О.П. Кутенков¹, К.В. Зайцев², В.В. Ростов¹

¹ФГБУН Институт сильноточной электроники Сибирского отделения
Российской академии наук, г. Томск, Россия

²ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА»,
г. Северск, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Томск, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский
государственный университет», г. Томск, Россия

Ключевые слова: гемопоэтические клетки красного костного мозга, культура клеток, пролиферация, наносекундные импульсы, микроволновое излучение, лабораторные крысы.

Аннотация. Целью исследования являлось экспериментальное изучение возможности управления пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток *in vitro* посредством наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ). На 9 культурах гемопоэтических клеток красного костного мозга было установлено, что облучение ИПМИ с пППМ 140 Вт/см^2 с разными частотами повторения импульсов (8 и 13 Гц) оказывает влияние на пролиферативную активность. ИПМИ инициирует статистически значимую стимуляцию (13 Гц) или ингибирование (8 Гц) пролиферации. Полученные данные позволяют предположить наличие оптимальных режимов воздействия ИПМИ, которые в конкретных задачах регенеративной медицины могут обеспечить наиболее эффективную стимуляцию пролиферации стволовых клеток для быстрой наработки необходимого их количества или ингибирование клеточного роста.

POSSIBILITIES TO CONTROL THE PROLIFERATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS AFTER IRRADIATION BY NANOSECOND MICROWAVE PULSES

A.V. Samojlova^{1,3,4}, A.A. Gostyukhina^{2,1}, M.A. Bol'shakov^{1,4}, M.V. Svetlik^{3,4}, O.S. Doroshenko^{2,4}, O.P. Kutenkov¹, K.V. Zaitsev², V.V. Rostov¹

¹FSBIS "Institute of High-Current Electronics, Siberian Division, Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russia

²FSBI "Siberian Federal science-clinical center of the FMBA" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Seversk, Russia

³FSBEI of HE "Siberian State Medical University", Tomsk, Russia

⁴FSAEI of HE "National Research Tomsk State University", Tomsk, Russia

Key words: hematopoietic stem cells of the red bone marrow, cell culture, proliferation, nanosecond pulses, microwave radiation, laboratory rats.

Annotation. The purpose was to study the possibility to control the proliferation of hematopoietic stem cells in vitro using the nanosecond repetitively pulsed microwave radiation (RPMs). It was found on 9 cultures of hematopoietic cells of the red bone marrow that irradiation with RPMs with a pPFD of 140 W/cm² with different pulse repetition rates (8 and 13 Hz) has an effect on proliferative activity. RPM initiates statistically significant stimulation (13 Hz) or inhibition (8 Hz) of proliferation. The data obtained allow us to assume the existence of optimal modes of exposure to RPM, which in specific tasks of regenerative medicine can provide the most effective stimulation of proliferation of stem cells for the rapid production of the required amount or inhibition of cell growth.

Введение. С активным развитием и внедрением персонализированной медицины, а также ориентиром на разработку и создание принципиально новой, неинвазивной технологии здоровьесбережения для учреждений медицинского профиля являются актуальными новые разработки компактных и простых в обращении источников электромагнитного излучения с необходимыми параметрами воздействия.

Особый интерес для клеточной трансплантологии и терапии представляют новые источники получения стволовых клеток, технологии их дифференцировки и масштабирования в разные типы прогениторных и/или специализированных клеток, а также новые способы управления этими процессами [11, 23, 25, 26]. В настоящее время накоплены определенные данные, свидетельствующие о возможности ускорения регенерации мышечной, нервной, костной и эпидермальной тканей под воздействием различных физических факторов: электромагнитных волн, оптического

излучения, ультразвуковых колебаний и магнитных полей [3, 19]. Убедительно показано, что физиотерапевтические воздействия перечисленными факторами способны изменять функциональную активность клеток [10, 11, 17]. Проведенные экспериментально-клинические исследования показали, что физические факторы влияют на процессы регенерации и восстановления физиологических функций тканей в большей степени опосредованно, через воздействие на обмен веществ, состояние нервной и эндокринной систем, гуморальных и тканевых регуляторов, энергетические процессы и интенсивность кровообращения в поврежденных органах [10, 14]. При этом известно, что физические факторы электромагнитной природы даже при очень низких интенсивностях воздействия способны влиять на клеточную регенерацию [1], однако во многом результаты проведенных исследований являются противоречивыми. В частности, показана возможность незначительной стимуляции (порядка 25%) КВЧ-излучением на пролиферацию «ослабленных» стволовых клеток в клеточных культурах [18], но при этом «нормальные, неослабленные» мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) не реагируют на облучение. В то же время известно, что низкоинтенсивное лазерное излучение с плотностью потока энергии 5-10 Дж/см² с длиной волны 410 и 420 нм значительно подавляет пролиферацию фибробластов *in vitro* при ежедневном воздействии [15]. Тем не менее, при действии непрерывного лазерного излучения 635 нм с плотностью потока мощности 32,6 мВт/см² и длительностью экспозиции 90 секунд имел место эффект стимуляции пролиферации [21].

К настоящему времени с точки зрения влияния на пролиферативные способности клеточных культур существенный научный интерес может представлять изучение биологического действия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ). Ранее было показано, что ИПМИ с наносекундными импульсами эффективно влияет на функциональное состояние целого ряда клеток и тканей [6, 7, 8, 12]. ИПМИ с определенными параметрами оказывает стимулирующее влияние на процессы регенерации поврежденных тканей, в том числе, ускоряет заживление полнослойных кожных ран [9], устраняет изъязвления желудка у лабораторных мышей [13]. Кроме того, в предыдущем исследовании нами было показано, что воздействие ИПМИ мощными наносекундными импульсами (пППМ 1500 Вт/см²) с определенными частотами повторения импульсов способно инициировать как стимуляцию, так и ингибирование пролиферации клеток костного мозга лабораторных крыс «Wistar». В частности, однократное облучение культур клеток с частотой повторения 13

Гц увеличивало на 30% количество клеток относительно контрольной группы [7]. Напротив, воздействие с частотой 8 Гц сопровождалось ингибированием пролиферации клеток на 40% [7]. Исходя из этого, применение наносекундного импульсного микроволнового излучения для стимуляции пролиферации стволовых клеток и их использования в процессах регенерации поврежденных тканей и органов является перспективным. Поэтому углубленное исследование действия ИПМИ с меньшими значениями интенсивности (в десятки раз) было бы более актуальным с точки зрения норм безопасного воздействия электромагнитного излучения применительно к регенеративной медицине. Для успешной реализации и применения данного физического фактора в учреждениях медицинского профиля необходима разработка компактных и простых в обращении источников наносекундного импульсно-периодического излучения с необходимыми параметрами воздействия.

Целью настоящей работы является экспериментальное изучение возможности управления пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток *in vitro* посредством наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения.

Методы и организация исследования. Выделение и культивирование гемопоэтических стволовых клеток. Экспериментальное исследование выполнено на 9 культурах клеток, выделенных из бедренной кости лабораторных крыс «Wistar» общепринятым стандартным методом [5]. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами [16]. На 12-14 сутки культивирования формировался 95-100% монослой стволовых клеток, который далее подвергался воздействию импульсных микроволн. Жизнеспособность гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга после культивирования составляла $91,5 \pm 2\%$.

Полученные культуры разделялись на три группы: контрольная группа – культуры клеток, которые не подвергались никаким воздействиям и располагались в CO₂ инкубаторе; опытные группы 1 и 2 – культуры клеток, которые подвергались однократному воздействию наносекундными импульсными микроволнами с пППМ 140 Вт/см^2 с частотами повторения импульсов 8 и 13 Гц соответственно. Для изучения последствий воздействия наносекундных импульсных микроволн культуры стволовых клеток подвергались облучению через сутки после съёма монослоя и его подсчёта. Просмотр клеток проводился на микроскопе Optika XDS-2SFL (Италия) при 20-кратном увеличении. Каждая культура до начала эксперимента содержала в себе от 595×10^4 до 800×10^4 гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга.

