

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И САЛЬНИКА КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Гуляева Н.И.¹, Владимирский В.Е.¹, Владимирский Е.В.¹, Каячев А.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Исследование проведено на беспородных белых крысах (самцах). Методом слепой выборки животные были разделены на группы: группа 1 (n=8) – получала низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) с помощью аппарата «Узор А-2К» на область передней брюшной стенки в дозе 0,5-1,0 Дж/см², длиной волны 890 нм (время экспозиции 5 минут) десятикратно; группа 2 (n=8) – контроль, животные не подвергались облучению. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование сальника и сердца с определением мезенхимных стволовых клеток (МСК) с учетом их положительной экспрессии к CD73, CD90, CD105, Ki-67, отрицательной экспрессии к CD 34, CD45 и количественной оценкой процентного содержания положительно окрашивающихся клеток. В сальнике крыс был выявлен липолиз адипоцитов, их разрушение и формирование местной воспалительной реакции. Развитие воспаления сопровождалось появлением фибробластоподобных клеток (ФПК) и формированием зон склероза. В участках локализации ФПК установлено увеличение процентного содержания клеток, экспрессирующих маркеры, характерные для МСК и пролиферирующих клеток. В сердце наблюдалось развитие липоматоза при неизменном содержании МСК и пролиферирующих клеток. Сделан вывод об отсутствии миграции МСК в сердце из сальника крыс при его облучении низкоинтенсивным инфракрасным лазером.

Ключевые слова: низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение, сердце, сальник, мезенхимные стволовые клетки, эксперимент.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN THE HEART AND OMENTUM OF RATS INDUCED BY LOW-LEVEL INFRARED LASER IRRADIATION

Gglyaeva N.I.¹, Vladimirsky V.E.¹, Vladimirsky E.V.¹, Kayachev A.P.¹

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru

The study was performed in white male rats randomly divided into two groups. Group No.1 (n=8) received low-level infrared laser irradiation (LLLR) on the anterior abdominal wall using an Uzor A-2K laser apparatus (dose 0.5-1.0 J/cm², wavelength 890 nm) 10 times for 5 min. Control group No.2 were not irradiated. The authors determined histological and immunohistochemical characteristics of the heart and the omentum, determined a mesenchymal stem cells (MSCs) taking into account the positive expression to CD73, CD90, CD105, Ki-67, negative expression to CD34, CD45 and percentage of positively stained cells. In the omentum we identified lipolysis and cytolysis in adipocytes with the development of local inflammatory response that caused appearance of fibroblast-like cells (FLCs) and sclerosis. In the areas of FLCs localization there was increase in the percentage of cells expressing markers specific to MSCs and proliferating cells. In the heart we detected development of lipomatosis with invariable amount of MSCs and proliferating cells. The conclusion was made that there was no migration of MSCs into the heart from the omentum of rats when they were irradiated with the LLLR.

Keywords: low-level infrared laser radiation, heart, omentum, mesenchymal stem cells, experiment.

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) – это нетепловая доставка фотонов в видимом или ближнем инфракрасном диапазоне (405-1000 нм) с низкой мощностью (1–500 мВт), которая вызывает благоприятный биологический ответ в клетках и тканях. НИЛИ стимулирует повышенное окисление цитохром-С-оксидазы и увеличение скорости переноса

