Дата публикации: 01.06.2025
DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_02_7
УДК 616-008.853.3

Publication date: 01.06.2025
DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_02_7
UDC 616-008.853.3

СВЯЗЬ ПРОЛИФЕРАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С УРОВНЕМ ЛАКТАТА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОСЕКУНДНЫМИ МИКРОВОЛНОВЫМИ ИМПУЛЬСАМИ

Л.П. Жаркова[1,4], А.В. Самойлова[1,3], А.А. Гостюхина[2,4], О.С. Дорошенко[2,3], М.А. Большаков[4]
[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
[4]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Аннотация. В работе рассмотрена роль одного из ключевых регуляторов энергетического метаболизма – лактата в процессах пролиферации стволовых клеток после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами. Оценивались показатели пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из стромально-васкулярной фракции жировой ткани, а также уровень лактата в ее культурах, подвергшихся однократному воздействию наносекундными микроволновыми импульсами с частотами повторения импульсов 8 и 13 Гц, количеством импульсов за сеанс 50 и 100, пиковой плотностью потока мощности 140 Вт/см^2. Полученные результаты продемонстрировали наличие эффекта стимуляции или ингибирования пролиферации стромально-васкулярной фракции жировой ткани и изменение уровня лактата в ее культурах в зависимости от режима воздействия.
Ключевые слова: стволовые клетки, жировая ткань, пролиферация, лактат, микроволновое излучение, наносекундные импульсы.

ASSOCIATION OF STEM CELL PROLIFERATION FROM ADIPOSE TISSUE OF LABORATORY RATS WITH LACTATE LEVELS AFTER EXPOSURE TO NANOSECOND MICROWAVE PULSES

L.P. Zharkova[1,4], A.V. Samojlova[1,3], A.A. Gostyukhina[2,4], O.S. Doroshenko[2,3], M.A. Bol'shakov[4]
[1]Institute of High Current Electronics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
[2]Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia
[3]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
[4]National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

Abstract. The article considers the lactate role as one of the energy metabolism key regulators in the processes of stem cell proliferation after exposure to nanosecond microwave pulses. Proliferation indicators were assessed in the adipose-derived mesenchymal stem cells and lactate levels in their cultures exposed to a single nanosecond microwave pulse with pulse repetition rates of 8 Hz and 13 Hz, the number of pulses per session being 50 and 100, with a peak power flux density of 140 W/cm^2. The obtained results demonstrated the presence of the stimulation or inhibition effect of adipose-derived mesenchymal stem cells proliferation and a change in the lactate level in their cultures depending on the exposure mode.
Keywords: stem cells, adipose tissue, proliferation, lactate, microwave radiation, nanosecond pulses.

Введение. Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) демонстрируют процессы самообновления, возможности многонаправленной дифференцировки, а также паракринную и иммунную регуляции. Благодаря таким свойствам

МСК перспективны для клинического применения, особенно в регенерации поврежденных тканей, функциональной реконструкции и клеточной терапии [1, 2]. Однако на сегодняшний день остается недостаточно изученным вопрос относительно участия внутриклеточного энергетического метаболизма стволовых клеток в реализации эффектов воздействия внешних факторов, прежде всего физических. По-видимому, пластичность энергетического метаболизма МСК позволяет обеспечить разные траектории пролиферации, прежде всего – сохранение стволовости, переход к дифференцировке или вступление в апоптоз [3].

В ряду других показателей уровень лактата в клетках может выступать удобным биохимическим индикатором, иллюстрирующим состояние энергетического метаболизма МСК [3]. Согласно классическим представлениям, лактат считается интермедиатом анаэробного метаболизма мышечных клеток, однако накопленные экспериментальные данные позволяют считать, что лактат может выступать одним из ключевых регуляторов метаболизма во многих клетках [4-7]. В частности, известно, что нарушение работы цепи переноса электронов в митохондриях и последующее увеличение продукции лактата стимулируют стволовые клетки волос и запускают цикл их роста [7, 8]. Также установлено, что лактат стимулирует модификацию гистоновых белков, запуская экспрессию генов в макрофагах, которые меняют свои провоспалительные и антибактериальные функции на противовоспалительные и репаративные [9, 10].