Облучение культуры клеток наносекундным ИПМИ. В качестве источника ИПМИ использовался лабораторный импульсный генератор на основе магнетрона МИ-505 (изделие серийного производства ОАО «Тантал», Россия). Облучение гемопоэтических стволовых клеток в культуральных флаконах проводилось в дальней зоне рупора антенны сечением 40×90 мм, соединенного с волноводом генератора на расстоянии 20 см. Это обеспечивало воздействие с пиковой плотностью потока мощности (пППМ) 140 Вт/см² (ППМ 1,2 мВт/см²), что соответствует санитарно-эпидемиологическим нормам допустимого уровня облучения для человека на рабочем месте (СанПин 2.2.4/2.1.8.088-96). Интенсивность ИПМИ измерялась по стандартной методике на основе антенных измерений и калориметрических калибровок [24]. Клетки облучались однократно 4000 импульсами ИПМИ (несущая частота генератора составляла 10 ГГц, выходная пиковая мощность 180 кВт, длительность импульсов на половинном уровне мощности 100 нс) с частотами повторения импульсов 8 и 13 Гц. Длительность экспозиции составляла 8 и 5 минут соответственно. Выбор режимов воздействия основывался на результатах ранее проведенных экспериментов по стимуляции тканевой регенерации.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Statsoft STATISTICA for Windows 8.0. При обработке результатов проверяли группы на нормальность распределения исследуемого признака с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ – 25 %; Q₃– 75 %). Значимость различий между показателями облученных и контрольных клеточных культур определялась с помощью дисперсионного анализа. При проверке статистических гипотез принимали уровень статистической значимости <5% (p<0,05).

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка состояния облученных культур клеток показала, что гемопоэтические стволовые клетки красного костного мозга крыс линии «Wistar» являются чувствительными к воздействию наносекундным ИПМИ. У облученных клеток пролиферативная активность изменялась в зависимости от частоты повторения импульсов. Облучение клеток ИПМИ с пППМ 140 Вт/см² с частотой повторения импульсов 8 Гц через сутки после воздействия сопровождалось статистически значимым подавлением пролиферации клеток и роста культуры относительно первого дня эксперимента (таблица). Ингибирование роста культуры сохранялось к 4 дню наблюдения и составляло 67% относительно первого дня эксперимента и 60% относительно контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1

Пролиферативная активность гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга крыс после облучения наносекундным ИПМИ с пППМ 140 Вт/см²

Группы клеток	Количество клеток (абс. ед.), Me (Q ₁ ;Q ₃)		
	до облучения	через 1 сутки	через 4 суток
Контроль	595×10 ⁴ (525×10 ⁴ ; 680×10 ⁴)	600×10 ⁴ (525×10 ⁴ ; 725×10 ⁴)	625×10 ⁴ (500×10 ⁴ ; 760×10 ⁴)
8 Гц	800×10 ⁴ (725×10 ⁴ ; 900×10 ⁴)	750×10 ⁴ (235×10 ⁴ ; 825×10 ⁴) p ₀ =0.04	250×10 ⁴ (75×10 ⁴ ; 300×10 ⁴) p=0.002; p ₀ =0.001
13 Гц	610×10 ⁴ (400×10 ⁴ ; 880×10 ⁴)	670×10 ⁴ (490×10 ⁴ ; 912×10 ⁴)	750×10 ⁴ (400×10 ⁴ ; 1160×10 ⁴) p ₀ =0.04 p ₁ =0.04

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ – 25 %; Q₃ – 75 %), p – уровень статистической значимости по отношению к контролю в соответствующий день измерения; p₀ – уровень статистической значимости внутри соответствующей группы; p₁ – уровень статистической значимости между облученными группами (8 и 13 Гц).

Противоположный эффект был отмечен после воздействия на гемопоэтические стволовые клетки красного костного мозга ИПМИ с пППМ 140 Вт/см² и частотой повторения импульсов 13 Гц. В частности, через сутки после облучения наносекундными импульсными микроволнами имела место тенденция к усилению пролиферации стволовых клеток как внутри облученной группы, так и относительно контрольной группы (таблица 1). При этом на четвертый день после облучения зафиксирован статистически значимый прирост гемопоэтических стволовых клеток по отношению к первому дню эксперимента (т.е. до облучения). То есть, воздействие с частотой 13 Гц статистически значимо стимулирует пролиферативную активность стволовых клеток в сравнении с эффектом ингибирования, индуцированного воздействием 8 Гц. Кроме того, необходимо отметить, что за счет увеличения пролиферации клеточного продукта сокращались сроки образования монослоя. Помимо этого, облученные гемопоэтические стволовые клетки к 8-10 суткам образовывали 80-85% монослоя, в то время как в контрольной группе 95% монослой стволовых клеток формировался только к 12-14 суткам культивирования, что подтверждает факт стимулирования посредством ИПМИ с частотой 13 Гц с пППМ 140 Вт/см².

Эти результаты согласуются с ранее полученными результатами исследования, в котором воздействие ИПМИ с интенсивностью 1500 Вт/см² и частотой 8 Гц и 13 Гц также сопровождалось ингибированием на 40% (8 Гц) или стимуляцией на 30 % (13 Гц) пролиферации стволовых клеток, что может

указывать на закономерный характер реагирования клеточной культуры на ИПМИ [7].

Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные показывают, что использование различных методов физического воздействия (лазерного излучения низкой и умеренной интенсивностей, акустических импульсов, генерируемых лазерным излучением, и КВЧ-излучения) в условиях *in vitro* и *in vivo* увеличивает содержание мультипотентных стромальных клеток в исходном костном мозге, а также усиливает их пролиферативную активность в процессе развития штаммов клеток *in vitro* [11, 17, 18, 21, 22].

Заключение. В отличие от представленных в литературе данных, результаты проведенного эксперимента указывают на то, что действие наносекундного ИПМИ имеет более сложный характер реагирования и, соответственно, механизм реализации влияния на пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга лабораторных крыс. Выявленный эффект может отражать баланс двух разнонаправленных процессов регуляции пролиферации, обеспечивающих либо стимуляцию, либо ингибирование. Эти процессы, по-видимому, зависят от наличия активных форм кислорода (АФК) и соответственно контролируются ферментами антиоксидантной защиты [4, 8, 20]. При этом гемопоэтические клетки костного мозга, будучи подверженными влиянию ИПМИ, реагируют либо ингибированием, либо стимуляцией пролиферации в зависимости от частоты повторения импульсов. Соответственно, изменение индуцированного облучением окислительно-восстановительного статуса клетки будет обеспечивать сложную картину реализации эффектов влияния ИПМИ [2, 4, 20]. Сложный характер реагирования на воздействие присущ широкому диапазону интенсивностей ИПМИ, в частности, обсуждаемому (от 140 до 1500 Вт/см²) [7]. При этом эффекты ИПМИ, сформированные на нижних уровнях организации организма (мембранном, клеточном), выступают в роли физиологических механизмов влияния на более высоких уровнях.

Из полученных результатов по изучению пролиферативной активности гемопоэтических стволовых клеток костного мозга лабораторных крыс после облучения наносекундными импульсными микроволнами вытекает возможность управления скоростью роста клеток *in vitro* посредством низкоинтенсивного (пППМ 140 Вт/см²) воздействия с использованными частотами повторения импульсов. Эти данные дают возможность существованию оптимальных режимов воздействия ИПМИ для конкретных задач регенеративной медицины. При таком подходе становится возможным обеспечить наиболее эффективную стимуляцию пролиферации стволовых клеток для быстрой наработки необходимого их количества, а с другой

стороны – ингибирование клеточного роста. Помимо этого, исходя из результатов проведенного исследования, представляется целесообразным поставить вопрос о разработке портативного оборудования на основе ИМПИ для персонализированной медицины или учреждений медицинского профиля с последующим их внедрением, масштабированием и активным использованием.

Список литературы

1. Белова Н.А. Влияние крайне слабых переменных магнитных полей на регенерацию планарий и гравитационную реакцию растений / Н.А. Белова, А.М. Ермаков, А.В. Знобищев, Л.К. Скребницкан, В.В. Леднев // Биофизика. – 2010. – Т. 55. № 4. – С. 704-709.

2. Большаков М.А. Оценка активности ферментов антиоксидантной защиты митохондрий печени мышей после воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения / М.А. Большаков, Л.П. Жаркова, В.В. Иванов, А.В. Керя, И.Р. Князева, О.П. Кутенков, В.В. Ростов // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2012. – № 3 (19). – С. 122-136.

3. Головнева Е.С. Роль тучных клеток в стимуляции процесса неангиогенеза в ответ на воздействие высокоинтенсивного лазерного излучения / Е.С. Головнева // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5. № 3. – С. 29-31.

4. Жаркова Л.П. Влияние импульсно-периодического рентгеновского и микроволнового излучений на уровень перекисей в изолированных гепатоцитах / Л.П. Жаркова, И.Р. Князева, В.В. Иванов, М.А. Большаков, О.П. Кутенков, В.В. Ростов // Вестник Томского государственного университета. – 2010. – № 333. – С. 161-163.

5. Зайцев К.В. Иммунофенотипическая характеристика клеточного состава грудного молока / К.В. Зайцев, С.А. Межеричкий, Н.П. Степаненко, А.А. Гостюхина, О.Б. Жукова, Е.И. Кондратьева, И.А. Степанов, А.Н. Дзюман, Е.Е. Николаевская, В.А. Воробьев, Н.Г. Абдулкина, А.А. Зайцев, С.Ю. Юрьев, О.П. Коршунова, Л.С. Литвинова, И.А. Хлусов // Цитология. – 2016. – Т. 58. № 7. – С. 543-547.

