Дата публикации: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_23
УДК 615.849.112

Publication date: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_23
UDC 615.849.112

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН ПОСЛЕ ЧЕТЫРЕХКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 50 НАНОСЕКУНДНЫХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИМПУЛЬСОВ

А.В. Самойлова[1,2,3], А.А. Гостюхина[1,3,4], В.М. Мочалова[3], Л.П. Жаркова[1,3], Ю.В. Колобовникова[2]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт сильноточной электроники» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия

[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», г. Москва, Россия

Аннотация. Исследована динамика восстановления термических повреждений кожи и гистологических показателей регенератов кожных покровов лабораторных крыс после однократного воздействия 50 наносекундными микроволновыми импульсами с интенсивностью 140 Вт/см^2 и частотой повторения импульсов 8 Гц. Установлено, что воздействие малого количества наносекундных микроволновых импульсов способно ускорить процесс заживления термической кожной раны. Гистологический анализ поперечных срезов кожи в области ран показал, что к 32 дню эксперимента полная эпителизация ран в контрольной группе наблюдается только у 83% крыс, а в опытной группе – у 100% животных. В отличие от контрольной группы, в опытной группе после коррекции микроволновыми импульсами регенерация завершилась преобразованием молодой грануляционной ткани в плотную волокнистую с образованием волосяных фолликулов в дерме и полным восстановлением структуры кожи без келоидного рубца.

Ключевые слова: термическая травма, заживление, наносекундные импульсы, микроволновое излучение, крысы Wistar.

BURN WOUND REGENERATION AFTER QUADRUPLE EXPOSURE TO 50 NANOSECOND MICROWAVE PULSES

A.V. Samojlova[1,2,3], A.A. Gostyukhina[1,3,4], V.M. Mochalova[3], L.P. Zharkova[1,3], Yu.V. Kolobovnikova[2]

[1]High Current Electronics Institute, Tomsk, Russia

[2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

[3]National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

[4]FSBI “Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency”, Moscow, Russia

Abstract. The dynamic of regeneration of thermal skin damage and histological parameters of regenerated skin of laboratory rats after a single exposure to 50 nanosecond microwave pulses with an intensity of 140 W/cm^2 and a pulse repetition rate of 8 Hz were studied. It was found that the process of a thermal skin wound healing is accelerated after exposure to a small number of nanosecond microwave pulses. Histological evaluation of the healing process showed that by the 32nd day of the experiment, complete epithelization of wounds in the control group was observed only in 83% of rats, and in 100% of animals of the experimental group. In addition, in the experimental group after correction with microwave pulses, regeneration was completed with the transformation of young granulation tissue into dense fibrous tissue, with the formation of hair follicles in the dermis and complete restoration of the skin structure without a keloid scar, in contrast to the control group.

Keywords: thermal injury, healing, nanosecond pulses, microwave radiation, Wistar rats.

Введение. В настоящее время для комплексного лечения и оздоровления пациентов с разными функциональными нарушениями органов и систем применяются разнообразные физиотерапевтические методы и технологии [1-2]. В частности, использование физиотерапевтических аппаратов широко распространено в косметологии при лечении и коррекции прежде всего кожных ран и ожогов. Имеются работы, описывающие методы стимуляции процесса регенерации кожных ран посредством таких физических факторов, как ультразвуковое, ультрафиолетовое, лазерное и электромагнитное излучения [1, 3, 4]. Очевидным преимуществом данных подходов является возможность локального (местного), быстрого (в течение нескольких секунд/минут), бесконтактного и безболезненного воздействия физическими факторами. Однако подбор оптимальных режимов стимуляции скорости и качества заживления ран с полной структурной и функциональной реконструкцией ткани (без образования рубцов) и без побочных эффектов остается существенной проблемой такого рода исследований. Поиск эффективных терапевтических средств регенерации кожных ран актуален, поскольку существующие методы являются либо дорогостоящими, либо малоэффективными или требуют долгосрочного применения. Установленные к настоящему времени ранозаживляющее действие наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ) на полнослойные кожные раны и стимуляция регенерации слизистой желудка у лабораторных животных могут являться перспективными в целях создания новой оригинальной технологии восстановления, в частности – кожных повреждений [5-7]. При этом биологические эффекты действия наносекундных микроволновых импульсов зависят от определенной комбинации режимов воздействия: пиковой плотности потока мощности, частоты повторения импульсов, повторности сеансов, а также от количества импульсов [8-11]. Четырехкратное воздействие ИПМИ с большим количеством импульсов (4000 импульсов, частота повторения импульсов – 8 Гц, пППМ 140 Вт/см^2) увеличивает скорость заживления ран и уменьшение толщины струпа, обеспечивая безрубцовое заживление [12], значимо влияет на дыхание митохондрий и антиоксидантную систему клеток [13]. При этом воздействие с меньшим количеством импульсов (50) ИПМИ (10 ГГц, 100 нс, пППМ 140 Вт/см^2) эффективно ускоряет пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток в культуре, как и воздействие 4000 импульсов ИПМИ с теми же параметрами [14]. Из этих результатов следует, что использование ИПМИ с меньшим количеством импульсов, но с сопоставимой или большей биологической эффективностью не только позволит сократить время воздействия, но и снизит энергетическую нагрузку на организм. Последнее может оказаться особенно полезным при физиотерапевтических и косметологических процедурах с использованием малого количества наносекундных микроволновых импульсов для заживления кожных ран.