электронов в митохондриях, что приводит к увеличению производства АТФ и оказывает многие положительные влияния на ткани. Отсутствие значимых побочных эффектов и минимальное число противопоказаний делает лазерное излучение перспективным методом терапии во многих областях медицины. В последнее время появились работы, в которых НИЛИ используется для стимуляции мезенхимных стволовых клеток (МСК), локализующихся в красном костном мозге или жировой ткани [1]. Высокая скорость пролиферации, способность к дифференцировке в разные клеточные линии, а также возможность получения клеток для трансплантации из собственных тканей организма делает перспективным использование МСК в практической медицине. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали положительное влияние НИЛИ на выживаемость МСК, полученных из жировой ткани, и секрецию ими факторов роста. Установлено также кардиопротекторное действие НИЛИ [2]. Однако благотворное влияние МСК на работоспособность миокарда имеет некоторые ограничения, связанные с доставкой выделенных и культивированных МСК в сердце, низкими показателями их приживления в поврежденных участках миокарда [3]. Поэтому в настоящее время осуществляется поиск оптимальных методов введения или доставки МСК в миокард. Одним из них является облучение лазером тканей, богатых МСК, с целью усиления их миграционной способности. Zaunab H. с соавторами [4] опубликовали данные о том, что при облучении красного костного мозга с помощью НИЛИ, имеющего длину волны 804 нм и дозу 1 Дж/см², происходит усиление пролиферации МСК и осуществляется их миграция в сердце. По сравнению с красным костным мозгом именно жировая ткань обладает более многочисленным резервом МСК, их легче получить с меньшим количеством осложнений [5]. Однако в доступной литературе авторы не нашли информации о влиянии облучения сальника с помощью НИЛИ на усиление миграции МСК в сердце.

Цель исследования – изучить в сравнительном аспекте изменения гистологического строения сердца и сальника, установить особенности экспрессии в них маркеров, характерных для пролиферирующих и мезенхимных стволовых клеток, для оценки возможной миграции МСК из сальника в сердце при облучении экспериментальных крыс низкоинтенсивным инфракрасным лазером, применяемым десятикратно на область передней брюшной стенки с помощью аппарата «Узор А-2К» с лучевой нагрузкой 0,5-1,0 Дж/см² и длиной волны 890 нм.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на беспородных белых крысах (самцах, средняя масса тела 379,00±15,45 г). Методом слепой выборки животные были разделены на группы: основную - группу 1, крысы которой (n=8) получали низкоинтенсивное инфракрасное лазерное

облучение длиной волны 890 нм с помощью аппарата «Узор А-2К» на область передней брюшной стенки в дозе 0,5-1,0 Дж/см², с экспозицией 5 минут, десятикратно; контрольную – группу 2 (n=8), животные которой подвергались таким же подготовительным мероприятиям, что и в группе 1, но не были облучены.

Для выведения из эксперимента животных по одному помещали в стеклянный сосуд, содержащий кусочек ваты, пропитанный этиловым эфиром в дозе, в 3 раза превышающей наркотическую. После засыпания животного с целью эвтаназии применяли цервикальную дислокацию. Все процедуры эвтаназии проводили с соблюдением этических принципов «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Для проведения эксперимента было получено разрешение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, протокол № 3 от 11 марта 2019 года.

У животных забирали сальник и сердце в области верхушки, фиксировали в забуференном нейтральном формалине, заливали в парафин, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения иммуногистохимических реакций с целью выявления в тканях мезенхимных стволовых клеток применяли кроличьи моноклональные противокрысиные антитела системы Diagnostic Biosystems, с помощью которых определяли экспрессию в клетках сальника и сердца CD73, CD90, CD105, CD34 и CD45. Использовали антитела к CD73 (ab175396), CD90 (ab92574), CD105 (ab231673), CD 34 (ab81289) и CD45 (ab10558), для определения пролиферирующих клеток выявляли экспрессию Ki-67(ab15580). Окрашивание проводили согласно протоколу с использованием системы детекции HRP/DAV DetectionSistem. Для определения специфичности окрашивания применяли отрицательный контроль, для проведения которого при окрашивании срезов первичное антитело заменяли раствором фосфатного буфера. После окрашивания гистологических препаратов в левом желудочке сердца осуществляли подсчет клеток, экспрессирующих соответствующие антигены, в 4 зонах: в стенке кровеносных сосудов (зона 1), в субэпикардальной зоне миокарда (зона 2), в субэндокардальной зоне миокарда (зона 3) и в средней части миокарда (зона 4). В сальнике подсчет клеток проводили в стенке и вокруг кровеносных сосудов (зона 1) и в участках локализации фибробластоподобных клеток (ФПК) (зона 2). В каждой зоне сальника и сердца при увеличении микроскопа на 1000 подсчет осуществляли в 10 полях зрения с вычислением процентного содержания положительно окрашенных клеток. Микроскопирование и фотографирование препаратов проводили с помощью микроскопа «Ломо Микмед-6» и цифровой фотокамеры TourCam.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO и пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. При совпадении показателей средней арифметической (M) и медианы (Me) для оценки показателей использовались методы параметрической статистики. Для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера (F), при оценке статистической достоверности различий использовали двухвыборочный критерий Стьюдента (t); при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна - Уитни (U). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В сальнике животных экспериментальной группы под действием НИЛИ наблюдали расширение сосудов микроциркуляторного русла, появление периваскулярных полиморфноклеточных и лимфомакрофагальных инфильтратов разных размеров (рис. 1А). Адипоциты, расположенные в участках воспаления, имели признаки липолиза, часть клеток подвергалась деформации и разрушению (адипоцитоллиз) (рис. 1В).