6. Керя А.В. Эффект воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на эпидидимальную жировую ткань мышей / А.В. Керя, М.А. Большаков, Л.П. Жаркова, В.В. Иванов, И.Р. Князева, О.П. Кутенков, В.В. Ростов, Ю.Н. Семенова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54. № 6. – С. 606-612.

7. Керя А.В. Проллиферативная активность клеток костного мозга крыс после облучения наносекундным импульсно-периодическим

микроволновым излучением / А.В. Керя, А.А. Гостюхина, С.А. Межеричкий, М.А. Большаков, К.В. Зайцев, О.П. Кутенков, В.В. Ростов // Современные вопросы биомедицины. – 2019. – Т. 3. № 2. – С. 6-22.

8. Князева И.Р. Влияние импульсно-периодического микроволнового излучения на функциональную активность изолированных митохондрий печени мышей / И.Р. Князева, В.В. Иванов, Л.П. Жаркова, О.П. Кутенков, В.В. Ростов, М.А. Большаков // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2011. – № 4 (16). – С. 113-123.

9. Князева И.Р. Действие наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на процессы регенерации / И.Р. Князева, М.А. Медведев, Л.П. Жаркова, А.А. Гостюхина, О.П. Кутенков, В.В. Ростов, М.А. Большаков // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 109-113.

10. Кончугова Т.В. Основные достижения и перспективы развития аппаратной физиотерапии / Т.В. Кончугова, Э.М. Орехова, Д.Б. Кульчицкая // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90. № 1. – С. 26-31.

11. Кончугова Т.В. Перспективы развития регенеративной физиотерапии / Т.В. Кончугова, И.П. Бобровницкий, Э.М. Орехова, Г.А. Пузырева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 91. № 5. – С. 42-49.

12. Коровин М.С. Оценка некоторых показателей метаболической функции печени крыс после воздействия импульсно-периодического рентгеновского или микроволнового излучений / М.С. Коровин, М.А. Большаков, В.И., А.А. Ельчанинов, А.И. Климов, В.В. Ростов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №3. – С. 70-74.

13. Мамонова Н.В. Вызванные этанолом повреждения слизистой оболочки желудка мышей до и после импульсно-периодического микроволнового воздействия / Н.В. Мамонова, Л.П. Жаркова, И.Р. Князева, О.П. Кутенков, В.В. Ростов, М.А. Большаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 8. – С. 46-49.

14. Миненков А.А. Основные методы физиотерапии. Учебник по восстановительной медицине. / А.А. Миненков, Э.М. Орехова, Т.В. Кончугова // М.: Восстановительная медицина. – 2009. – С. 184-209.

15. Москвин С.В. Воздействие непрерывного низкоинтенсивного лазерного излучения красного (635 нм) и зеленого (525 нм) спектров на мезенхимальные стволовые клетки человека *in vitro*: обзор литературы и собственные исследования / С.В. Москвин, Д.Ю. Ключников, Е.В. Антипов,

А.И. Горина, О.Н. Киселева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 2. – С. 32-42.

16. РФ ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М. Стандартинформ. 2010.

17. Чайлахян Р.К. Действие ИК лазерного излучения на стволовые стромальные клетки костного мозга крыс *in vivo* / Р.К. Чайлахян, Ю.В. Герасимов, А.П. Свиридов, А.В. Кондюрин, А.Х. Тамбиев, В.Н. Баграташвили // Российский иммунологический журнал. – 2009. – Т. 3(12). № 3-4. – С. 333-337.

18. Чайлахян Р.К. Влияние гидродинамических процессов и низкоинтенсивного излучения с длинами волн 0,63 мкм и 7,1 мм на пролиферативную активность стволовых клеток стромы костного мозга *in vitro* / Р.К. Чайлахян, В.И. Юсупов, Ю.В. Герасимов, П.А. Соболев, А.Х. Тамбиев, Н.Н. Воробьёва, А.П. Свиридов, В.Н. Баграташвили // Биомедицина. – 2011. – № 2. . – С. 24-29.

19. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives / H. Abrahamse // Photomedicine and Laser Surgery. – 2012. – Vol. 30. № 12. – P. 681-682.

20. Bol'shakov M.A. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and x-rays / M.A. Bol'shakov, I.R. Knyazeva, V.V. Rostov, M.S. Korovin, L.P. Neverova, K.V. Afanas'ev, A.I. Klimov // Biophysics. – 2005. – Vol. 50. № 1. – P. 104-109.

21. Giannelli M. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli, F. Francini, A. Pini, R. Squecco, D. Nosi, D. Bani, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli // Journal of Cellular Physiology. 2013. – V. 228. № 1. – P. 172-181.

22. Hou J.F. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation / J.F. Hou, H. Zhang, X. Yuan, J. Li, Y.J. Wei, S.S. Hu // Laser Surgery Medicine. – 2008. – Vol. 40. № 10. – P. 726-733.

23. Kaivosoja E. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells / E. Kaivosoja, V. Sariola, Y. Chen, Y.T. Kontinen // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2015. – Vol. 9. № 1. – P. 31-40.

24. Klimov A.I. Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses / A.I. Klimov, A.A. Eltchaninov, E.Yu. Konobeeva // Russian Physics Journal. – 2006. – V. 49. №. 11. – P. 431-434.

25. Mvula B. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells / B. Mvula, T. Mathope, T. Moore, H. Abrahamse // *Lasers in Medical Science*. – 2008. – Vol. 23. № 3. – P. 277-282.

26. Tuby H. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture / H. Tuby, L. Maltz, U. Oron // *Laser Surgery Medicine*. – 2007. – Vol. 39. № 4. – P. 373-378.

References

1. Belova, N.A. The influence of the extremely weak alternating magnetic fields on the regeneration of planarians and the gravitropic response of plants / N.A. Belova, A.M. Ermakov, A.V. Znobishcheva, L.K. Srebnitskaya, V.V. Lednev // *Biophysics*. – 2010. – Vol. 55. № 4. – P. 704–709.

2. Bolshakov, M.A. The activity of antioxidant enzymes of liver mitochondria of mice after exposure to nanosecond repetitive pulsed microwave / M.A. Bolshakov, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, A.V. Kereya, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // *Tomsk State University Journal of Biology*. – 2012. – № 3 (19). – P. 122–136.

3. Golovneva, E.S. The role of mast cells in the stimulation of neoangiogenesis after high-intensity laser application / E.S. Golovneva // *Laser medicine*. – 2001. – Vol. 5. № 3. – P. 29–31.

4. Zharkova, L.P. The effect of repetitive impulse x-ray or microwave pulses on the level of peroxide in isolated hepatocytes / L.P. Zharkova, I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, M.A. Bol'shakov, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // *Bulletin of the Tomsk State University*. – 2010. – № 333. – S. 161–163.

5. Zaitsev, K.V. Immunophenotypical characteristics of cellular composition in breast milk / K.V. Zaitsev, S.A. Mezheritskyi, N.P. Stepanenko, A.A. Gostyukhina, O.B. Zhukova, E.I. Kondratieva, I.A. Stepanov, A.N. Dzyuman, E.E. Nikolaevskaya, V.A. Vorobyev, N.G. Abdulkina, A.A. Zaitsev, S. Yu. Yuriev, O.P. Korshunova, L.S. Litvinova, I.A. Khlusov // *Cell and Tissue Biology*. – 2016. – V. 58. № 7. – P. 543–547.

6. Kereya, A.V. The epididymal adipose tissue of mice after nanosecond pulse-periodic microwave irradiation / A.V. Kereya, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, Yu.N. Semjonova, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // *Radiation biology. Radioecology*. – 2014. – V. 54. № 6. – P. 606–612.

7. Kereya, A.V. Proliferative activity of bone marrow mononuclear cells of rats after irradiation by nanosecond microwave pulses / A.V. Kereya, A.A. Gostyukhina, S.A. Mezheritsky, M.A. Bolshakov, K.V. Zaitsev, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // *Modern issues of biomedicine*. – 2019. – Vol. 3. № 2. – P. 6–22.

8. Knyazeva, I.R. The effect of the repetitive pulsed microwaves on functional activity of isolated mitochondria of mice liver / I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, L.P.

Zharkova, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Bulletin of the Tomsk State University. Biology. – 2011. – № 4 (16). – P. 113–123.

9. Knyazeva, I.R. The influence of nanosecond microwave pulses on the regeneration processes / I.R. Knyazeva, M.A. Medvedev, L.P. Zharkova., A.A. Gostyukhina, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Bulletin of Siberian Medicine – 2011. – № 6. – P. 109–113.

10. Konchugova, T.V. The major achievements and future directions of the development of instrumental physiotherapy T.V. Konchugova, E.M. Orekhova, D.B. Kul'chitskaya // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2013. – Vol. 90. № 1. – P. 26–31.