Целью исследования являлась оценка динамики восстановления термических повреждений кожи и гистологических показателей регенератов кожных покровов лабораторных крыс после однократного воздействия 50 наносекундными микроволновыми импульсами с интенсивностью 140 Вт/см^2 и частотой повторения импульсов 8 Гц.

Методы и организация исследования. Экспериментальное исследование выполнено в весенний период года (апрель-май) на 20 половозрелых аутбредных лабораторных крысах стока «Wistar» массой 200-250 г, которые содержались в контролируемых условиях вивария при естественном световом режиме и на стандартном рационе со свободным доступом к воде и пище. Все процедуры с животными выполнялись в утренние часы (с 9:00 до 11:00) согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с животными [15]. Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными и санитарными правилами по

устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник. На проведение исследования получено разрешение Комиссии по биоэтике Биологического института НИ ТГУ [16].

Экспериментальные животные были рандомно поделены на две группы (по 10 особей в каждой):

1. Контрольная группа (n=10) – животные с моделированным термическим ожогом, которые не подвергались воздействию ИПМИ;

2. Опытная группа (n=10) – животные с моделированным термическим ожогом, которые подвергались воздействию ИПМИ с пиковой плотностью потока мощности (пППМ) 140 Вт/см^2, 50 импульсов за сеанс/день, при частоте повторения импульсов 8 Гц, один раз в день, в течение 4-х дней.

Термическая травма у лабораторных крыс моделировалась по стандартной методике в модификации [17]. Далее область ожога у животных подвергалась воздействию наносекундными микроволновыми импульсами, с помощью малогабаритного генератора на основе магнетрона МИ-459 (Россия) (выходная мощность в импульсе – до 220 кВт, несущая частота – 9 ГГц, частота повторения импульсов в диапазоне – от 1 до 100 Гц, 50 импульсов за сеанс/день, длительность импульса – 100 нс) с пППМ 140 Вт/см^2 при частоте повторения импульсов 8 Гц [17].

Тело животных, за исключением поврежденного участка кожи, укрывалось радиопоглощающим материалом во избежание облучения всего организма.

Процесс ранозаживления оценивался по скорости сокращения площади раневого дефекта, которая фиксировалась в динамике с помощью электронного штангенциркуля и фотокамеры Sony-DSC-F717 (Япония) с последующим анализом изображений посредством пакета программ Image-analyzer.

Через 32 дня после начала эксперимента животные выводились из эксперимента путем передозировки CO_2-наркоза для осуществления забора материала в виде вырезанного участка кожи с пораженной и интактной областей. Гистологический анализ регенератов кожных покровов лабораторных крыс, микроскопия готовых микропрепаратов, изготовление снимков, а также измерения проводились по методам Exbrayat J.M. (2013) [18] и Ярцева В.В. (2019) [19] с помощью микроскопа AxioLab A1, камеры AxioCamERc 5s и программы ZEN 2 («CarlZeissMicroscopy», Германия).

На 42 микрофотоснимках измерялись общая площадь исследуемого фрагмента (ПФ, мкм^2), площадь грануляционной ткани (ПГТ, мкм^2), площадь разрывов в исследуемом фрагменте (ПР, мкм^2), толщина новообразованного эпидермиса (ТЭ, мкм), и рассчитывалась относительная площадь грануляционной ткани (ОПГТ) по формуле: ОПГТ = ПГТ × 100 / ПФ – ПР (%).

Полученные результаты восстановления кожных покровов у животных опытной группы сравнивали с показателями контрольной. Статистическая обработка проводилась с использованием возможностей программы Statistica 10.0 for Windows.

Результаты исследования динамики заживления термических ран и гистологического анализа изучаемых параметров проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду отклонения от нормального распределения одного или нескольких сравниваемых рядов данных оценка меры статистической значимости различий выполнялась для двух независимых выборок с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для проверки различий между зависимыми выборками – критерия Вилкоксона. Рассчитывались необходимые статистические характеристики: среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего арифметического (M±m), среднее значение ($\bar{x}$), минимум (min) и максимум (max), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка среднего значения ($m\bar{x}$), коэффициент вариации (Cv), уровень значимости (p). При проверке статистических гипотез достоверным считался уровень значимости менее 5% ($p<0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В проведенных экспериментах у

крыс и контрольной, и опытной групп после термического повреждения формировался ожог IIIb степени (по классификации Вишневского А.А.), [20-21] или IV степени, включающей в себя IIIb и IV степени, по международной классификация МКБ-Х, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения [22], характеризовавшийся поражением дермы, включая верхнюю область сетчатого слоя [20-21]. У всех изучаемых групп крыс после моделирования термической травмы фиксировали вялость, динамическую атаксию, отказ от еды в первые часы. Раны имели овальную форму с гиперемией по краям, с плотной и неподвижной структурой.

У животных контрольной группы, которые не подвергались воздействию наносекундных микроволновых импульсов, площадь поверхности ран с 1 по 32 день исследования уменьшалась монотонно (рис. 1).