К настоящему времени показано, что наносекундные микроволновые импульсы способны оказывать разнонаправленное влияние на пролиферацию костномозговых МСК [11, 12]. При этом данных о влиянии микроволнового излучения, в том числе импульсного, на метаболические и энергетические показатели стволовых клеток в литературе обнаружить не удалось. В ряде случаев регуляторами метаболизма лактата в стволовых клетках могут выступать митохондрии [13]. Установлено, что именно эти органеллы, ответственные за процессы энергетического обмена и продукцию аденозинтрифосфата в клетках, играют ключевую роль в регуляции функций МСК посредством различных механизмов [14]. Таким образом, митохондрии могут выступать в качестве эффективных мишеней для влияния на пролиферацию МСК. Важно отметить, что ранее был продемонстрирован факт чувствительности митохондрий к действию наносекундных микроволновых импульсов, что проявлялось в изменении уровня окислительного фосфорилирования и активности ферментов антиоксидантной защиты [15-17]. Поскольку лактат способен непосредственно окислятся в митохондриях [18], можно допустить, что уровень лактата играет важную роль в энергетическом статусе стволовых клеток и является регулятором их пролиферативного потенциала.

Таким образом, цель настоящей работы – изучить скорость пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани лабораторных крыс и оценить уровень лактата in vitro после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами.

Методы и организация исследования. Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными и санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник [19]. На проведение исследования было получено разрешение Комиссии по биоэтике БИ Ни ТГУ (протокол № 33 от 05.06.2024, рег. номер 56). Используемые в эксперименте диссоциирующие агенты, ингибиторы, антибиотик, питательные среды для культуры клеток и культуральный пластик были закуплены у научно-производственного предприятия «ПанЭко» (Россия).

Исследование выполнено на 20 культурах клеток, выделенных из висцерального жира половозрелых лабораторных крыс-самок «Wistar» одного помета и возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме, со свободным доступом к воде. Кормление животных осуществлялось стандартным кормом для лабораторных крыс и мышей «Дельта Фидс» (компания «БиоПро», г. Новосибирск) в утренние часы (с 09.00 до 10.00).

Методика выделения висцерального жира включала в себя следующие этапы: отмывание от эритроцитов, обработка 0,05-0,1% раствором коллагеназы, центрифугирование, аспирирование. Далее выделенные клетки инкубировались и культивировались при температуре 37°С и 100% влажности. Смена культуральной среды проводилась каждые 3-е суток. После завершения культивирования адгезированные клетки монослоя снимались с поверхности культуральных флаконов с помощью 0,25% раствора трипсина, далее проводилась инкубация в течение 7-10 мин при 37°С. Полученная клеточная суспензия отмывалась стерильной питательной средой, после чего оценивались жизнеспособность клеток и клеточность культуры с помощью микроскопа Optika XDS-2SFL (Италия) при 20-кратном увеличении. Жизнеспособность стволовых клеток жировой ткани после культивирования составляла 91,5±2%. При проведении эксперимента с воздействием наносекундными микроволновыми импульсами для каждого режима использовалось по 4 флакона с клеточными культурами. Однократное облучение культур клеток проводилось на 14-15-е сутки культивирования при достижении клетками 80% степени покрытия культуральной поверхности. Каждая культура до начала эксперимента содержала в себе от $37{,}5\times10^5$ до $57{,}5\times10^5$ клеток.

В зависимости от использованных режимов воздействия наносекундными микроволновыми импульсами, полученные культуры стволовых клеток жировой ткани разделялись на 5 групп: контрольные культуры клеток (n=4), которые не подвергались никаким воздействиям и располагались в CO_2 инкубаторе; тестируемые опытные культуры клеток (n=16), которые подвергались однократному воздействию 50 или 100 наносекундных микроволновых импульсов (ИПМИ) с пиковой плотностью потока мощности (пППМ) 140 Вт/см^2 и частотами повторения импульсов 8 и 13 Гц. В качестве источника микроволнового излучения использовался импульсный лабораторный генератор на основе магнетрона МИ-459. Во время воздействий клеточные культуры помещались на расстоянии 20 см от рупора антенны генератора, в зоне сформировавшейся волны ИПМИ [20].