11. Konchugova, T.V. The prospects for the development of regenerative physical therapy / T.V. Konchugova, I.P. Bobrovnikskiy, E.M. Orekhova, G.A. Puzyreva // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2014. – Vol. 91. № 5. – P. 42–49.

12. Korovin, M.S. Assessment of some metabolic parameters of white rats' blood after exposure to repetitive x-ray or microwave pulses / M.S. Korovin, M.A. Bolshakov, V.J. Gridneva, A.A. Yelchaninov, A.I. Klimov, V.V. Rostov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2005. – №3. – P. 70–74.

13. Mamonova, N.V. Caused by ethanol gastric mucosa damage in mice before and after pulse-repetitive microwave exposure / N.V. Mamonova, L.P. Jarkova, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2011. – № 8. – P. 46–49.

14. Minenkov A.A., Orekhova E.M., Konchugova T.V. Osnovnye metody fizioterapii. V kn.: Razumov A.N., Bobrovnikskij I.P., Vasilenko A.M., red. Uchebnik po vosstanovitel'noj medicine. – M.: «Vosstanovitel'naya medicina». – 2009. – S. 184–209.

15. Moskvina, S.V. The influence of continuous low-intensity laser radiation at the red (635 nm) and green (525 nm) wavelengths on the human mesenchymal stem cells in vitro: a review of the literature and original investigations / S.V. Moskvina, D.Yu. Klyuchnikov, E.V. Antipov, A.I. Gorina, O.N. Kiseleva // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2016. – № 2. – P. 32–42.

16. RF GOST R-53434-2009 Principles of good laboratory practice. M. Standardinform. 2010.

17. Chajlahyan, R.K. Effect of IR laser radiation on the multipotent mesenchymal stromal stem cells of rat marrow in vivo / R.K. Chailahyan, Ju.V. Gerasimov, A.P. Sviridov, A.V. Kondjurin, A.H. Tambiev, V.N. Bagratishvili // Russian journal of immunology. – 2009. – Vol. 3(12). №3-4. – P. 333–337.

18. Chajlahyan, R.K. The effect of hydrodynamic processes and low-intensity radiation with wavelengths of 0,63 μm and 7,1 mm on the proliferative activity of

stem cells of the bone marrow's stroma in vitro / R.K. Chajlahyan, V.I. Yusupov, Yu.V. Gerasimov, P.A. Sobolev, A.H. Tambiev, N.N. Vorob'yova, A.P. Sviridov, V.N. Bagratashvili // *Biomedicine*. – 2011. – № 2. – P. 24–29.

19. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives / H. Abrahamse // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2012. – Vol. 30. № 12. – P. 681-682.

20. Bol'shakov M.A. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and x-rays / M.A. Bol'shakov, I.R. Knyazeva, V.V. Rostov, M.S. Korovin, L.P. Neverova, K.V. Afanas'ev, A.I. Klimov // *Biophysics*. – 2005. – Vol. 50. № 1. – P. 104-109.

21. Giannelli M. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli, F. Francini, A. Pini, R. Squecco, D. Nosi, D. Bani, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli // *Journal of Cellular Physiology*. 2013. – V. 228. № 1. – P. 172-181.

22. Hou J.F. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation / J.F. Hou, H. Zhang, X. Yuan, J. Li, Y.J. Wei, S.S. Hu // *Laser Surgery Medicine*. – 2008. – Vol. 40. № 10. – P. 726-733.

23. Kaivosoja E. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells / E. Kaivosoja, V. Sariola, Y. Chen, Y.T. Konttinen // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2015. – Vol. 9. № 1. – P. 31-40.

24. Klimov A.I. Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses / A.I. Klimov, A.A. Eltchaninov, E.Yu. Konobeeva // *Russian Physics Journal*. – 2006. – V. 49. №. 11. – P. 431-434.

25. Mvula B. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells / B. Mvula, T. Mathope, T. Moore, H. Abrahamse // *Lasers in Medical Science*. – 2008. – Vol. 23. № 3. – P. 277-282.

26. Tuby H. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture / H. Tuby, L. Maltz, U. Oron // *Laser Surgery Medicine*. – 2007. – Vol. 39. № 4. – P. 373-378.

Spisok literatury

1. Belova N.A. Vliyaniye krajne slabykh peremennykh magnitnykh polej na regeneratsiyu planarij i gravitatsionnyu reaktsiyu rastenij / N.A. Belova, A.M. Ermakov, A.V. Znobishcheva, L.K. Srebnitskaya, V.V. Lednev // *Biofizika*. – 2010. – T. 55. № 4. – S. 704-709.

2. Bolshakov M.A. Otsenka aktivnosti fermentov antioksidantnoj zashchity mitokhondrij pecheni myshej posle vozdeystviya nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya / M.A. Bolshakov, L.P. Zharkova,

V.V. Ivanov, A.V. Kereya, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2012. – № 3 (19). – S. 122-136.

3. Golovnyova E.S. Rol' tuchnykh kletok v stimulyatsii protsessa neoangiogeneza v otvet na vozdejstviye vysokointensivnogo lazernogo izlucheniya / E.S. Golovnyova // Lazernaya meditsina. – 2001. – T. 5. № 3. – S. 29-31.

4. Zharkova L.P. Vliyaniye impul'sno-periodicheskogo rentgenovskogo i mikrovolnovogo izlucheniya na uroven' perekisej v izolirovannykh gepatotsitakh / L.P. Zharkova, I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, M.A. Bol'shakov, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Bulletin of the Tomsk State University. – 2010. – № 333. – P. 161-163.

5. Zaitsev K.V. Immunofenotipicheskaya kharakteristika kletochnogo sostava grudnogo moloka / K.V. Zaitsev, S.A. Mezheritskij, N.P. Stepanenko, A.A. Gostyukhina, O.B. Zhukova, E.I. Kondrat'eva, I.A. Stepanov, A.N. Dzyuman, E.E. Nikolaevskaya, V.A. Vorobyev, N.G. Abdulkina, A.A. Zaitsev, S. Yu. Yuriev, O.P. Korshunova, L.S. Litvinova, I.A. Khlusov // Tsitologiya. – 2016. – T. 58. № 7. – S. 543-547.

6. Kereya A.V. Effekt vozdejstviya nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na epididimal'nyu zhirovuyu tkan' myshej / A.V. Kereya, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, Yu.N. Semjonova, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. – 2014. – T. 54, № 6. – S. 606-612.

7. Kereya A.V. Proliferativnaya aktivnost' kletok kostnogo mozga krysa posle oblucheniya nanosekundnym impul'sno-periodicheskim mikrovolnovym izlucheniem / A.V. Kereya, A.A. Gostyukhina, S.A. Mezheritsky, M.A. Bolshakov, K.V. Zaitsev, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Sovremennye voprosy biomeditsiny. – 2019. – Vol. 3. № 2. – S. 6-22.

8. Knyazeva I.R. Vliyaniye impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na funktsional'nyu aktivnost' izolirovannykh mitokhondriy pecheni myshej / I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, L.P. Zharkova, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // BVestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya. – 2011. – № 4 (16). – S. 113-123.

9. Knyazeva I.R. Dejstviye nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na protsessy regeneratsii / I.R. Knyazeva, M.A. Medvedev, L.P. Zharkova., A.A. Gostyukhina, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Byulleten' sibirskoj meditsiny. – 2011. – № 6. – S. 109-113.

10. Konchugova T.V. Osnovnye dostizheniya i perspektivy razvitiya apparatnoj fizioterapii / T.V. Konchugova, E.M. Orekhova, D.B. Kul'chitskaya // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. – 2013. – T. 90. № 1. – S. 26-31.

11. Konchugova T.V. Perspektivy razvitiya regenerativnoj fizioterapii / T.V. Konchugova, I.P. Bobrovnitskiy, E.M. Orekhova, G.A. Puzyreva // *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. – 2014. – T. 91. № 5. – S. 42-49.

12. Korovin M.S. Otsenka nekotorykh pokazatelej metabolicheskoy funktsii pecheni krys posle vozdejstviya impul'sno-periodicheskogo rentgenovskogo ili mikrovolnovogo izlucheniya / M.S. Korovin, M.A. Bolshakov, V.J. Gridneva, A.A. Yelchaninov, A.I. Klimov, V.V. Rostov // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – 2005. – № 3. – S. 70-74.

13. Mamonova N.V. Vyzvannye etanolom povrezhdeniya slizistoj obolochki zheludka myshej do I posle impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo vozdejstviya / N.V. Mamonova, L.P. Jarkova, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – 2011. – № 8. – S. 46-49.