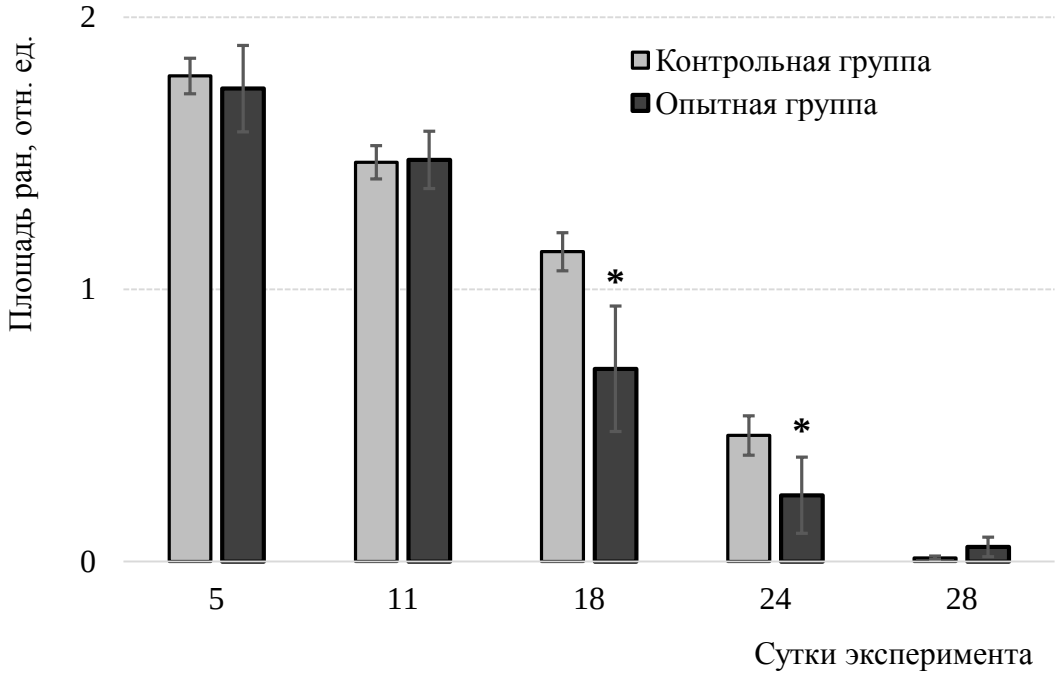


Рис. 1. Параметры ожоговых ран в динамике у изучаемых групп животных после коррекции 50 наносекундными микроволновыми импульсами (частота повторения импульсов – 8 Гц, пППМ 140 Вт/см^2)

Примечание: * – различия в опытной группе статистически значимы ($p \leq 0,05$) по отношению к показателям скорости заживления в контрольной группе

К 5 суткам исследования по периметру ран у животных данной группы фиксировались признаки воспалительного процесса (рис. 2). Раны были ярко-красного цвета с сильным оттеком близлежащих тканей. Частичная или полная эпителизация ран с образованием крупного келоидного рубца регистрировалась с 28 по 32 день, следует отметить длительное сохранение струпа в данной группе (рис. 2).

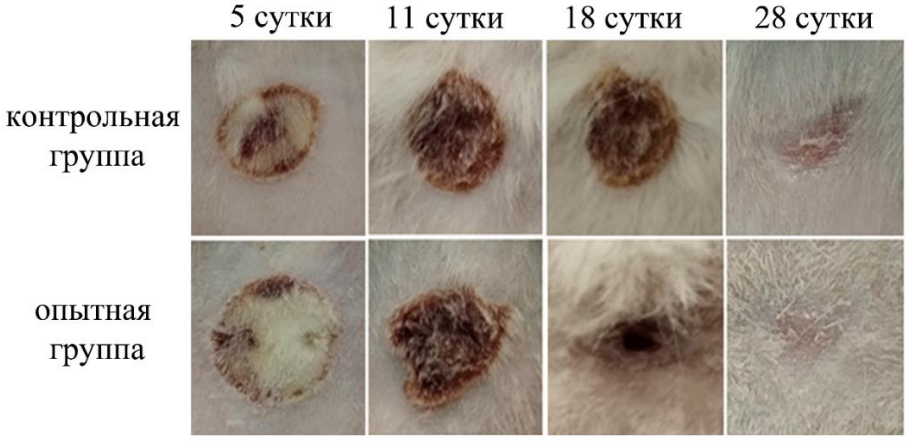


Рис. 2. Изображения поврежденных участков кожных покровов изучаемых групп животных на 5, 11, 18 и 28 сутки исследования

В опытной группе крыс после 4х-кратного воздействия на область поврежденного участка наносекундными микроволновыми импульсами на начальных этапах ранозаживление происходило аналогично контрольной группе (рис. 1). Область ран характеризовалась отсутствием отечности близлежащих тканей и признаков воспаления на протяжении всего регенеративного процесса. На начальных этапах регенерации раны обладали красно-коричневым цветом с преобладанием бледных участков и имели нечеткий контур. Начиная с 11 дня после нанесения травм, наблюдалось частичное отхождение сформировавшихся струпов (рис. 2), которые полностью отпадали к 18 суткам эксперимента. В этот период (18 день) фиксировались достоверное снижение размеров ран и стимуляция ускоренного ранозаживления в опытной группе относительно контрольной (рис. 1). Частичная эпителизация ран у опытной группы отмечалась на 28 сутки с полным ее завершением у всех животных на 30 день. Кожа в области травмы была ровная, у всех животных в группе келоидный рубец отсутствовал (рис. 2).

Гистологический анализ поперечных срезов кожных покровов крыс показал, что к 32 дню эксперимента полная эпителизация ран выявлена только у 83% крыс в контрольной группе и у 100% животных опытной группы. Однако при сравнении относительной площади грануляционной ткани (U-test: $z=-1,2$, $p>0,05$) и толщины новообразованного эпидермиса (t-test: $t=-0,3$, $p>0,05$) в опытной и контрольной группах животных статистически значимых различий по обоим показателям установлено не было (табл. 1).