Определение концентрации лактата в клеточных культурах проводилось методом абсорбционной фотометрии [21] с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум» (Санкт-Петербург) и биохимического полуавтоматического анализатора «Chem-7» (Erba Group) при длине волны 500 нм. Уровень лактата измерялся в ммоль/л, на графике динамика лактата представлена в процентах относительно лактата до облучения, принятого за 100%.

Уровень пролиферации клеток оценивался подсчетом клеток с использованием микроскопа XDS-2SFL (Optika, Италия) при 20-кратном увеличении. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием возможностей программы Statistica 8.0 for Windows. Полученные результаты представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего арифметического (M±m) для всех групп экспериментальных животных в динамике. Значимость различий величин между контрольными и облученными показателями определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка состояния культур стволовых клеток, выделенных из висцеральной жировой ткани, выявила наличие эффекта влияния наносекундных микроволновых импульсов (рис. 1), который зависел от частоты повторения импульсов, а также от количества импульсов за сеанс. Воздействие на клетки наносекундными импульсами индуцировало три типа эффектов:

а) стимуляцию пролиферации;

б) ингибирование пролиферации;

в) отсутствие реагирования.

Максимальный эффект стимуляции пролиферации клеток в культурах наблюдался после воздействия 50 наносекундными импульсами через 72 часа и был сопоставим по величине с реакциями как после воздействия с частотой повторения

8 Гц, так и с частотой 13 Гц (рис. 1). При этом после воздействия с частотой повторения 8 Гц стимуляция процесса пролиферации запускалась уже через 24 часа, а после воздействия 13 Гц – только через 72 часа. Воздействие с бо́льшим количеством импульсов (100) приводило к ингибированию, т.е. к уменьшению количества клеток в культуре через 24 часа по сравнению с количеством клеток в контрольных образцах. Однако через 72 часа после воздействия 100 импульсов ИПМИ с обеими частотами повторения различий в показателе пролиферации в облученных образцах в сравнении с контрольными не обнаруживалось.

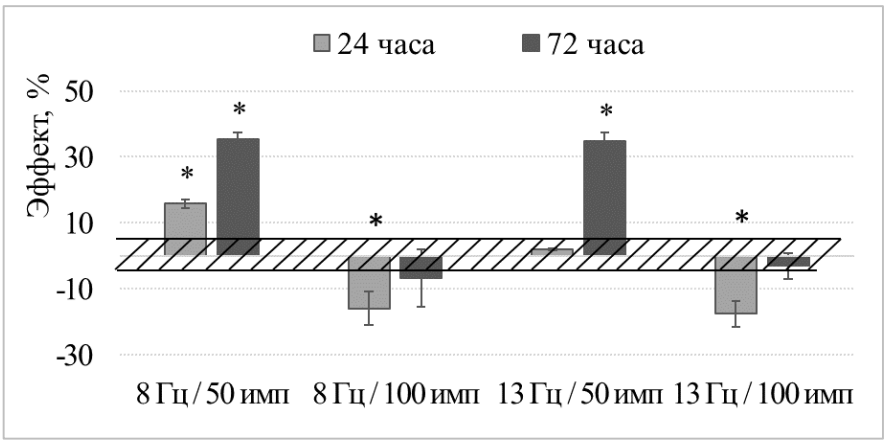


Рис. 1. Изменение пролиферации стволовых клеток из жировой ткани лабораторных крыс Wistar (*in vitro*) после воздействия ИПМИ с разными частотами и количеством наносекундных импульсов (пППМ – 140 Вт/см^2)

Примечание: ИПМИ – наносекундные микроволновые импульсы; пППМ – пиковая плотность потока мощности; ***** – различия статистически значимы по отношению к показателям контрольных культур клеток; заштрихованное пространство – 95% доверительный интервал среднего значения показателя в группе контрольных клеточных культур, $p \leq 0{,}05$.

Как отмечалось ранее, на пролиферативную активность стволовых клеток непосредственно влияет как уровень клеточного метаболизма, так и отдельные продукты энергетического обмена, в частности лактат, поскольку он помимо энергетической функции играет еще и сигнальную роль, в совокупности с другими факторами обеспечивая либо пролиферацию, либо дифференцировку [4-7]. Поэтому была проведена оценка связи лактата с пролиферативной активностью клеток (в форме стимуляции или ингибирования) после воздействия микроволновых импульсов.