14. Minenkov A.A. Osnovy metody fizioterapii. Uchebnik po vosstanovitel'noj meditsine. / A.A. Minenkov, E.M. Orekhova, T.V. Konchugova // *M.: Vosstanovitel'naya meditsina*. – 2009. – S. 184-209.

15. Moskvina S.V. Vozdejstviye nepreryvnogo nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya krasnogo (635 nm) i zelyonogo (525 nm) spektrov na mezenkhimal'nye stvolovyye kletki cheloveka in vitro: obzor literatury i sobstvennyye issledovaniya / S.V. Moskvina, D.Yu. Klyuchnikov, E.V. Antipov, A.I. Gorina, O.N. Kiseleva // *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. – 2016. – № 2. – S. 32-42.

16. RF GOST R-53434-2009 Printsipy nadlezhashchej laboratornoj praktiki. M. Standartinform. 2010.

17. Chajlahyan R.K. Dejstviye IK lazernogo izlucheniya na stvolovyye stromal'nye kletki kostnogo mozga krys in vivo / R.K. Chajlahyan, Ju.V. Gerasimov, A.P. Sviridov, A.V. Kondjurin, A.H. Tambiev, V.N. Bagratishvili // *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. – 2009. – T. 3(12). № 3-4. – S. 333-337.

18. Chajlahyan R.K. Vliyaniye gidrodinamicheskikh protsessov i nizkointensivnogo izlucheniya s dlinami voln 0,63 mkm i 7,1 mm na proliferativnuyu aktivnost' stvolovykh kletok stormy kostnogo mozga in vitro / R.K. Chajlahyan, V.I. Yusupov, YU.V. Gerasimov, P.A. Sobolev, A.H. Tambiev, N.N. Vorob'yova, A.P. Sviridov, V.N. Bagratashvili // *Biomeditsina*. – 2011. – № 2. – S. 24-29.

19. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives / H. Abrahamse // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2012. – Vol. 30. № 12. – P. 681-682.

20. Bol'shakov M.A. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and x-rays / M.A. Bol'shakov, I.R. Knyazeva, V.V. Rostov, M.S. Korovin, L.P. Neverova, K.V. Afanas'ev, A.I. Klimov // *Biophysics*. – 2005. – Vol. 50. № 1. – P. 104-109.

21. Giannelli M. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli, F. Francini, A. Pini, R. Squecco, D. Nosi, D. Bani, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli // *Journal of Cellular Physiology*. 2013. – V. 228. № 1. – P. 172-181.

22. Hou J.F. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation / J.F. Hou, H. Zhang, X. Yuan, J. Li, Y.J. Wei, S.S. Hu // *Laser Surgery Medicine*. – 2008. – Vol. 40. № 10. – P. 726-733.

23. Kaivosoja E. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells / E. Kaivosoja, V. Sariola, Y. Chen, Y.T. Konttinen // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2015. – Vol. 9. № 1. – P. 31-40.

24. Klimov A.I. Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses / A.I. Klimov, A.A. Eltchaninov, E.Yu. Konobeeva // *Russian Physics Journal*. – 2006. – V. 49. №. 11. – P. 431-434.

25. Mvula B. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells / B. Mvula, T. Mathope, T. Moore, H. Abrahamse // *Lasers in Medical Science*. – 2008. – Vol. 23. № 3. – P. 277-282.

26. Tuby H. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture / H. Tuby, L. Maltz, U. Oron // *Laser Surgery Medicine*. – 2007. – Vol. 39. № 4. – P. 373-378.

Сведения об авторах: **Анна Викторовна Самойлова** – кандидат биологических наук, научный сотрудник Отдела физической электроники Института сильноточной электроники Сибирского отделения российской академии наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru; **Алена Анатольевна Гостюхина** – кандидат биологических наук, научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА», Северск, старший научный сотрудник Отдела физической электроники Института сильноточной электроники Сибирского отделения российской академии наук, Томск, e-mail: exper@med.tomsk.ru;

Михаил Алексеевич Большаков – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник Отдела физической электроники Института сильноточной электроники Сибирского отделения российской академии наук, профессор кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; **Михаил Васильевич Светлик** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; **Ольга Сергеевна Дорошенко** – младший научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА», Северск, аспирант кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; **Олег Петрович Кутенков** – ведущий электроник Отдела физической электроники ФГБУН «Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук», Томск; **Константин Васильевич Зайцев** – кандидат медицинских наук, руководитель экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА», Северск; **Владислав Владимирович Ростов** – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий Отделом физической электроники ФГБУН «Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук», Томск.

Information about the authors: **Anna Viktorovna Samojlova** – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology of the FSBEI of HE “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru; **Alyona Anatol’evna Gostyukhina** – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Experimental laboratory of Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: exper@med.tomsk.ru; **Mikhail Alekseevich Bol’shakov** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the

High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Mikhail Vasilyevich Svetlik** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Cybernetics of the FSBEI of HE “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Olga Sergeevna Doroshenko** – Junior Researcher of the Experimental laboratory of Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk, Postgraduate Student of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Oleg Petrovich Kutenkov** – Lead Electronic Engineer of the Department of Physical Electronics of the FSBIS “Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk; **Konstantin Vasil’evich Zajtsev** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Experimental laboratory of Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk; **Vladislav Vladimirovich Rostov** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences of the FSBIS “Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk.

Publication date: 1.03.2021

DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_01_15

UDC 616-008.853.3

POSSIBILITIES TO CONTROL THE PROLIFERATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS AFTER IRRADIATION BY NANOSECOND MICROWAVE PULSES

A.V. Samojlova^{1,3,4}, A.A. Gostyukhina^{2,1}, M.A. Bol’shakov^{1,4}, M.V. Svetlik^{3,4}, O.S. Doroshenko^{2,4}, O.P. Kutenkov¹, K.V. Zaitsev², V.V. Rostov¹

¹FSBIS “Institute of High-Current Electronics, Siberian Division, Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russia

²FSBI “Siberian Federal science-clinical center of the FMBA” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Seversk, Russia

³FSBEI of HE “Siberian State Medical University”, Tomsk, Russia

⁴FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk, Russia

Key words: hematopoietic stem cells of the red bone marrow, cell culture, proliferation, nanosecond pulses, microwave radiation, laboratory rats.

Annotation. The purpose was to study the possibility to control the proliferation of hematopoietic stem cells in vitro using the nanosecond repetitively pulsed microwave radiation (RPMs). It was found on 9 cultures of hematopoietic cells of the red bone marrow that irradiation with RPMs with a pPFD of 140 W/cm^2 with different pulse repetition rates (8 and 13 Hz) has an effect on proliferative activity. RPM initiates statistically significant stimulation (13 Hz) or inhibition (8 Hz) of proliferation. The data obtained allow us to assume the existence of optimal modes of exposure to RPM, which in specific tasks of regenerative medicine can provide the most effective stimulation of proliferation of stem cells for the rapid production of the required amount or inhibition of cell growth.

Introduction. With an active development and implementation of personalized medicine, and also the direction to develop and create a new, non-invasive technology of health protection for institutes of medical profile, new solutions for sources of electromagnetic radiation with necessary interaction parameters, which are compact and easy to use, are relevant.

New sources of stem cells receiving, technologies of cell differentiation and scaling to different types of progenitor and/or specialized cells and new means of control of these processes are of special interest for cell transplantology and therapy [11, 23, 25, 26]. Currently, certain data were collected, indicating a possibility to regenerate muscular, nervous, bone and epidermal tissue under the influence of various physical factors, such as electromagnetic waves, optical radiation, ultrasonic oscillations and magnetic fields [3, 19]. It was clearly shown that physiotherapeutic effects by above-mentioned factors are able to change the functional activity of cells [10, 11, 17]. The conducted experimental and clinical studies showed that physical factors impact on processes of regeneration and recovery of physiological functions of tissues indirectly in higher degree, through the impact on metabolism, the state of the nervous and endocrine systems, humoral and tissue regulators, energy processes and the intensity of blood circulation in damaged organs [10, 14]. It is also known, that physical factors of the electromagnetic nature are able to affect the cell regeneration even at very low degrees of impact [1], but results of conducted studies appear contradictory in many aspects. In particular, a possibility of insignificant stimulation (25%) with the extremely high frequency (EHF) radiation on the proliferation of “weakened” stem cells in cell cultures [18], however, “normal, not weakened” multipotent mesenchymal stromal cells (MSC) do not react to the radiation. At the same time, low-intensity laser radiation with the energy flux density of $5\text{-}10 \text{ J/cm}^2$ with a wavelength of 410 and 420 nm suppresses significantly the proliferation of fibroblasts in vitro with daily exposure [15]. Nonetheless, the effect of the proliferation stimulation was registered under the impact of the non-stop laser

radiation of 635 nm with the power flux density of 32,6 mW/cm² and the exposure time of 90 seconds.