Таблица

Гистологические показатели регенератов кожных покровов крыс на 32-е сутки эксперимента после нанесения ожоговой травмы в контроле и после 4-кратного воздействия наносекундными микроволновыми импульсами (пППМ 140 Вт/см^2, 50 импульсов за сеанс/день, частота повторения импульсов – 8 Гц), M±m

Параметр / Группа	Относительная площадь грануляционной ткани, мм^2	Толщина новообразованного эпидермиса, мкм
Контрольная	0,80±0,10 Cv=12,38%;	60,48±22,72 Cv=33,73%;
Опытная	0,88±0,04 Cv=4,28%;	64,83±17,05 Cv=25,53%;

Отсутствие статистически значимых различий исследованных гистологических показателей можно объяснить разной скоростью стадий регенеративного процесса (рис. 3). Из анализа микрофотоснимков срезов восстановленных участков кожных покровов крыс обеих групп следовало, что кожа на месте травм находилась в активной фазе регенерации. Однако в контрольной группе наблюдалось скопление грануляционной ткани под новообразованным эпидермисом, характеризующее предпоследнюю стадию регенеративного процесса (развитие острой грануляционной ткани). В то же время в опытной группе зафиксировано завершение процесса регенерации (стадия ремоделирования), заключающееся в преобразовании молодой грануляционной ткани в плотную волокнистую ткань [23-25]. Это подтверждено также наличием волосяных фолликулов в дерме, которые развиваются и функционируют при тесном взаимодействии эпидермальных и дермальных клеток. В совокупности это свидетельствует о полном восстановлении структуры кожи в опытной группе в оцениваемый период [26-27].

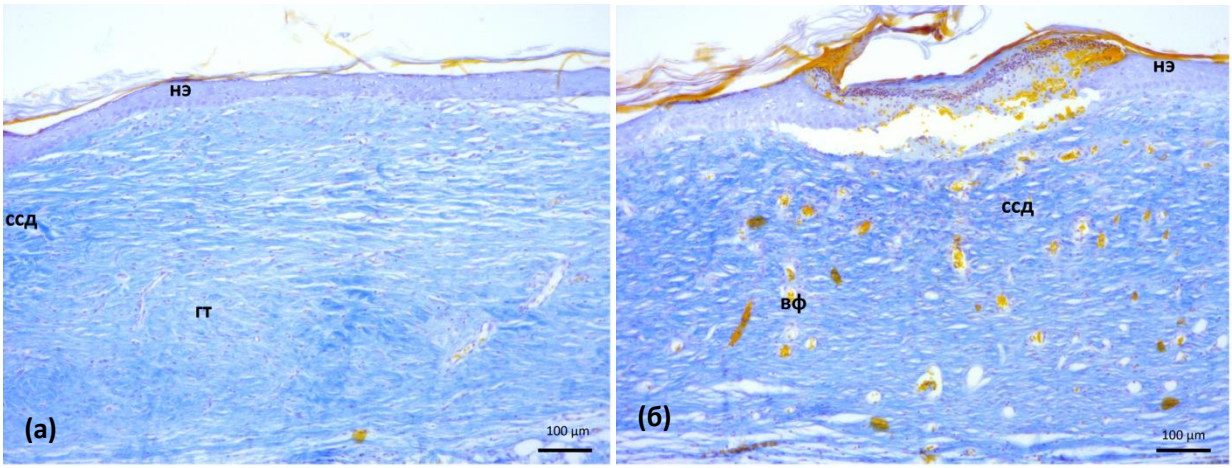


Рис. 3. Микрофотоснимки поперечных срезов центральной области регенератов кожных покровов животных контрольной (а) и опытной (б) групп

Примечание: Окраска модифицированным азановым методом; НЭ – новообразованный эпидермис; ГТ – грануляционная ткань; ССД – сетчатый слой дермы; ВФ – волосяной фолликул

Заключение. Анализ процесса заживления кожных покровов лабораторных крыс в динамике показал, что после термического повреждения и его последующей коррекции малым количеством наносекундных импульсов (50 импульсов, пППМ 140 Вт/см^2, частота повторения импульсов – 8 Гц), наблюдается ускорение ранозаживления по сравнению с контролем. Результаты подтвердились данными гистологического анализа, согласно которым по соответствующим морфометрическим показателям в регенератах наблюдается значительный переход грануляционной ткани в волокнистую с появлением луковиц волосяных фолликулов, указывающих на завершение процесса регенерации в исследуемой области травмированных кожных покровов. Это согласуется с ранее полученными данными о стимулирующем влиянии большего количества наносекундных микроволновых импульсов (4000) на процесс регенерации ожоговых ран [5].

По литературным данным известно, что поврежденные ткани млекопитающих преобразуются в фиброзные соединительнотканные рубцы с высокой прочностью на растяжение [28]. Для обеспечения полной регенерации кожи важную роль играет ниша, в которой стволовые клетки получают необходимые для пролиферации и дифференцировки молекулярные сигналы. Если

регенерации препятствует отсутствие необходимых сигнальных молекул, миофибробласты заполняют повреждение фиброзной тканью [28].