По результатам проведенных экспериментов было установлено, что воздействие с бо́льшим количеством импульсов ИПМИ (100) увеличивало содержание лактата в культуре по сравнению с контролем (рис. 2). При этом стимуляция пролиферации стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СКжт) отсутствовала, поскольку увеличения числа клеток в культуре не наблюдалось (рис. 1).

В то же время воздействие с малым количеством импульсов (50) приводило как к снижению количества лактата в культуре (при частоте повторения 8 Гц), так и к увеличению его содержания (после воздействия с частотой 13 Гц), и в обоих случаях эффект наблюдался только через 72 часа. При этом оба этих режима воздействия стимулировали пролиферацию СКжт (рис. 1). Подобный рост пролиферации на фоне как снижения, так и повышения уровня лактата после воздействия ИПМИ с разными частотами и разным количеством импульсов, по-видимому, указывает на активацию разных механизмов стимуляции пролиферации облученных клеток.

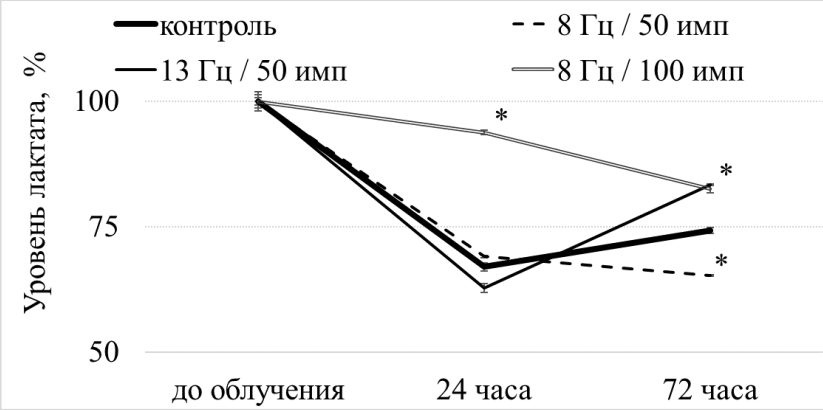


Рис. 2. Изменение содержания лактата в культурах стволовых клеток жировой ткани лабораторных крыс Wistar после воздействия ИПМИ с разными частотами повторения и количеством наносекундных импульсов (пППМ – 140 Вт/см^2)

Примечание: ИПМИ – наносекундные микроволновые импульсы; пППМ – пиковая плотность потока мощности; * – изменение уровня лактата представлено в процентах относительно исходного показателя (до облучения), различия статистически значимы по отношению к показателям контрольных культур клеток, $p \leq 0,05$.

Судя по всему, повышение уровня лактата, как результат переключения на анаэробный гликолиз, может быть обусловлено нарушением дыхательной цепи митохондрий, индуцированным воздействием ИПМИ. Это подтверждается ранее полученным результатом о нарушении функционирования митохондрий после воздействия ИПМИ с аналогичными режимами. В работе Князевой с соавт. (2016) было показано, что воздействие ИПМИ (пППМ 70-700 Вт/см^2 и частотами повторения 8 и 13 Гц (количество импульсов 50-100) снижает коэффициент дыхательного контроля, и, соответственно, ингибирует перенос электронов в дыхательной цепи [16]. При сниженном потреблении энергетических эквивалентов в митохондриях снижается и потребление пирувата в цикле Кребса. В связи с этим пируват будет превращаться в лактат, что повлечет переход к анаэробному метаболизму. Если клетка идет по гликолитическому пути метаболизма с повышением уровня лактата, то это обеспечивает продолжение пролиферации стволовых клеток без их дифференцировки [3].

Замедление процессов пролиферации клеток можно объяснить с точки зрения снижения содержания АТФ. Как ранее было установлено [17], воздействие ИПМИ способно изменять уровень АФК и активность ферментов антиоксидантной защиты, нарушая при этом эффективность работы ЭТЦ и уровень сопряжения окисления и фосфорилирования [16], что сопровождается дезэнергизацией клеток. Поэтому повышение содержания лактата в облученных культурах можно рассматривать как адаптивное явление, нацеленное на противодействие сниженного энергетического потенциала. Молочная кислота при этом становится доступным энергетическим субстратом [18].