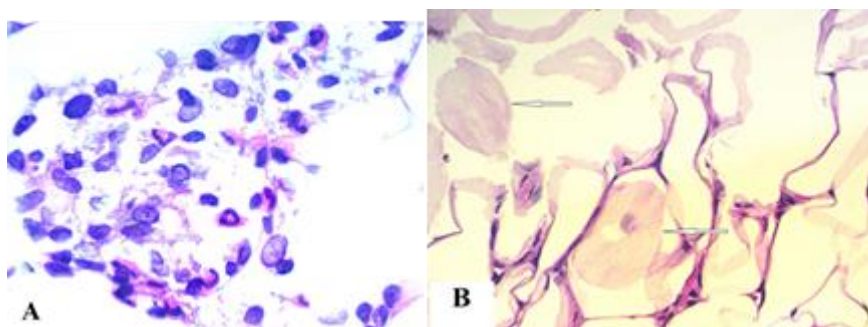


Рис. 1. Сальник животных экспериментальной группы (группа 1): А – воспалительный инфильтрат; В – адипоциты в состоянии липолиза (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1000$

В зонах адипоцитоллиза располагались клетки многоугольной или веретеновидной формы, имеющие фенотип фибробластов (фибробластоподобные – ФПК). ФПК формировали пласты, вокруг которых отмечалось развитие соединительной ткани.

Известно, что основным фотоакцептором НИЛИ в клетках млекопитающих является цитохром–С-оксидаза митохондрий, поглощающая свет в диапазоне от 630 до 900 нм. Под влиянием НИЛИ происходит повышение окисления цитохром–С-оксидазы, ускорение переноса электронов и увеличение синтеза АТФ в клетках. Некоторые молекулы, например мембранные хромофоры, после поглощения фотона света переходят на некоторое время в возбужденное состояние, взаимодействуют с кислородом, что приводит к образованию

реакционноспособного синглетного кислорода. Изменение метаболизма митохондрий и активация дыхательной цепи путем светового воздействия увеличивает также производство супероксид-анионов и перекиси водорода [6]. Образование активных форм кислорода при воздействии НИЛИ вызывает повреждение клеточных мембран адипоцитов и выход из цитоплазмы эндогенных молекул, в том числе жирных кислот и провоспалительных цитокинов [7]. Жирные кислоты и другие молекулы, выделяемые во внеклеточное пространство, действуют как молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (DAMP – damage associated molecular pattern), активируя макрофаги жировой ткани через toll-подобный рецептор 4 типа. Активация макрофагов вызывает продукцию ими фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и других провоспалительных молекул, что способствует развитию локального воспаления и разрушению части адипоцитов. Таким образом, в нашем эксперименте в сальнике экспериментальных животных с помощью НИЛИ, имеющего длину волны 890 нм и лучевую нагрузку 0,5-1 Дж/см², был получен липолитический эффект, который сопровождался развитием местного воспаления. Исходом воспалительного процесса в сальнике стало появление очагов скопления ФПК и формирование соединительной ткани. Согласно данным литературы, НИЛИ оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферацию и миграцию фибробластов, а также на их трансформацию в коллаген-синтезирующие миофибробласты [8].

В сердце животных экспериментальной группы установлено полнокровие вен и неравномерное расширение капилляров. В периваскулярных участках миокарда были выявлены лимфоидные инфильтраты с примесью гранулоцитов, появление клеток с фенотипом ФПК и нарушение правильной организации кардиомиоцитов в функциональные волокна (рис. 2А). При подсчете числа клеток в поле зрения микроскопа в зоне 4 было установлено увеличение количества адипоцитов с $16,4 \pm 8,2$ до $39,9 \pm 20,8$ ($t=3,277$, $p<0,01$) (рис. 2В).