В последние годы удалось раскрыть многие компоненты правильно работающей ниши для регенерации с полным безрубцовым восстановлением морфологических характеристик кожи. В этом процессе участвуют кератиноциты и собственные стволовые клетки кожи (эпидермальные, фолликулярные, меланоциты, мезенхимальные и др.), которые дают начало всем слоям и клеточным структурам кожи [29]. Этот процесс контролируется макрофагами, фибробластами, дендритными клетками и кератиноцитами, которые высвобождают ростовые факторы, цитокины, компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, эластин и протеогликаны) и секретируют факторы роста (TGF-β), цитокины (TNF-α) и металлопротеиназы матрикса [30-33]. Для успешной регенерации в нише должны сформироваться сигналы, чтобы МСК не превратились в миофибробласты, активность которых является основой формирования рубца после повреждения. В случае появления фиброзной ткани нишу должны пополнить SAM макрофаги (Scar associated macrophages), которые секретируют MMP13 для рассасывания возникшей фиброзной ткани [34]. Синтез необходимых факторов роста или цитокинов запускается при активации внутриклеточных сигнальных путей. Так, например, за правильную дифференцировку клеток при регенерации отвечает сигнальный путь WNT. Активация этого пути в дермальных фибробластах ведет к усилению секреции «противорубцового» фактора TGF-β3 [35].

Известно, что импульсно-модулированные электромагнитные излучения способны влиять на кальцийзависимые процессы в клетке [36-38]. Поскольку ИПМИ влияет на скорость пролиферации стволовых клеток, допустимо предположить, что такой эффект обусловлен кальциевыми механизмами регуляции. При изменении концентрации кальция в клетке активируется Nuclear factor-kappa B (NF k B), который запускает дифференцировку и пролиферацию стволовых клеток, что, по-видимому, объясняет кальциевую зависимость пролиферации стволовых клеток после воздействия ИПМИ.

Ранее было показано, что пролиферация стволовых клеток активируется после воздействия наносекундного ИПМИ [14]. Биотропными параметрами ИПМИ являются количество импульсов, частота повторения и интенсивность. Воздействие 4000, 500, 100, 50 наносекундными микроволновыми импульсами с частотой повторения 13 Гц на стволовые клетки in vitro приводит к увеличению пролиферативной активности МСК [14], с максимальным эффектом после воздействия в количестве 50 импульсов. По-видимому, использование МСК, облученных 50 импульсами ИПМИ с частотой повторения 8 Гц, способно ускорить ранозаживление после воздействия in vivo. Кроме того, не исключено прямое активирующее влияние ИПМИ на вышеперечисленные компоненты/ниши регенерации, что дает основу полагать о возможности управления (активация/подавление) ключевыми участниками процесса для ускорения ранозаживления и исключения образования рубца.

Таким образом, существующие физиотерапевтические методы коррекции кожных травм (бактерицидные, противовоспалительные, иммуностимулирующие, некролитические, репаративно-регенеративные, сосудорасширяющие, дефиброзирующие и многие другие) эффективны с точки зрения купирования болевого синдрома и уменьшения интоксикации в области ран и в организме в целом [2, 23], но они не устраняют проблему образования рубца. В этом случае для устранения рубцовой ткани требуются дополнительные методы, такие как фибродеструкция, фибромодуляция и миотонические воздействия [2, 23]. Полученные результаты демонстрируют, что воздействие наносекундными микроволновыми импульсами приводит к быстрой и качественной регенерации ожоговой раны

без образования рубца. Такие результаты должны учитываться при разработке новых высокоэффективных и не инвазивных способов восстановления кожных повреждений для целей комбустеологии и косметологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подойницына, М. Г. Применение физических методов при лечении ожогов кожи / М. Г. Подойницына, В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 1-11.
2. Шаповалов, С. Г. Комбустиология чрезвычайных ситуаций. Научное издание / С. Г. Шаповалов. – СПб.: Политехника сервис, 2014. – 164 с.
3. Комплексное лечение ожоговых ран терагерцовыми волнами молекулярного спектра оксида азота / Островский Н. В., Никитюк С. М., Киричук В. Ф. [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2. – № 6. – С. 426-430.
4. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / Морозов А. М., Сергеев Н. А., Дубатолов Г. А. [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3. – С. 54-60.
5. Stimulation of Burn Wound Healing in Rats by Nanosecond Repetitive Pulsed Microwave Radiation / Gostyukhina A. A., Samoylova A. V., Bolshakov M. A. [et al] // Scientific journal “Biology Bulletin”. – 2022. – Vol. 49. – № 5. – P. 532-537. DOI: 10.1134/S1062359022050089.
6. Регенерация нейрогенных изъязвлений слизистой желудка после облучения импульсно-периодическим микроволновым излучением / Жаркова Л. П., Мамонова Н. В., Князева И. Р. [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2010. – № 2. – С. 112-122.
7. Действие наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на процессы регенерации / Князева И. Р., Медведев М. А., Жаркова Л. П. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 109-113.
8. Sensitivity of some biological objects to repetitive submicrosecond microwave pulses / Zharkova L. P., Buldakov M. A., Knyazeva I. R. [et al] // Journal of energy and power engineering. – 2012. – Vol. 6. – № 6. – P. 925-932.
9. Изменение функционального состояния митохондрий после воздействия малым количеством наносекундных микроволновых импульсов / Князева И. Р., Медведев М. А., Большаков М. А. [и др.] // 4th International interdisciplinary conference on “Modern problems in systemic regulation of physiological functions”. – Moscow, 2015. – P. 312-315.
10. Влияние наносекундных ВЧ-импульсов на мембраны митохондрий / Л. П. Жаркова, И. В. Романченко, М. А. Большаков, В. В. Ростов // Известия Высших учебных заведений. Физика. – 2017. – С. 46-50.
11. Mitochondrial membrane permeability after nanosecond electromagnetic pulsed exposure / Zharkova L. P., Romanchenko I. V., Buldakov M. A. [et al] // Proceedings of the 2018 20th International Symposium on High-Current Electronics (ISHCE). – Tomsk, 2018. – P. 158-161. DOI: 10.1109/ISHCE.2018.8521236.
12. Гистологическая оценка кожных покровов лабораторных крыс после термических повреждений и их коррекции наносекундными микроволновыми импульсами / Гостюхина А. А., Ярцев В. В., Самойлова А. В. [и др.] // Научный журнал «Известия РАН. Серия биологическая». – 2023. – № 5. – С. 531-536.
13. Влияние импульсно-периодического микроволнового излучения на функциональную активность изолированных митохондрий печени мышей / Князева И. Р., Иванов В. В., Жаркова Л. П. [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2011. – № 4. – С. 113-123.
14. Стимуляция пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из бедренной кости крыс Wistar наносекундным микроволновым излучением: зависимость от количества импульсов / Гостюхина А. А., Большаков М. А., Самойлова А. В. [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2023. – Т. 63. – № 1. – С. 80-86.
15. ГОСТ 34088-2017. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными.
16. Заключение Комиссии по биоэтике Биологического института Томского государственного университета, протокол № 28 от 29.05.2023, регистрационный номер 46.
17. Патент на изобретение RU 2811662 C1. Способ стимуляции заживления ожоговых травм в