Заключение. Таким образом, количество клеток в облученных культурах СКжт после воздействия ИПМИ с разными режимами может как увеличиваться, так и снижаться. Увеличение количества клеток, по-видимому, запускалось в результате стимуляции определенных кальций-связывающих белков, которые способны усиливать пролиферацию клеток [22]. При этом влияние электромагнитных импульсов на процессы связывания ионов кальция с примембранным слоем клеток и белками может быть объяснено моделью Adey [23].

С точки зрения снижения количества клеток в культуре можно рассмотреть несколько причин: а) активация белков, ингибирующих пролиферацию, б) переключение пролиферирующих клеток на путь дифференцировки и, наконец, в) вступление клеток в апоптоз. Поскольку в доступной литературе не удалось обнаружить данных о кальций-связывающих белках-ингибиторах процессов пролиферации СК, то в качестве

основной причины можно рассмотреть варианты б) и в). При этом ключевым моментом регуляции пролиферации может выступать изменение энергетического метаболизма клеток и, соответственно, его биохимических показателей.

Энергетический метаболизм клеток имеет большое значение для успешного культивирования клеток, в том числе и стволовых. Клетки организма по мере их дифференцировки все в большей степени переходят к окислительному фосфорилированию как к основному источнику АТФ. У тотипотентных клеток митохондрий мало, поэтому преобладает гликолиз [4]. Кроме того, преимущественный анаэробный гликолиз и увеличение синтеза лактата служат показателем повышенной скорости деления клеток при недостаточной обеспеченности их кислородом.

Поскольку при дифференцировке стволовых клеток гликолиз является основным процессом производства энергии, в среду выделяется больше молочной кислоты по мере увеличения числа клеток. Когда плотность клеток увеличивается почти до слияния, ацидоз среды отключает гликолиз, что приводит к остановке роста или даже гибели клеток. Экспериментально это подтверждается тем, что при добавлении бикарбоната натрия для увеличения pH среды усиливается гликолиз, окислительный метаболизм, а также выработка АТФ, что позволяет стволовым клеткам размножаться до более высокой плотности [24].

В принципе, уменьшение количества клеток после воздействия ИПМИ может быть объяснено вступлением клеток в апоптоз (вариант «в»). Но в настоящем исследовании этот аспект снижения стволовости не изучался и будет предметом дальнейших экспериментов.

Отсутствие видимого эффекта изменения скорости пролиферации после воздействия ИПМИ при увеличении уровня лактата (10%) указывает на возможность одновременной стимуляции как кальций-зависимых белков, так и продукции лактата. В результате наносекундные импульсы, оказывая в равной степени одинаковое по величине, но противоположное по направлению влияние, тем самым обеспечивают отсутствие наблюдаемого эффекта в пролиферации стволовых клеток.

Таким образом тонкая регуляция энергетического метаболизма стволовых клеток может переключать траекторию развития стволовых клеток или улучшать условия получения полипотентных клеток, что представляется полезным для медико-биологических приложений. Благодаря высокой эффективности перепрограммирования и дифференциации появляется возможность получать высококачественные стволовые клетки для целей клеточной терапии и косметологии [25, 26].

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FWRM-2021-0002).
Financing. The work was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FWRM-2021-0002).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Ghadban, S. Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine: Looking Forward. / S. Al-Ghadban, M. Artiles, B.A. Bunnell // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2022. – No. 9. – P. 837464. DOI: 10.3389/fbioe.2021.837464.
2. Лыков, А.П. Мезенхимальные стволовые клетки: свойства и клиническое применение / А.П. Лыков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – № 43920. – С. 40-53. DOI: 10.18699/SSMJ20230204.
3. Liu, W. Regulation of energy metabolism in human pluripotent stem cells / W. Liu, G. Chen // Cellular and molecular life sciences. – 2021. – Vol. 78. – P. 8097-8108. DOI: 10.1007/s00018-021-04016-0.
4. Метаболическая регуляция дифференцировки стволовых клеток млекопитающих / П.А. Тюрин-Кузьмин, А.Ю. Молчанов, В.И. Чечехин [и др.] // Биохимия. – 2020. – Т. 65. – № 3. – С. 307-323. DOI: 10.31857/S0320972520030021.
5. Влияние свободных жирных кислот на накопление липидов, активацию лизосом и

сдвиг метаболизма различных культивируемых клеток в сторону гликолиза / Х.С. Вишнякова, К.В. Попов, Х. Пан [и др.] // Молекулярная биология. – 2021. – Т. 55. – № 4. – С. 683-696. DOI: 10.31857/S0026898421040145.
6. Лактат: новый взгляд на роль эволюционно древнего метаболита / О.П. Шатова, П.В. Шегай, А.А. Заболотнева [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 108. – № 12. – С. 1575-1591. DOI: 10.31857/S0869813922120111.
7. Lactate and lactylation in cancer / J. Chen, Z. Huang, Y. Chen [et al] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10. – No. 38. DOI: 10.1038/s41392-024-02082-x.
8. Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation / A. Flores, J. Schell, A. Krall [et al.] // Nature Cell Biology. – 2017. – Vol. 19. – P. 1017-1026. DOI: 10.1038/ncb3575.
9. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation / D. Zhang, Z. Tang, H. Huang [et al.] // Nature. – 2019. – Vol. 574. – P. 575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
10. Mesenchymal stem cells influence monocyte/macrophage phenotype: Regulatory mode and potential clinical applications / D. Lu, X. Jiao, W. Jiang [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 165. – P. 115042. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115042.
11. Пролиферативная активность клеток костного мозга крыс после облучения наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением / А.В. Керея, А.А. Гостюхина, С.А. Межерицкий [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2019. – Т. 3. – № 2. – С. 6-12.
12. Возможности регуляции пролиферативного потенциала стволовых клеток посредством наносекундных импульсных микроволн / А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, М.А. Большаков [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2021. – Т. 5. – № 1. – С. 181-198. DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_01_15.
13. Влияние лактата на митохондриальную активность в клетках эндотелия при остром токсическом действии бета-амилоида in vitro / Я.В.Горина, Е.Д. Хилажева, А.И. Мосягина [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 108. – № 6. – С. 712-724. DOI: 10.31857/S0869813922060024.
14. Yan, W. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells / W. Yan, S. Diao, Z. Fan // Stem Cell Research and Therapy. – 2021. – Vol. 17. – No. 12(1). – P. 140.
15. Response of mice liver mitochondria to repetitive pulsed microwaves and X-rays / I.R. Knyazeva, M.A. Bolshakov [et al.] // Russian physics journal. – 2012. – Vol. 55. – No. 10/3. – P. 194-198.
16. Дыхание митохондрий после воздействия наносекундных микроволновых импульсов: зависимость от количества импульсов / И.Р. Князева, М.А. Большаков, О.П. Кутенков [и др.] // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2016. – Т. 59. – № 9/2. – С. 70-74.
17. Оценка активности ферментов антиоксидантной защиты митохондрий печени мышей после воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения / М.А. Большаков, Л.П. Жаркова, В.В. Иванов [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2012. – № 3. – С. 122-136.
18. Ширманова, М.В. Метаболическая гетерогенность опухолей / М.В. Ширманова, С.Д. Синюшкина, А.Д. Комарова // Молекулярная биология. – 2023. – Т. 57. – № 6. – С. 1130-1149. DOI: 10.31857/S0026898423060186.
19. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС О защите животных, использующихся для научных целей. – Страсбург. 22.09.2010.
20. Application of nanosecond microwave pulses in batch regime for healing of burn wounds / R.V. Tsygankov, V.V. Rostov, M.A. Bolshakov [et al.] // International Research Journal. – 2024. – № 1. – P. 1-17. DOI: 10.23670/IRJ.2024.139.11.
21. Долгова, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
22. Роль EF-hand Ca2+/Mg2+-связывающего белка тескалцина в процессах пролиферации и дифференцировки клеток / К.Г. Колобынина, В.В. Соловьева, В.З. Слепак [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 28-34.
23. Adey, W.R. Biological effects of electromagnetic fields. / W.R. Adey // Journal of Cell Biochemistry. – 1993. – Vol. 51. – No. 4. – P. 410-416.
24. Liu, Y. Metabolic regulation of mesenchymal stem cell in expansion and therapeutic application / Y. Liu, T. Ma // Biotechnology Progress. – 2015. – № 31. – P. 468-481. DOI: 10.1002/btpr.2034.
25. Патент на изобретение RU 2811662 C1. Способ стимуляции заживления ожоговых травм в эксперименте: N 2023110944, заявлено 26.04.2023; опубл. 15.01.2024 / А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, М.А. Большаков [и др.].
26. Стимуляция заживления ожоговых ран у крыс наносекундными микроволновыми импульсами / А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, М.А. Большаков [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 1. – С. 1-7. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_8.