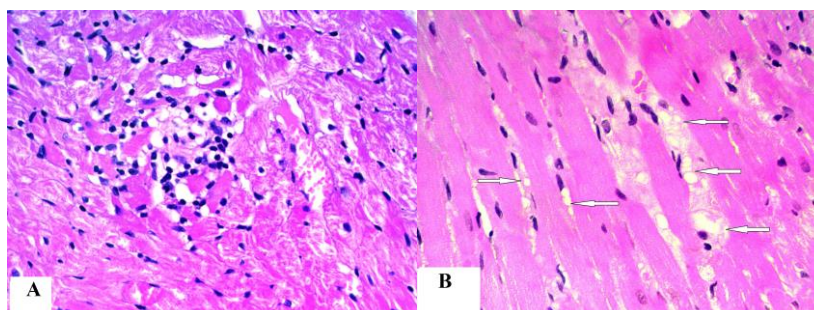


Рис. 2. Сердце животных основной группы (группа 1): А – лимфоидный инфильтрат в миокарде; В - липоматоз стромы миокарда (адипоциты указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Морфологические изменения в сердце экспериментальных крыс могут быть связаны с кратковременным увеличением под действием НИЛИ продукции провоспалительных цитокинов [9], что вызывает изменение проницаемости кровеносных сосудов и усиление миграции лейкоцитов в строму миокарда. Развитие адипоцитоза и липолиза в адипоцитах сальника под действием лазерного облучения приводит к увеличению содержания в крови животных группы 1 свободных жирных кислот (СЖК) [10]. Повышение проницаемости кровеносных сосудов сердца может способствовать поступлению СЖК в ткани и их проникновению в цитоплазму стромальных клеток и ФПК, так как преадипоциты, имеющие фенотип ФПК, экспрессируют гликопротеин CD36/FAT и внутриклеточные ацил-КоА-синтетазы, которые увеличивают поглощение жирных кислот за счет прямого транспорта через плазматическую мембрану [11]. Накопление СЖК в клетке приводит к развитию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, вызывает активацию факторов транскрипции: связывающего стеролрегулирующего элемента (SREBP-1c) и рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами γ (PPAR γ), которые запускают механизм липогенеза в клетках и способствуют, таким образом, увеличению числа адипоцитов в строме миокарда [12].

Иммуногистохимическое исследование показало, что в сальнике животных группы 1 в участках локализации ФПК происходило увеличение количества клеток, экспрессирующих маркеры, характерные для МСК – CD73, CD90, CD105. В этих же зонах установлено статистически значимое увеличение количества пролиферирующих клеток, экспрессирующих Ki-67 (табл. 1). Экспрессия соответствующих маркеров наблюдалась в клетках с фенотипом перицитов и адвентициальных клеток. В то же время сами ФПК не экспрессировали данные антигены. Содержание в сальнике клеток, экспрессирующих CD34 и CD45, соответствовало контролю. Установленная в сальнике у крыс группы 1 одинаковая динамика клеток, экспрессирующих CD73, CD90, CD105, при отсутствии изменений в содержании клеток, положительно окрашивающихся на CD45 и CD34, позволяет рассматривать эти клетки как МСК.

Таблица 1

Динамика процентного содержания клеток, экспрессирующих маркеры CD34, CD45, CD73, CD90, CD105, Ki-67, в сальнике животных групп 1 и 2 ($M \pm 2m$)

Зона 1	Группа 2		Группа 1				
	$M \pm 2m$ (%)	Me	$M \pm 2m$ (%)	Me	Критерий Фишера F	Критерий Стьюдента t	Критерий Манна - Уитни U
CD34	10,62 \pm 2,4	10,7	13,34 \pm 2,74	13,9	-	-	-
CD45	21,64 \pm 2,12	20,8	21,58 \pm 2,23	20,8	-	-	-
CD73	18,74 \pm 4,41	17,2	39,06 \pm 3,5 \uparrow	40,4	-	7,0527, p=0.0001	0.00, p=0,0090
CD90	5,48 \pm 2,14	5,8	7,80 \pm 1,50	7,8	-	-	-
CD105	20,48 \pm 4,87	20,7	23,78 \pm 4,82	22,4	-	-	-
Ki-67	4,02 \pm 0,64	3,9	4,76 \pm 1,55	4,9	-	-	-