эксперименте: N 2023110944, заявлено 26.04.2023; опубл. 15.01.2024 / Самойлова А. В., Гостюхина А. А., Большаков М. А. [и др.]
18. Exbrayat, J. M. Classical methods of visualization. Histochemical and cytochemical methods of visualization / J. M. Exbrayat. – Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2013. – 367 p.
19. Ярцев, В. В. Основы гистологической техники для зоологов: учебно-методическое пособие для биологических специальностей вузов / В. В. Ярцев. – Томск: ИД ТГУ, 2019. – 84 с.
20. Шевченко, Н. И. Коррекция репаративных процессов при термических травмах с использованием аналога индолицидина: диссертация … канд. мед. наук / Николай Иванович Шевченко. – Курск, 2017. – 206 с.
21. Агаджанова, К. В. Ожоги: классификация и подходы к лечению в зависимости от степени тяжести / К. В. Агаджанова // Medical sciences. – 2020. – Т. 54. – № 2. – С. 10-14.
22. Алексеев, А. А. Экстренная и неотложная медицинская помощь после ожоговой травмы / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, Н. Б. Малютина // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2. – № 15. – С. 6-12.
23. Reinke, J. M. Wound repair and regeneration / J. M. Reinke, H. Sorg // Scientific journal “European Surgical Research”. – 2012. – Vol. 49. – Issue 1. – P. 35-43. DOI: 10.1159/000339613.
24. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration / Tottoli E. M., Dorati R., Genta I. [et al] // Scientific journal “Pharmaceutics”. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 735. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735.
25. Mathew-Steiner, S. S. Collagen in wound healing / S. S. Mathew-Steiner, S. Roy, C. K. Sen // Scientific journal “Bioengineering”. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. 63. DOI: 10.3390/bioengineering-8050063.
26. Риппа, А. Л. Морфогенез кожи и волосяных фолликулов мутантных мышей WE/WE WAL/WAL с постнатальной алопецией: диссертация … канд. биол. наук / Александра Леонидовна Риппа. – М., 2014. – 143 с.
27. Моргун, Е. И. Модель ишемизированной длительно незаживающей кожной раны: клеточная гибель и механизмы ранозаживления / Е. И. Моргун, О. С. Роговая, Е. А. Воротеляк // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 69-77.
28. Ткачук, В. А. Регенерация тканей и онкогенез – сходство и различия / В. А. Ткачук // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 5-12.
29. Piipponen, M. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing / M. Piipponen, D. Li, N. X. Landén // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 22. – P. 8790. URL: https://api.semanticscholar.org/-CorpusID:227168363 (дата обращения 02.04.2024).
30. Tracy, L. E. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound / L. E. Tracy, R. A. Minasia, E. J. Caterson // Advances in Wound Care. – 2016. – Vol. 5. – № 3. – P. 119-136. DOI: 10.1089/wound.2014.0561.
31. Bainbridge, P. Wound healing and the role of fibroblasts / P. Bainbridge // Journal of Wound Care. – 2013. – Vol. 22. – № 8. – P. 407-412. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.8.407.
32. Таганов, А. В. Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения / А. В. Таганов, А. В. Брагина // Consilium Medicum. – 2021. – Vol. 23. – № 8. – P. 637-652. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201112.
33. The role of physical therapies in wound healing and assisted scarring / Fernández-Guarino, M., Bacci, S., Pérez González, L. A. [et al] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 8. – P. 7487. DOI: 10.3390/ijms24087487.
34. The use of pulsed electromagnetic field to modulate inflammation and improve tissue regeneration: A review / Ross C. L., Zhou Y., McCall Ch. E. [et al] // Bioelectricity. – 2019. – Vol. 1. – № 4. – P. 247-259. DOI: 10.1089/bioe.2019.0026.
35. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-β-mediated fibrosis / Akhmetshina A., Palumbo K., Dees C. [et al] // Nature Communications. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 735. DOI: 10.1038/ncomms1734.
36. Adey, W. R. Frequency and power windowing in tissue interactions with weak electromagnetic fields / W. R. Adey // Proceedings of the IEEE. – 1980. – Vol. 68. – № 1. – P. 119-125.
37. Pilla, A. A. Nonthermal electromagnetic fields: From first messenger to therapeutic applications / A. A. Pilla // Electromagnetic Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 32. – № 2. – P. 123-136. DOI: 10.3109/15368378.2013.776335.
38. Arber, S. L. Microwave-induced changes in nerve cells: effects of modulation and temperature / S. L. Arber, J. C. Lin // Bioelectromagnetics. – 1985. – Vol. 6. – № 3. – P. 257-270. DOI: 10.1002/bem.2250060306.