Up to the present time, from the viewpoint of the effect on proliferative abilities of cell cultures, the study of biological impact of the nanosecond repetitively pulsed microwave radiation (RPMs) could be of significant scientific interest. It was shown earlier that the RPM with nanosecond pulses effectively affects the functional state of the whole range of cells and tissues [6, 7, 8, 12]. RPM with specific parameters has a stimulating effect on processes of regeneration of damaged tissues, speeds up healing of full-flap skin wounds [9], eliminates peptic ulcer of laboratory rats [13]. Moreover, in the previous study we revealed that the effect of RPM with powerful nanosecond pulses (peak power flux density (pPFD) is 1500 W/cm²) with specific pulse repetition rate is able to initiate both the stimulation and the inhibition of proliferation of cells of bone marrow of “Wistar” laboratory rats. In particular, single radiation of cell cultures with a pulse repetition rate of 13 Hz increased the cell amount by 30% in relation to the control group [7]. On the contrary, an exposure with 8 Hz frequency was accompanied by the inhibition of cell proliferation by 40% [7]. This being the case, the use of nanosecond microwave pulse for stimulation of stem cells proliferation and their use in the processes of regeneration of damaged tissues and organs is promising. That is why the fundamental research of the effect of RPM with lower values of intensity (10 times lower) could be more relevant from the viewpoint of standards of safe electromagnetic radiation effect in regenerative medicine. To successfully realize and implement the given physical factor in institutes of medical profile a development of compact and simple in use sources of repetitive nanosecond repetitively pulsed radiation with needed effect parameters.

The aim of this study is an experimental research of possibility to control the proliferation of hematopoietic stem cells of rats in vitro using the irradiation by repetitive nanosecond microwave pulses.

Methods and organization. The isolation and cultivation of hematopoietic stem cells. The experimental study was conducted on nine cell cultures, isolated from the femur of “Wistar” laboratory rats using the generally accepted standard method [5]. All procedures with animals were conducted according to international regulations and standards [16]. On 12-14th day of the cultivation a 95-100% monolayer of stem cells was formed, which was further exposed to impulse microwaves. Vitality of hematopoietic stem cells of the red bone marrow was at 91,5±2% after the cultivation.

The received cultures were divided into three groups: control group – cell cultures, which were not affected with any exposures and located in the CO₂ incubator; 1 and 2 experimental groups – cell cultures, which were affected with the single exposure of the nanosecond microwave pulses with the pPFD of 140 W/cm²

with pulse repetition rates of 8 и 13 Hz. In order to study the consequences of irradiation by nanosecond microwave pulses, stem cell cultures were affected by the radiation a day after taking out and counting the monolayer. The cell examination was conducted using the Optika XDS-2SFL microscope (Italy) with a 20-time enhancement. Before the beginning of the experiment, every cell culture contained 595×10^4 to 800×10^4 hematopoietic stem cells of the red bone marrow.

Irradiation of cell cultures by nanosecond RPMs. A laboratory impulse generator based on the MI-505 magnetron was used as a source of RPMs (the device of serial manufacturing by the OJSC “Tantal”, Russia). The irradiation of hematopoietic stem cells in culture flask was conducted in the farther zone of the microwave antenna with a cross-section of 40x90 mm, connected to the waveguide at the distance of 20 cm. It supported an exposure with the peak power flux density (pPFD) of 140 W/cm^2 (the standard power flux density is $1,2 \text{ mW/cm}^2$) which is compliant with sanitary and epidemiological standards of approved level of radiation for a human on the workplace (SanRaN 2.2.4/2.1.8.088-96). The intensity of RPMs was measured using the standard method based on antenna measures and calorimetric calibrations [24]. Cells were irradiated single time by 4000 impulses of RPMs (the carrier frequency of the generator was 10 GHz, peak output power – 180 kW, pulse duration on the halved level of power – 100 ns) with pulse repetition rates of 8 and 13 Hz. The explosion time was 8 and 5 minutes. A choice of modes was based on results of previously conducted experiments on the tissue regeneration stimulation.

The obtained data were affected by statistical processing using the Statsoft STATISTICA application software packet for Windows 8.0. During the processing of results, groups were examined for normality of distribution of studied features using the Shapiro-Wilk criteria. The results are presented in the form of median (Me) and quartiles ($Q_1 - 25 \%$; $Q_3 - 75 \%$). The significance of differences between indicators of irradiated and control cell cultures was determined using the ANOVA analysis. The level of statistical significance – $<5\%$ ($p < 0,05$) was set during the testing of statistical hypotheses.

Results and discussion. The evaluation of the state of irradiated cell cultures showed that hematopoietic stem cells of the red bone marrow of “Wistar” laboratory rats are sensitive to the effect of nanosecond RPMs. The proliferative activity in radiated cells was changing depending on the pulse repetition rate. The radiation of cells by RPMs with the pPFD of 140 W/cm^2 with the pulse repetition rate of 8 Hz in a day after the effect was accompanied by the statistically significant suppression of the cell proliferation and growth of culture in relation to the first day of the experiment (Table 1). The inhibition of culture growth was preserved up to the 4th

day of observation and was at 67% in relation to the first day of the experiment and at 60% in relation of the control group (Table 1).

Table 1

Proliferative activity of hematopoietic stem cells of the red bone marrow of rats after the radiation by nanosecond RPMs with the pPFD of 140 W/cm²

Cell groups	Cell amount (abstr. u.), Me (Q ₁ ;Q ₃)		
	before radiation	in one day	after four days
Control	595×10 ⁴ (525×10 ⁴ ; 680×10 ⁴)	600×10 ⁴ (525×10 ⁴ ; 725×10 ⁴)	625×10 ⁴ (500×10 ⁴ ; 760×10 ⁴)
8 Hz	800×10 ⁴ (725×10 ⁴ ; 900×10 ⁴)	750×10 ⁴ (235×10 ⁴ ; 825×10 ⁴) p ₀ =0.04	250×10 ⁴ (75×10 ⁴ ; 300×10 ⁴) p=0.002; p ₀ =0.001
13 Hz	610×10 ⁴ (400×10 ⁴ ; 880×10 ⁴)	670×10 ⁴ (490×10 ⁴ ; 912×10 ⁴)	750×10 ⁴ (400×10 ⁴ ; 1160×10 ⁴) p ₀ =0.04 p ₁ =0.04

Note: the obtained results were presented in the form of median (Me) and quartiles (Q₁ – 25 %; Q₃ – 75 %), p – the level of statistical significance in relation to the control group in the appropriate day of measurement; p₀ – the level of statistical significance within the appropriate group; p₁ – the level of statistical significance between radiated groups (8 and 13 Hz).

The opposite effect was registered after the exposure of hematopoietic stem cells of the red bone marrow to RPMs with the pPFD of 140 W/cm² and pulse repetition rate of 13 Hz. In particular, a day after the irradiation with nanosecond microwave pulses there was a tendency to strengthen the proliferation of stem cells within both the radiated group and the control group (Table 1). Moreover, on the 4th day of after the radiation a statistically significant growth rate of hematopoietic stem cells in relation to the first day of the experiment (before the radiation). That is, the effect of the 13 Hz frequency stimulates the proliferative activity of stem cells in comparison with the inhibition effect, which was caused by the exposure to the 8 Hz frequency. Moreover, it is also important to note that the time of monolayer creation was decreased due to the increase of the proliferation of cell product. In addition, radiated hematopoietic stem cells created 80-85% of the monolayer to the 8-10th day, while in the control group the 95% monolayer of stem cells was formed only to the 12-14 day of cultivating, which approves the fact of stimulation with RPMs with the 13 Hz frequency and the pPFD of 140 W/cm².

Those results coincide with earlier received results of the study, in which the exposure to RPMs with the 1500 W/cm² with the frequency of 8 Hz and 13 Hz was also accompanied by the inhibition by 40% or stimulation by 30% (13 Hz) of the stem cells proliferation, which could indicate the appropriate manner of cell culture response to RPMs [4].

The literature data, which is available at the current moment, show that the use of various methods of physical exposure (laser radiation of low and moderate

intensity, acoustic pulses, generated by laser radiation and EHF-radiation) in vitro and in vivo increases the amount of multipotent stromal cells in the initial bone marrow and also strengthens their proliferative activity in the process of the development of cell strains on vitro [11, 17, 18, 21, 22].