Зона 2	Группа 2		Группа 1				
	M±2m (%)	Me	M±2m (%)	Me	Кр. Фишера F	Кр. Стьюдента t	Кр. Манна - Уитни U
CD34	16,98±2,81	16,3	20,50±3,80	20,6	-	-	-
CD45	33,90±4,53	34,8	38,42±4,01	38,0	-	-	-
CD73	32,20±8,27	29,2	50,58±5,11↑	52,5	-	3,7042,p=0,0060	1,00,p=0,0163
CD90	7,70±1,88	7,6	17,3±9,22 ↑	16,4	24,128,p=0,009	-	3,00,p=0,0472
CD105	28,76±1,92	29,1	38,88±7,38↑	40,4	14,814,p=0,023	-	2,50,p=0,0367
Ki-67	4,38±0,48	4,4	7,1±2,38 ↑	7,7	24,503,p=0,009	-	-

Примечание: ↑ - увеличение числа клеток относительно контроля; p<0,05.

Увеличение содержания МСК в сальнике под действием лазерного облучения может быть вызвано двумя факторами. Первым из них является развитие в сальнике воспаления. Вторым фактором становится непосредственное стимулирующее действие лазерного облучения на пролиферативную активность и дифференцировку МСК. Было обнаружено, что облучение инфракрасным светом активирует сигнальные каскады, которые способствуют клеточной пролиферации [13].

В сердце животных основной группы 1 в отдельных зонах установлено уменьшение содержания клеток, экспрессирующих некоторые маркеры, характерные для МСК (CD73, CD90, CD105). Однако эти изменения в основном не имели статистически значимой достоверности (табл. 2). Экспрессия Ki-67 (за исключением зоны 3), CD45 и CD34 в клетках миокарда находилась на контрольном уровне.

Таблица 2

Динамика процентного содержания клеток, экспрессирующих CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 и Ki-67 в сердце животных групп 1 и 2 (M±2m)

Зона1	Группа 2		Группа 1				
	M±2m (%)	Me	M±2m (%)	Me	Кр. Фишера F	Кр. Стьюдента t	Кр. Манна - Уитни U
CD34	5,66±1,74	5,6	4,06±1,37	4,4	-	-	-
CD45	6,94±1,74	6,8	6,06±1,22	6,2	-	-	-
CD73	34,94±2,28	35,2	26,28±2,43↓	26,2	-	5,0880,p=0,0009	0,00,p=0,0090
CD90	5,94±0,67	5,8	5,04±0,95	5,2	-	-	-
CD105	26,00±2,43	25,0	20,36±3,61↓	20,6	-	2,5395,p=0,0347	3,00,p=0,0472
Ki-67	2,18±0,92	2,0	1,86±0,77	1,8	-	-	-
	Группа 2		Группа 1				
Зона 2	M±2m (%)	Me	M±2m (%)	Me	Кр. Фишера F	Кр. Стьюдента t	Кр. Манна - Уитни U
CD34	9,18±1,53	8,6	8,18±1,09	8,6	-	-	-
CD45	17,76±2,79	18,2	17,62±2,20	18,7	-	-	-
CD73	39,50±8,53	38,9	35,72±4,04	34,1	-	-	-
CD90	9,78±1,67	9,7	7,68±0,72	7,9	-	-	-
CD105	41,92±8,69	40,3	31,38±3,07	31,2	-	-	-
Ki-67	2,16±0,60	2,0	1,88±0,75	1,8	-	-	-
	Группа 2		Группа 1				
Зона 3	M±2m (%)	Me	M±2m (%)	Me	Кр. Фишера F	Кр. Стьюдента t	Кр. Манна - Уитни U
CD34	8,28±1,23	7,9	6,14±2,51	6,6	-	-	-
CD45	12,12±2,59	11,8	12,36±2,36	11,8	-	-	-
CD73	41,98±5,18	40,8	41,86±3,42	41,8	-	-	-
CD90	8,80±2,38	9,8	5,30±0,85 ↓	5,3	-	2,7141,p=0,0265	-
CD105	33,70±9,23	31,9	29,20±6,05	28,6	-	-	-
Ki-67	3,32±1,26	3,8	2,42±0,38 ↓	2,5	11,053,p=0,03	-	-
	Группа 2		Группа 1				