REFERENCES

1. Podojnitsyna M.G., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. The use of physical methods in the treatment of the skin burn. *Modern problems of science and education*, 2015, no. 5, pp. 1-11. (in Russ.)
2. Shapovalov S.G. Combustiology of emergencies. Scientific edition. St. Petersburg: Politekhnika Service, 2014, 164 p. (in Russ.)
3. Ostrovskij N.V., Nikityuk S.M., Kirichuk V.F., Betskij O.V., Krenitskij A.P., Majborodin A.V., Tupikin V.D., Shub G.M., Luneva I.O. Complex treatment of burn wounds with terahertz waves of the molecular spectrum of nitric oxide. *Bulletin of medical internet conferences*, 2012, vol. 2, no. 6, pp. 426-430. (in Russ.)
4. Morozov A.M., Sergeev N.A., Dubatolov G.A., Ryzhova T.S., Pakhomov M.A., Peltikhina O.V. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review*, 2020, no. 3, pp. 54-60. (in Russ.)
5. Gostyukhina A.A., Samoylova A.V., Bolshakov M.A., Mochalova V.M., Zaitsev K.V., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Stimulation of Burn Wound Healing in Rats by Nanosecond Repetitive Pulsed Microwave Radiation. *Scientific journal "Biology Bulletin"*, 2022, vol. 49, no. 5, pp. 532–537.
6. Zharkova L.P., Mamonova N.V., Knyazeva I.R., Kutenkov O.P., Rostov V.V., Bolshakov M.A. Regeneration of neurogenous mucosal ulceration after repetitive pulsed microwaves exposure. *Tomsk State University Journal of Biology*, 2010, no. 2, pp. 112-122.
7. Knyazeva I.R., Medvedev M.A., Zharkova L.P., Gostyukhina A.A., Kutenkov O.P., Rostov V.V., Bolshakov M.A. The influence of nanosecond microwave pulses on the regeneration processes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011, vol. 10, no. 6, pp. 109-113. (in Russ.)
8. Zharkova L.P., Buldakov M.A., Knyazeva I.R., Kutenkov O.P., Litvyakov N.V., Mamonova N.V., Cherdyntseva N.V., Bolshakov M.A., Rostov V.V. Sensitivity of some biological objects to repetitive submicrosecond microwave pulses. *Journal of energy and power engineering*, 2012, vol. 6, no. 6, pp. 925-932.
9. Knyazeva I.R., Medvedev M.A., Bolshakov M.A., Zharkova L.P. Kutenkov O.P., Cheredova A.D., Rostov V.V. Change in the functional state of mitochondria after exposure to a small number of nanosecond microwave pulses. 4th International interdisciplinary conference on "Modern problems in systemic regulation of physiological functions". Moscow, 2015. pp. 312-315. (in Russ.)
10. Zharkova L.P., Romanchenko I.V., Bolshakov M.A., Rostov V.V. Effect of nanosecond HF pulses on mitochondrial membranes. *Russian Physics Journal*, 2017, pp. 46-50.
11. Zharkova L.P., Romanchenko I.V., Buldakov M.A., Priputnev P.V., Bolshakov M.A., Rostov V.V. Mitochondrial membrane permeability after nanosecond electromagnetic pulsed exposure. Proceedings of the 2018 20th International Symposium on High-Current Electronics (ISHCE). Tomsk, 2018. pp. 158-161.
12. Gostyukhina A.A., Yartsev V.V., Samoilova A.V., Bolshakov M.A., Evseeva S.S., Mochalova V.M. ., Zaitsev K.V., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Histological assessment of the laboratory rats skin after thermal damages treated with nanosecond microwave pulses. *Biology Bulletin*, 2023, no. 5, pp. 531–536. (in Russ.)
13. Knyazeva I.R., Ivanov V.V., Zharkova L.P., Kutenkov O.P., Rostov V.V., Bolshakov M.A. The effect of the repetitive pulsed microwaves on functional activity of isolated mitochondria of mice liver. *Tomsk State University Journal of Biology*, 2011, no. 4, pp. 113-123. (in Russ.)
14. Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A., Samoilova A.V., Doroshenko O.S., Svetlik M.V. Stimulation of mesenchymal stem cells proliferation from the femur of Wistar rats by nanosecond microwave radiation: dependence on the number of pulses. *Radiation biology. Radioecology*, 2023, vol. 63, no. 1, pp. 80-86. (in Russ.)
15. GOST 34088-2017. Guidelines to the care and maintenance of laboratory animals. (in Russ.)
16. Conclusion of the Bioethics Commission of the Biological Institute of National Research Tomsk State University, protocol no. 28, dated 29.05.2023, registration number 46. (in Russ.)
17. Samojlova A.V., Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A., Rostov V.V., Kutenkov O.P., Zajtsev K.V., Yartsev V.V., Evseeva S.S., Mochalova V.M. A way to stimulate healing of burn injuries in an experiment. Patent for invention RU 2811662 C1. 2024. (in Russ.)
18. Exbrayat J.M., Classical Methods of Visualization. Histochemical and Cytochemical Methods of Visualization, Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2013. 367 p.
19. Yartsev V.V. Fundamentals of histological technology for zoologists: educational and methodological manual for biological specialties. Tomsk: Publishing House of the National Research Tomsk State University, 2019. 84 p. (in Russ.)