Conclusion. In contrast with data presented in literature, the results of the conducted experiment show that the exposure to nanosecond RPMs has a more complicated manner of response and the mechanism of realization of impact on proliferation of hematopoietic stem cells of the red bone marrow of laboratory rats. The revealed effect could show the balance of two differently directed processes of the proliferation regulation, which support either the stimulation or the inhibition. These processes apparently depend on the presence of the reactive oxygen species (ROS) and are controlled by ferments of the antioxidant defense [4, 8, 20]. Furthermore, the hematopoietic cells of the bone marrow affected with the RPMs react either by the inhibition or by the proliferation stimulation, depending on pulse repetition rate. Accordingly, the change of oxidation-reduction cell state stimulated by the radiation will support a complicated plan of the realization of impact effects of RPMs [2, 4, 20]. A complicated nature of reaction to the exposure is typical for a wide range of RPM intensities, in particular, the range of intensities that was examined in the study (140 to 1500 W/cm²) [7]. The RPM effects that formed on low levels of the organism organization (membrane, cell) play the role of physiological mechanisms of impact on higher levels.

According to the received data of the study of the proliferative activity of hematopoietic stem cells of the bone marrow of laboratory rats after radiation with nanosecond impulse microwave pulses, there is a possibility to control of cells' speed rate in vitro using low-intensity (pPFD is 140 W/cm²) exposure with used pulse repetition rates. The data obtained allow us to assume the existence of optimal modes of exposure to RPM, which in specific tasks of regenerative medicine can provide the most effective stimulation of proliferation of stem cells for the rapid production of the required amount or inhibition of cell growth. Moreover, judging by the results of the conducted study, there is a need to raise an issue about the development of portative hardware based on RPMs for personalized medicine of institutes of medical profile with their further implementation, scaling and active use.

References

1. Belova N.A. The influence of the extremely weak alternating magnetic fields on the regeneration of planarians and the gravitropic response of plants / N.A. Belova, A.M. Ermakov, A.V. Znobishcheva, L.K. Srebnitskaya, V.V. Lednev // Biophysics. – 2010. – Vol. 55. № 4. – P. 704–709.

2. Bolshakov M.A. The activity of antioxidant enzymes of liver mitochondria of mice after exposure to nanosecond repetitive pulsed microwave / M.A. Bolshakov, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, A.V. Kereya, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Tomsk State University Journal of Biology. – 2012. – № 3 (19). – P. 122–136.

3. Golovneva E.S. The role of mast cells in the stimulation of neoangiogenesis after high-intensity laser application / E.S. Golovneva // Laser medicine. – 2001. – Vol. 5. № 3. – P. 29–31.

4. Zharkova L.P. The effect of repetitive impulse x-ray or microwave pulses on the level of peroxide in isolated hepatocytes / L.P. Zharkova, I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, M.A. Bol'shakov, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Bulletin of the Tomsk State University. – 2010. – № 333. – S. 161–163.

5. Zaitsev K.V. Immunophenotypical characteristics of cellular composition in breast milk / K.V. Zaitsev, S.A. Mezheritskyi, N.P. Stepanenko, A.A. Gostyukhina, O.B. Zhukova, E.I. Kondratieva, I.A. Stepanov, A.N. Dzyuman, E.E. Nikolaevskaya, V.A. Vorobyev, N.G. Abdulkina, A.A. Zaitsev, S. Yu. Yuriev, O.P. Korshunova, L.S. Litvinova, I.A. Khlusov // Cell and Tissue Biology. – 2016. – V. 58. № 7. – P. 543–547.

6. Kereya A.V. The epididymal adipose tissue of mice after nanosecond pulse-periodic microwave irradiation / A.V. Kereya, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, Yu.N. Semjonova, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Radiation biology. Radioecology. – 2014. – V. 54. № 6.– P. 606–612.

7. Kereya A.V. Proliferative activity of bone marrow mononuclear cells of rats after irradiation by nanosecond microwave pulses / A.V. Kereya, A.A. Gostyukhina, S.A. Mezheritsky, M.A. Bolshakov, K.V. Zaitsev, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Modern issues of biomedicine. – 2019. – Vol. 3. № 2. – P. 6–22.

8. Knyazeva I.R. The effect of the repetitive pulsed microwaves on functional activity of isolated mitochondria of mice liver / I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, L.P. Zharkova, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Bulletin of the Tomsk State University. Biology. – 2011. – № 4 (16). – P. 113–123.

9. Knyazeva I.R. The influence of nanosecond microwave pulses on the regeneration processes / I.R. Knyazeva, M.A. Medvedev, L.P. Zharkova., A.A. Gostyukhina, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Bulletin of Siberian Medicine – 2011. – № 6. – P. 109–113.

10. Konchugova T.V. The major achievements and future directions of the development of instrumental physiotherapy T.V. Konchugova, E.M. Orekhova, D.B. Kul'chitskaya // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2013. – Vol. 90. № 1. – P. 26–31.

11. Konchugova T.V. The prospects for the development of regenerative physical therapy / T.V. Konchugova, I.P. Bobrovnitskiy, E.M. Orekhova, G.A. Puzyreva // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2014. – Vol. 91. № 5. – P. 42–49.

12. Korovin M.S. Assessment of some metabolic parameters of white rats' blood after exposure to repetitive x-ray or microwave pulses / M.S. Korovin, M.A. Bolshakov, V.J. Gridneva, A.A. Yelchaninov, A.I. Klimov, V.V. Rostov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2005. – №3. – P. 70–74.

13. Mamonova N.V. Caused by ethanol gastric mucosa damage in mice before and after pulse-repetitive microwave exposure / N.V. Mamonova, L.P. Jarkova, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2011. – № 8. – P. 46–49.

14. Minenkov A.A., Orekhova E.M., Konchugova T.V. Osnovnye metody fizioterapii. V kn.: Razumov A.N., Bobrovnickij I.P., Vasilenko A.M., red. Uchebnik po vosstanovitel'noj medicine. – M.: «Vosstanovitel'naya medicina». – 2009. – S. 184–209.

15. Moskvina S.V. The influence of continuous low-intensity laser radiation at the red (635 nm) and green (525 nm) wavelengths on the human mesenchymal stem cells in vitro: a review of the literature and original investigations / S.V. Moskvina, D.Yu. Klyuchnikov, E.V. Antipov, A.I. Gorina, O.N. Kiseleva // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2016. – № 2. – P. 32–42.

16. RF GOST R-53434-2009 Principles of good laboratory practice. M. Standardinform. 2010.

17. Chajlahyan R.K. Effect of IR laser radiation on the multipotent mesenchymal stromal stem cells of rat marrow in vivo / R.K. Chajlahyan, Ju.V. Gerasimov, A.P. Sviridov, A.V. Kondjurin, A.H. Tambiev, V.N. Bagratishvili // Russian journal of immunology. – 2009. – Vol. 3(12). №3-4. – P. 333–337.

18. Chajlahyan R.K. The effect of hydrodynamic processes and low-intensity radiation with wavelengths of 0,63 μm and 7,1 mm on the proliferative activity of stem cells of the bone marrow's stroma in vitro / R.K. Chajlahyan, V.I. Yusupov, Yu.V. Gerasimov, P.A. Sobolev, A.H. Tambiev, N.N. Vorob'yova, A.P. Sviridov, V.N. Bagratashvili // Biomedicine. – 2011. – № 2. – P. 24–29.

19. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives / H. Abrahamse // Photomedicine and Laser Surgery. – 2012. – Vol. 30. № 12. – P. 681-682.

20. Bol'shakov M.A. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and x-rays / M.A. Bol'shakov, I.R. Knyazeva, V.V. Rostov, M.S. Korovin, L.P. Neverova, K.V. Afanas'ev, A.I. Klimov // Biophysics. – 2005. – Vol. 50. № 1. – P. 104-109.

21. Giannelli M. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli, F. Francini, A. Pini, R. Squecco, D. Nosi, D. Bani, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli // *Journal of Cellular Physiology*. 2013. – V. 228. № 1. – P. 172-181.

22. Hou J.F. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation / J.F. Hou, H. Zhang, X. Yuan, J. Li, Y.J. Wei, S.S. Hu // *Laser Surgery Medicine*. – 2008. – Vol. 40. № 10. – P. 726-733.

23. Kaivosoja E. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells / E. Kaivosoja, V. Sariola, Y. Chen, Y.T. Kontinen // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2015. – Vol. 9. № 1. – P. 31-40.

24. Klimov A.I. Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses / A.I. Klimov, A.A. Eltchaninov, E.Yu. Konobeeva // *Russian Physics Journal*. – 2006. – V. 49. № 11. – P. 431-434.

25. Mvula B. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells / B. Mvula, T. Mathope, T. Moore, H. Abrahamse // *Lasers in Medical Science*. – 2008. – Vol. 23. № 3. – P. 277-282.

26. Tuby H. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture / H. Tuby, L. Maltz, U. Oron // *Laser Surgery Medicine*. – 2007. – Vol. 39. № 4. – P. 373-378.

Spisok literaturey

1. Belova N.A. Vliyaniye krajne slabykh peremennykh magnitnykh polej na regeneratsiyu planarij i gravitatsionnyu reaktsiyu rastenij / N.A. Belova, A.M. Ermakov, A.V. Znobishcheva, L.K. Srebnitskaya, V.V. Lednev // *Biofizika*. – 2010. – T. 55. № 4. – S. 704-709.