Зона 4	M±2m (%)	Me	M±2m (%)	Me	Кр. Фишера F	Кр. Стьюдента t	Кр. Манна - Уитни U
CD34	3.98±1,12	3,4	5,48±2,19	6,3	-	-	-
CD45	11.86±2,50	11,9	13,14±3,38	14,0	-	-	-
CD73	34.76±2,32	34,0	32,04±2,94	32,3	-	-	-
CD90	6,18±1,99	5,8	7,14±2,87	8,0	-	-	-
CD105	31,30±4,36	30,2	26,24±4,18	25,8	-	-	-
Ki-67	4,06±1,00	3,7	2,96±0,75	2,8	-	-	-

Примечание: ↓ - уменьшение числа клеток относительно контроля; p<0,05.

Таким образом, облучение НИЛИ сальника в наших экспериментах не привело к усилению миграции МСК в сердце. Это может быть связано с тем, что нами были взяты животные без индуцируемой кардиальной патологии, у которых отсутствовал цитокиновый вектор, стимулирующий миграцию и пролиферацию стволовых клеток, так как известно, что активация стволовых клеток сердца или усиление миграции МСК происходят на фоне повреждения миокарда, например при инфаркте или аортальном стенозе [14]. В современных исследованиях установлено, что в условиях гипоксии увеличивается выживаемость и миграционная активность МСК [15]. Другой причиной отсутствия динамики МСК в сердце может явиться разная чувствительность тканей сердца и сальника к лазерному облучению, так как эффекты НИЛИ могут значительно различаться в разных тканях и клетках в зависимости от уровня окислительно-восстановительных потенциалов, наличия и порога фотоактивации хромофорных молекул и других факторов.

Выводы

1. Десятикратное облучение сальника экспериментальных крыс низкоинтенсивным инфракрасным лазером в дозе 0,5-1,0 Дж/см² при длине волны 890 нм вызвало липолиз в адипоцитах и их адипоцитоллиз, а также стимуляцию регенераторного потенциала органа, что проявилось увеличением количества МСК и пролиферирующих клеток, наблюдаемым на фоне развития воспалительной реакции.

2. В сердце экспериментальных крыс под действием лазерного облучения в дозе 0,5-1,0 Дж/см² при длине волны 890 нм установлено развитие липоматоза и отсутствие динамики в содержании МСК и пролиферирующих клеток, что говорит об отсутствии миграции МСК из сальника в сердце.

Список литературы

1. Mansano B.S.D.M., da Rocha V.P., Antonio E.L., Peron D.F., do Nascimento de Lima R., Tucci P.J.F., Serra A.J. Enhancing the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells with Light-Emitting Diode: Implications and Molecular Mechanisms // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. no. 3. P. 6663539. DOI: 10.1155/2021/6663539.

2. Grandinetti V., Carlos F.P., Antonio E.L., de Oliveira H.A., Dos Santos L.F.N., Yoshizaki A., Mansano B.S.D.M., Silva F.A., Porte L.A., Albuquerque-Pontes G.M., de Carvalho P.T.C., Manchini M.T., Leal-Junior E.C., Tucci P.J.F., Serra A.J. Photobiomodulation therapy combined with carvedilol attenuates post-infarction heart failure by suppressing excessive inflammation and oxidative stress in rats // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. no. 1. P. 9425. DOI: 10.1038/s41598-019-46021-1.
3. Carresi C., Scicchitano M., Scarano F., Macri R., Bosco F., Nucera S., Ruga S., Zito M.C., Mollace R., Guarnieri L., Coppoletta A.R., Gliozzi M., Musolino V., Maiuolo J., Palma E., Mollace V. The Potential Properties of Natural Compounds in Cardiac Stem Cell Activation: Their Role in Myocardial Regeneration // *Nutrients.* 2021. Vol. 13. no. 1. P. 275. DOI: 10.3390/nu13010275.
4. Zaynab H.E. Gammal, Amr M. Zaher, Nagwa El-Badri. Effect of low-level laser-treated mesenchymal stem cells on myocardial infarction. *Lasers Med. Sci.* 2017. Vol. 32. no. 7. P. 1637-1646. DOI: 10.1007/s10103-017-2271-1.
5. Cao S.J., Wang L.F., Ba T., Rong Z.D., Hu G.L., Zhou B., Li Q. Advances in the research of basic study and clinical application of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2017. Vol. 33. no. 3. P. 184–189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.03.014.
6. Чернов А.С., Решетников Д.А., Рисцов Г.К., Ковалицкая Ю.А., Ермаков А.М., Манохин А.А., Симакин А.В., Василев Р.Г., Гудков С.В. Влияние электромагнитных волн с максимумами в зеленом или красном диапазоне на морфофункциональные свойства мультипотентных стволовых клеток // *Журнал Биол. физики.* 2019. Т. 45. № 4. С. 317-334. DOI: 10.1007/s10867-019-09531-7.
7. Alizadeh Z., Halabchi F., Mazaheri R., Abolhasani M., Tabesh M. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat // *Int. J. Endocrin. Metabol.* 2016. Vol. 14. no. 4. P. 36727. DOI: 10.5812/ijem.36727.
8. Maldaner D.R., Azzolin V.F., Barbisan F., Mastela M.H., Teixeira C.F., Dihel A., Duarte T., Pellenz N.L., Lemos L., Negretto C.M.U., da Cruz I.D., Duarte M. In vitro effect of low-level laser therapy on the proliferative, apoptosis modulation, and oxi-inflammatory markers of premature-senescent hydrogen peroxide-induced dermal fibroblasts // *J. Lasers Med. Sci.* 2019. Vol. 34. no.7. P. 1333-1343. DOI: 10.1007/s10103-019-02728-1.
9. Yu H.S., Chang K.L., Yu C.L., Chen J.W., Chen G.S. Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 107. no. 4. P. 593-596. DOI: 10.1111/1523-1747.
10. Oliver MF. Fatty acids and the risk of death during acute myocardial ischaemia // *Clin Sci (Lond).* 2015. Vol. 128. no. 6. P. 349-355. DOI: 10.1042/CS20140404.

11. Schneider H., Staudacher S., Poppelreuther M., Stremmel W., Eehalt R., Füllekrug J. Protein mediated fatty acid uptake: synergy between CD36/FAT-facilitated transport and acyl-CoA synthetase-driven metabolism // Arch Biochem Biophys. 2014. Vol. 15. no. 546. P. 8-18. DOI: 10.1016/j.abb.2014.01.025.
12. Салль Т.С., Щербакова Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я, Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, № 4. С. 120-131. DOI: 10.17116/profmed202124041120.
13. De Andrade A.L.M., Luna G.F., Brassolatti P., Leite M.N., Parisi J.R., de Oliveira Leal A.M., Frade M.A.C., de Freitas Anibal F., Parizotto N.A. Photobiomodulation effect on the proliferation of adipose tissue mesenchymal stem cells // Lasers Med. Sci. 2019. Vol. 34. no.4. P. 677-683. DOI: 10.1007/s10103-018-2642-2.
14. Liehn E.A., Radu E., Schuh A. Chemokine Contribution in Stem Cell Engraftment into the Infarcted Myocardium. Curr. Stem Cell Res. Ther. 2013. Vol. 8. no. 4. P. 278-283. DOI: 10.2174/1574888X11308040003.
15. Meng S.S., Xu X.P., Chang W., Lu Z.H., Huang L.L., Xu J.Y., Liu L., Qiu H.B., Yang Y., Guo F.M. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival through hypoxic preconditioning // Stem Cell Res. Ther. 2018. Vol. 9. no. 1. P. 280. DOI: 10.1186/s13287-018-1031-x.