20. Shevchenko N.I. Correction of reparative processes in thermal injuries using an indolicidin analogue: an author's dissertation. Kursk, 2017. 206 p. (in Russ.)
21. Agadzhanova K.V. Burns: classification and treatment approaches depending on severity. *Medical sciences*, 2020, no. 2, vol. 54, pp. 10-14. (in Russ.)
22. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Malyutina N.B. Emergency and emergency medical care after burn injury. *Medical alphabet*, 2016, no. 15, vol. 2, pp. 6-12. (in Russ.)
23. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, 2012, vol. 49, no 1, pp. 35-43.
24. Tottoli E.M., Dorati R., Genta I. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 8, pp. 1-30.
25. Mathew-Steiner S.S., Roy S., Sen C.K. Collagen in wound healing. *Bioengineering*, 2021, vol. 8, no. 1, pp. 1-15.
26. Rippa A.L. Morphogenesis of the skin and hair follicles of WE/WE WAL/WAL mutant mice with postnatal alopecia: an author's dissertation. Moscow, 2014. 143 p. (in Russ.)
27. Morgun E.I., Rogovaya O.S., Vorotelak E.A. Ischemic Non-healing Skin Wound Model: Cell Death and Wound Healing Mechanisms. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2018, vol. 10, no. 4. pp. 69-77. (in Russ.)
28. Tkachuk V.A. Tissue regeneration and oncogenesis – similarities and differences. *Siberian journal of oncology*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 5-12.
29. Piipponen M., Li D., Landén N.X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 20. Available at: https://api.semanticscholar.org/-CorpusID:227168363. (accessed 02.04.2024).
30. Tracy L.E., Minasia R.A., Caterson J.E. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Advances in Wound Care*, 2016, vol. 5, pp. 119-136.
31. Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *Journal of Wound Care*, 2013, vol. 22, no. 8, pp. 407-412.
32. Ross C. L., Zhou Y., McCall Ch. E., Socer Sh., Criswell T. L. The use of pulsed electromagnetic field to modulate inflammation and improve tissue regeneration: A review. *Bioelectricity*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 247-259.
33. Taganov A.V., Bragina A.V. Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 8, pp. 637-652. (in Russ.)
34. Fernández-Guarino M., Bacci S., Pérez González L.A., Bermejo-Martínez, M., Cecilia-Matilla, A., Hernández-Bule M.L. The role of physical therapies in wound healing and assisted scarring. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, no. 8, p. 7487. DOI: 10.3390/ijms24087487.
35. Akhmetshina A., Palumbo K., Dees C., Bergman Ch., Venalis P., Zerr P., Horn A. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-β-mediated fibrosis. *Nature Communications*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 735.
36. Adey W.R. Frequency and power windowing in tissue interactions with weak electromagnetic fields. *Proceedings of the IEEE*, 1980, vol. 68, no. 1, pp. 119-125.
37. Pilla A A. Nonthermal electromagnetic fields: From first messenger to therapeutic applications. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2013, vol. 32, no. 2, pp. 123-136.
38. Arber S. L., Lin J. C. Microwave-induced changes in nerve cells: effects of modulation and temperature. *Bioelectromagnetics*, 1985, vol. 6, no. 3, pp. 257-270.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анна Викторовна Самойлова (Керея) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела физической электроники, Институт сильноточной электроники СО РАН; доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, e-mail: kereya21@mail.ru.

Алена Анатольевна Гостюхина – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии филиала ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, Москва; доцент кафедры зоологии позвоночных и экологии ФГОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; старший научный сотрудник отдела физической

электроники, Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru.
Валентина Михайловна Мочалова – аспирант кафедры физиологии человека и животных ФГОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, e-mail: tinalitvinova6@gmail.com.
Любовь Петровна Жаркова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела физической электроники, Институт сильноточной электроники СО РАН; доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru.
Юлия Владимировна Колобовникова – доктор медицинских наук, доцент, и.о. декана медико-биологического факультета, заведующий кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Anna V. Samojlova (Kereya) – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Physical Electronics, High Current Electronics Institute; Associate Professor, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University; Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: kereya21@mail.ru.
Alena A. Gostyukhina – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Experimental Laboratory of Biomedical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Moscow; Associate Professor, Department of Vertebrate Zoology and Ecology, National Research Tomsk State University; Senior Researcher, Department of Physical Electronics, High Current Electronics Institute, Tomsk, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru.
Valentina M. Mochalova – Post-Graduate Student, Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: tinalitvinova6@gmail.com.
Lyubov P. Zharkova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Physical Electronics, High Current Electronics Institute; Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru.
Yulia V. Kolobovnikova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Head of the Department of Normal Physiology, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

Для цитирования: Оценка эффективности регенерации ожоговых ран после четырехкратного воздействия 50 наносекундных микроволновых импульсов / Самойлова А. В., Гостюхина А. А., Мочалова В. М. [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_23

For citation: Samojlova A.V., Gostyukhina A.A., Mochalova V.M., Zharkova L.P., Kolobovnikova Yu.V. Burn wound regeneration after quadruple exposure to 50 nanosecond microwave pulses. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_23