REFERENCES

1. Al-Ghadban S., Artiles M., Bunnell B.A. Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine: Looking Forward. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, vol. 9, p. 837464. DOI: 10.3389/fbioe.2021.837464.
2. Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical application. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2023, vol. 43920, pp. 40-53. DOI: 10.18699/SSMJ20230204. (in Russ.)
3. Liu W., Chen G. Regulation of energy metabolism in human pluripotent stem cells. *Cellular and molecular life sciences*, 2021, vol. 78, pp. 8097-8108. DOI: 10.1007/s00018-021-04016-0.
4. Tyurin-Kuzmin P.A., Molchanov A.Yu., Chechekhin V.I., Ivanova A.M., Kulebyakin K.Yu. Metabolic regulation of mammalian stem cells differentiation. Review. *Biochemistry*, 2020, vol. 85, no 3, pp. 307-323. DOI: 10.31857/S032097 2520030021. (in Russ.)
5. Vishnyakova Kh.S., Popov K.V., Pan X. Jasko M.V., Yegorov E.E. Long-chain free fatty acids influence lipid accumulation, lysosomes activation and a glycolytic shift in various cells *in vitro*, *Molecular biology*, 2021, vol. 55, no. 4, pp. 683-696. DOI: 10.31857/S0026898421040145. (in Russ.)
6. Shatova O.P., Shegay P.V., Zabolotneva A.A., Shestopalova A.V., Kaprin A.D. Lactate: A New Look at the Role of an Evolutionarily Ancient Metabolite. Russian journal of physiology, 2022, vol. 108, no 12, pp. 1575-1591. DOI: 10.31857/ S0869813922120111. (in Russ.)
7. Chen J., Huang Z., Chen Y. Tian H., Chai P. et al. Lactate and lactylation in cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 2025, vol. 10, no. 38. DOI: 10.1038/s41392-024-02082-x.
8. Flores A., Schell J., Krall A. Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation. *Nature Cell Biology*, 2017, vol. 19, pp. 1017-1026. DOI: 10.1038/ncb3575.
9. Zhang D., Tang Z., Huang H., Zhou G., Cui Ch. et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, vol. 574, pp.575-580. DOI:10.1038/s41586-019-1678-1
10. Lu D., Jiao X., Jiang W. et al. Mesenchymal stem cells influence monocyte/macrophage phenotype: Regulatory mode and potential clinical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 165, 2023, 115042. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115042.
11. Kereya A.V., Gostyukhina A.A., Mezheritsky S.A. et al. Proliferative activity of bone narrow mononuclear cells of rats after irradiation by nanosecond microwave pulses. *Modern Issues of Biomedicine*, 2019, vol. 3, no. 2, pp. 6-12. (in Russ.)
12. Samoilova A.V., Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A. et al. Possibilities to control the proliferation of hematopoietic stem cells after irradiation by nanosecond microwave pulses. *Modern Issues of Biomedicine*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 181-198. DOI: 10.51871/2588-0500_ 2021_05_01_15. (in Russ.)
13. Gorina Ya.V., Khilazheva E.D., Mosyagina A.I. et al. Influence of lactate on mitochondrial activity in endothelial cells in Experimental in vitro with Acute Toxic Effect of Beta-Amyloid in vitro. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*, 2022, vol. 108, no. 6, pp. 712-724. DOI: 10.31857/S0869813922060024. (in Russ.)
14. Yan W., Diao S., Fan Z. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research and Therapy*, 2021, vol. 17, no. 12(1), p. 140.
15. Knyazeva I.R., Bolshakov M.A., Ivanov V.V. et al. Response of Mice Liver Mitochondria to Repetitive Pulsed Microwaves and X-Rays. *Russian physics journal*, 2012, vol. 55, no. 10/3, pp. 194-198.
16. Knyazeva I.R., Bolshakov M.A., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Mitochondrial respiration after exposure to nanosecond microwave pulses: dependence on the number of pulses. *Russian Physics Journal*, 2016, vol. 59, no. 9/2, pp. 70-74. (in Russ.)
17. Bolshakov M.A., Zharkova L.P., Ivanov V.V., Kereya A.V. et al. Evaluation of the activity of antioxidant defense enzymes of mouse liver mitochondria after exposure to nanosecond pulse-periodic microwave radiation. *Bulletin of Tomsk State University. Biology*, 2012, no. 3, pp. 122-136. (in Russ.)
18. Shirmanova M.V., Sinyushkina S.D., Komarova A.D. Metabolic heterogeneity of tumors. *Molecular Biology*, 2023, vol. 57, no. 6, pp. 1130-1149. DOI: 10.31857/S0026898423060186. (in Russ.)
19. Directive 2010/63/eu of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. (in Russ.)
20. Tsygankov R.V., Rostov V.V., Bolshakov M.A. et al. Application of nanosecond microwave pulses in batch regime for healing of burn wounds. *International Research Journal*, 2024, no. 1, pp. 1-17. DOI: 10.23670/IRJ.2024.139.11. (in Russ.)
21. Dolgova V.V., Menshikova V.V. Clinical laboratory diagnostics: national guidelines: in 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media, 2012, 928 p. (in Russ.)
22. Kolobynina K.G., Solovieva V.V., Slepak V.Z., Rizvanov A.A. The role of the EF-hand Ca2+/Mg2+-binding protein tescalcin in cell proliferation and differentiation. *Genes and Cells*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 28-34. (in Russ.)
23. Adey W.R. Biological effects of electromagnetic fields. *Journal of Cell Biochemistry*, 1993, vol. 51, no. 4, pp. 410-416.

24. Liu Y., Ma T. Metabolic regulation of mesenchymal stem cell in expansion and therapeutic application. *Biotechnology Progress*, 2015, no. 31, pp. 468-481. DOI: 10.1002/btpr.2034.
25. Samoilova 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 RU2811662C1, 2024. (in Russ.)
26. Samoilova A.V., Gostyukhina A.A. Bolshakov M.A. Stimulation of burn wound healing in rats by nanosecond microwave pulses. *Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1-7. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_8. (in Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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 «НИ ТГУ», Томск, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru.
Анна Викторовна Самойлова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела физической электроники, Институт сильноточной электроники СО РАН; доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, 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 «НИ ТГУ», Томск, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru.
Ольга Сергеевна Дорошенко – младший научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии, филиала ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, Москва; старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, Томск, e-mail: doroshenko.olga.95@mail.ru.
Михаил Алексеевич Большаков – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных, ФГОУ ВО «НИ ТГУ», Томск, e-mail: mbolshk@yandex.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lyubov P. Zharkova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics, Institute of High Current Electronic, Tomsk; Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru.
Anna V. Samojlova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Physical Electronics, Institute of High Current Electronic, Tomsk; Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: kereya21@mail.ru.
Alena A. Gostyukhina – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Experimental Laboratory of Biomedical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Moscow; Associate Professor of the Department of Vertebrate Zoology and Ecology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru.
Olga S. Doroshenko – Junior Researcher of the Experimental Laboratory of Biomedical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Moscow; Senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: doroshenko.olga.95@mail.ru.
Mikhail A. Bol'shakov – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: mbolshk@yandex.ru.

Для цитирования: Связь пролиферации стволовых клеток из жировой ткани лабораторных крыс с уровнем лактата после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами / Л.П. Жаркова, А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2025. – Т. 9. – № 2(32). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_02_7

For citation: Zharkova L.P., Samojlova A.V., Gostyukhina A.A., Doroshenko O.S., Bol'shakov M.A. Association of stem cell proliferation from adipose tissue of laboratory rats with lactate levels after exposure to nanosecond microwave pulses. *Modern Issues of Biomedicine*, 2025, vol. 9, no. 2(32). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_02_7