2. Bolshakov M.A. Otsenka aktivnosti fermentov antioksidantnoj zashchity mitokhondrij pecheni myshej posle vozdejstviya nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya / M.A. Bolshakov, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, A.V. Kereya, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. – 2012. – № 3 (19). – S. 122-136.

3. Golovnyova E.S. Rol' tuchnykh kletok v stimulyatsii protsessa neoangiogeneza v otvet na vozdejstviye vysokointensivnogo lazernogo izlucheniya / E.S. Golovnyova // *Lazernaya meditsina*. – 2001. – T. 5. № 3. – S. 29-31.

4. Zharkova L.P. Vliyaniye impul'sno-periodicheskogo rentgenovskogo i mikrovolnovogo izlucheniya na uroven' perekisej v izolirovannykh gepatotsitakh / L.P. Zharkova, I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, M.A. Bol'shakov, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // *Bulletin of the Tomsk State University*. – 2010. – № 333. – P. 161-163.

5. Zaitsev K.V. Immunofenotipicheskaya kharakteristika kletochnoy sostavy grudnogo moloka / K.V. Zaitsev, S.A. Mezheritskiy, N.P. Stepanenko, A.A. Gostyukhina, O.B. Zhukova, E.I. Kondrat'eva, I.A. Stepanov, A.N. Dzyuman, E.E. Nikolaevskaya, V.A. Vorobyev, N.G. Abdulkina, A.A. Zaitsev, S. Yu. Yuriev, O.P. Korshunova, L.S. Litvinova, I.A. Khlusov // Tsitologiya. – 2016. – T. 58. № 7. – S. 543-547.

6. Kereya A.V. Effekt vozdeystviya nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na epididimal'nyuyu zhirovuyu tkan' myshej / A.V. Kereya, L.P. Zharkova, V.V. Ivanov, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, Yu.N. Semjonova, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. – 2014. – T. 54, № 6. – S. 606-612.

7. Kereya A.V. Proliferativnaya aktivnost' kletok kostnogo mozga krysa posle oblucheniya nanosekundnym impul'sno-periodicheskim mikrovolnovym izlucheniem / A.V. Kereya, A.A. Gostyukhina, S.A. Mezheritskiy, M.A. Bolshakov, K.V. Zaitsev, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov // Sovremennyye voprosy biomeditsiny. – 2019. – Vol. 3. № 2. – S. 6-22.

8. Knyazeva I.R. Vliyaniye impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na funktsional'nyuyu aktivnost' izolirovannykh mitokhondriy pecheni myshej / I.R. Knyazeva, V.V. Ivanov, L.P. Zharkova, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // BVestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya. – 2011. – № 4 (16). – S. 113-123.

9. Knyazeva I.R. Deystviye nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na protsessy regeneratsii / I.R. Knyazeva, M.A. Medvedev, L.P. Zharkova, A.A. Gostyukhina, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Byulleten' sibirskoy meditsiny. – 2011. – № 6. – S. 109-113.

10. Konchugova T.V. Osnovnyye dostizheniya i perspektivy razvitiya apparatnoy fizioterapii / T.V. Konchugova, E.M. Orekhova, D.B. Kul'chitskaya // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. – 2013. – T. 90. № 1. – S. 26-31.

11. Konchugova T.V. Perspektivy razvitiya regenerativnoy fizioterapii / T.V. Konchugova, I.P. Bobrovnitskiy, E.M. Orekhova, G.A. Puzyreva // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. – 2014. – T. 91. № 5. – S. 42-49.

12. Korovin M.S. Otsenka nekotorykh pokazatelej metabolicheskoy funktsii pecheni krysa posle vozdeystviya impul'sno-periodicheskogo rentgenovskogo ili mikrovolnovogo izlucheniya / M.S. Korovin, M.A. Bolshakov, V.J. Gridneva, A.A. Yelchaninov, A.I. Klimov, V.V. Rostov // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2005. – № 3. – S. 70-74.

13. Mamonova N.V. Vyzvannye etanolom povrezhdeniya slizistoj obolochki zheludka myshej do I posle impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo vozdejstviya / N.V. Mamonova, L.P. Jarkova, I.R. Knyazeva, O.P. Kutenkov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2011. – № 8. – S. 46-49.

14. Minenkov A.A. Osnovy metody fizioterapii. Uchebnik po vosstanovitel'noj meditsine. / A.A. Minenkov, E.M. Orekhova, T.V. Konchugova // M.: Vosstanovitel'naya meditsina. – 2009. – S. 184-209.

15. Moskvina S.V. Vozdejstviye nepreryvnogo nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya krasnogo (635 nm) i zelyonogo (525 nm) spektrov na mezenkhimal'nye stvolovyye kletki cheloveka in vitro: obzor literatury i sobstvennyye issledovaniya / S.V. Moskvina, D.Yu. Klyuchnikov, E.V. Antipov, A.I. Gorina, O.N. Kiseleva // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. – 2016. – № 2. – S. 32-42.

16. RF GOST R-53434-2009 Printsipy nadležhachshej laboratornoj praktiki. M. Standartinform. 2010.

17. Chajlahyan R.K. Dejstviye IK lazernogo izlucheniya na stvolovyye stromal'nye kletki kostnogo mozga krys in vivo / R.K. Chajlahyan, Ju.V. Gerasimov, A.P. Sviridov, A.V. Kondjurin, A.H. Tambiev, V.N. Bagratishvili // Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – 2009. – T. 3(12). № 3-4. – S. 333-337.

18. Chajlahyan R.K. Vliyaniye gidrodinamicheskikh protsessov i nizkointensivnogo izlucheniya s dlinami voln 0,63 mkm i 7,1 mm na proliferativnuyu aktivnost' stvolovykh kletok stormy kostnogo mozga in vitro / R.K. Chajlahyan, V.I. Yusupov, Yu.V. Gerasimov, P.A. Sobolev, A.H. Tambiev, N.N. Vorob'yova, A.P. Sviridov, V.N. Bagratashvili // Biomeditsina. – 2011. – № 2. – S. 24-29.

19. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives / H. Abrahamse // Photomedicine and Laser Surgery. – 2012. – Vol. 30. № 12. – P. 681-682.

20. Bol'shakov M.A. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and x-rays / M.A. Bol'shakov, I.R. Knyazeva, V.V. Rostov, M.S. Korovin, L.P. Neverova, K.V. Afanas'ev, A.I. Klimov // Biophysics. – 2005. – Vol. 50. № 1. – P. 104-109.

21. Giannelli M. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli, F. Francini, A. Pini, R. Squecco, D. Nosi, D. Bani, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli // Journal of Cellular Physiology. 2013. – V. 228. № 1. – P. 172-181.

22. Hou J.F. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic

differentiation / J.F. Hou, H. Zhang, X. Yuan, J. Li, Y.J. Wei, S.S. Hu // *Laser Surgery Medicine*. – 2008. – Vol. 40. № 10. – P. 726-733.

23. Kaivosoja E. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells / E. Kaivosoja, V. Sariola, Y. Chen, Y.T. Konttinen // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. – 2015. – Vol. 9. № 1. – P. 31-40.

24. Klimov A.I. Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses / A.I. Klimov, A.A. Eltchaninov, E.Yu. Konobeeva // *Russian Physics Journal*. – 2006. – V. 49. №. 11. – P. 431–434.

25. Mvula B. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells / B. Mvula, T. Mathope, T. Moore, H. Abrahamse // *Lasers in medical science*. – 2008. – Vol. 23. № 3. – P. 277-282.

26. Tuby H. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture / H. Tuby, L. Maltz, U. Oron // *Laser Surgery Medicine*. – 2007. – Vol. 39. № 4. – P. 373-378.

Information about the authors: **Anna Viktorovna Samojlova** – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology of the FSBEI of HE “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru; **Alyona Anatol’evna Gostyukhina** – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Experimental laboratory of Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: exper@med.tomsk.ru; **Mikhail Alekseevich Bol’shakov** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics of the Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Mikhail Vasilyevich Svetlik** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Cybernetics of the FSBEI of HE “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Olga Sergeevna Doroshenko** – Junior Researcher of the Experimental laboratory of

Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk, Postgraduate Student of the Department of Human and Animal Physiology of the FSAEI of HE “National Research Tomsk State University”, Tomsk; **Oleg Petrovich Kutenkov** – Lead Electronic Engineer of the Department of Physical Electronics of the FSBIS “Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk; **Konstantin Vasil’evich Zajtsev** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Experimental laboratory of Biomedical Technologies of the FSBI “Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA”, Seversk; **Vladislav Vladimirovich Rostov** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences of the FSBIS “Institute of the High-current Electronics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk.