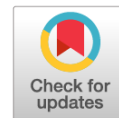


УДК 615.224

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF609553>

Научная статья



# Тканевой окислительный метаболизм и микрогемодинамика кожи у крыс, находящихся в условиях воздействия стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций

М.Ю. Раваева<sup>1</sup>, И.В. Черетаев<sup>1</sup>, Е.Н. Чуян<sup>1</sup>, П.А. Галенко-Ярошевский<sup>2</sup>,  
Э.Р. Джелдубаева<sup>1</sup>, И.С. Миронюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия;

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Изменения тканевого окислительного метаболизма при действии стрессоров разной продолжительности не изучены. Остается открытым и вопрос о взаимосвязи коферментов НАДН и ФАД с микроциркуляторным руслом.

**Цель** — работа посвящена выявлению особенностей реакции микрогемодинамики кожи и тканевого окислительного метаболизма у крыс, находящихся в условиях воздействия острого и хронического стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводили на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г. Животных разделили на 5 групп по 20 крыс. Первая группа — контрольная, вторая и третья группы подвергались действию острого (ОС) и хронического гипокинетического стресса (ГК) соответственно; четвертая группа (ОС-ГК) подвергалась предварительному воздействию ОС (в первые сутки), а затем действию ГК (1–10-е сутки); пятая группа (в течение 10 сут ГК, затем воздействие ОС на 10-е сутки). На 10-е сутки проводили регистрацию показателей тканевого окислительного метаболизма и микрогемодинамики кожи.

**Результаты.** Показано, что ОС и ГК увеличивают потребность клеток в аденозинтрифосфате и способствуют преобладанию окислительного фосфорилирования над другими процессами, на что указывает увеличение FAD. ОС-ГК существенно изменяет окислительный метаболизм, разобщая окислительное фосфорилирование и активируя гликолиз. ГК-ОС не вызывает подобных изменений. Окислительное фосфорилирование увеличивает показатель микроциркуляции и снижает коэффициент вариации, ГК — снижает показатель микроциркуляции и увеличивает среднее квадратическое отклонение. ОС-ГК существенно повышает показатель микроциркуляции, а ГК-ОС — среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации, но снижает показатель микроциркуляции.

**Заключение.** ОС и ГК увеличивают потребность клеток в аденозинтрифосфате и способствуют преобладанию окислительного фосфорилирования над другими процессами. ОС-ГК изменяет окислительный метаболизм, разобщая окислительное фосфорилирование и активируя гликолиз, перестраивает метаболизм по пути гликолиза, защищая от стресс-факторов и предотвращая развитие оксидативного стресса. ГК-ОС истощает метаболические резервы организма. ОС приводит к гиперемии и стазу кровообращения в микрорусле, уменьшая вазомоторную активность сосудов. ГК угнетает уровень перфузии тканей, уменьшает приток в микроциркуляторном русле артериальной крови и отток венозной, приводя к спастическим, застойным явлениям и стазу. ОС-ГК снижает вазоконстрикцию, подготавливая микроциркуляторное русло к длительной гипокинезии. ГК-ОС нивелирует вазодилатацию и улучшает параметры микрогемодинамики кожи (среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации).

**Ключевые слова:** тканевой окислительный метаболизм; микрогемодинамика кожи; стресс; лабораторные крысы; гипокинезия; острый стресс.

## Как цитировать

Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чуян Е.Н., Галенко-Ярошевский П.А., Джелдубаева Э.Р., Миронюк И.С. Тканевой окислительный метаболизм и микрогемодинамика кожи у крыс, находящихся в условиях воздействия стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 4. С. 357–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF609553>

Рукопись получена: 16.10.2023

Рукопись одобрена: 30.11.2023

Опубликована: 29.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF609553>

Research Article

# Tissue oxidative metabolism and microhemodynamics of the skin in rats exposed to stress factors of different durations and combinations

Marina Yu. Ravaeva<sup>1</sup>, Igor V. Cheretaev<sup>1</sup>, Elena N. Chuyan<sup>1</sup>, Pavel A. Galenko-Yaroshevskii<sup>2</sup>,  
Elviza R. Dzheldubaeva<sup>1</sup>, Irina S. Mironyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Changes in tissue oxidative metabolism under the action of stressors of different durations have not been studied. The relationship between NADH and FAD coenzymes and the microcirculatory bed remains unclear.

**AIM:** This study aimed to identify the features of the reaction of skin microhemodynamics and tissue oxidative metabolism in rats exposed to acute and chronic stress factors of different durations and their combinations.

**MATERIALS AND METHODS:** The experiment was performed on 100 male Wistar rats weighing 200–220 g. The animals were divided into five groups of 20 rats. The first control group and the second and third groups were exposed to acute stress (AS) and chronic hypokinetic stress (HS), respectively; the fourth group (AS–HS) was previously exposed to AS (on the first day) and then to HS (1–10 days); and the fifth group (for 10 days of the HS, then the effect of the AS on day 10). On day 10, the indicators of tissue oxidative metabolism and skin microhemodynamics were recorded.

**RESULTS:** AS and HS increased the requirement of cells for ATP and contributed to the predominance of oxidative phosphorylation over other processes, as indicated by an increase in FAD. AS–HS significantly changed oxidative metabolism, separating oxidative phosphorylation and activating glycolysis. HS–AS did not cause such changes. AS increased the microcirculation index and reduced the coefficient of variation, and HS reduced the microcirculation index and increased the mean square deviation. AS–HS significantly increased the microcirculation index, and HS–AS increased the mean square deviation and coefficient of variation but reduced the microcirculation index.

**CONCLUSIONS:** AS and HS increase the requirement of cells for ATP and contribute to the predominance of oxidative phosphorylation over other processes. AS–HS modifies oxidative metabolism by disconnecting oxidative phosphorylation and activating glycolysis. HS–AS depletes the metabolic reserves of the body. AS–HS rearranges metabolism along the path of glycolysis, protecting against stress factors and preventing the development of oxidative stress. AS leads to hyperemia and stasis of blood circulation in the microarray, reducing the vasomotor activity of the vessels. HS inhibits the level of tissue perfusion and reduces the inflow of arterial blood into the microcirculatory bed and the outflow of venous blood, leading to spastic, stagnant phenomena and stasis. AS–HS reduces vasoconstriction, preparing a microcirculatory bed for prolonged hypokinesia. HS–AS levels vasodilation and improves the parameters of skin microhemodynamics (mean square deviation and coefficient of variation).

**Keywords:** tissue oxidative metabolism; skin microhemodynamics; stress; laboratory rats; hypokinesia; acute stress.

## To cite this article

Ravaeva MYu, Cheretaev IV, Chuyan EN, Galenko-Yaroshevskii PA, Dzheldubaeva ER, Mironyuk IS. Tissue oxidative metabolism and microhemodynamics of the skin in rats exposed to stress factors of different durations and combinations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):357–366.

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF609553>

Received: 16.10.2023

Accepted: 30.11.2023

Published: 29.12.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема стресса и его реализации в различных системах органов — один из самых актуальных вопросов современной физиологии и медицины. Известно, что стрессы различной этиологии вызывают разнообразные функциональные нарушения различных систем организма. Существуют данные, что стрессы осложняют деятельность сердечно-сосудистой системы, а также угнетают микроциркуляторные процессы, нарушая физиологию тканей.

В условиях наличия патологических процессов, происходящих в тканях при стрессорных влияниях на организм, меняется относительная концентрация флуорофоров — соединений, являющихся частью механизма энергетического обмена — восстановленные пиридиннуклеотиды (НАДН, НАДФН) и окисленные флавопротеиды (флавинадениндинуклеотид, ФАД). Каждое из данных соединений характеризуется специфическими конкретно для него спектрами поглощения и эмиссии. В процессе адаптации организма к воздействию стресса изменяется также морфология тканей, в результате чего изменяются ее спектральные и оптические характеристики, отражающие состояние клеточного и тканевого метаболизма.

В то же время известно, что действие стресс-факторов отражается на состоянии микроциркуляторной системы, однако специфичность реакции на стресс разной продолжительности не изучена. Не изучены также изменения тканевого окислительного метаболизма при действии стрессоров разной продолжительности. Кроме того, на данный момент остается открытым вопрос о взаимосвязи коферментов НАДН и ФАД с микроциркуляторным руслом, тем не менее очевидно, что по данным показателям возможно делать выводы и о состоянии клеточного и тканевого метаболизма [1, 2].

На эти вопросы можно получить ответ при построении определенного дизайна исследования, в котором осуществляется одновременный контроль компарментов микроциркуляции: микрокровотока и окислительных коферментов у крыс, подверженных действию стрессов разной продолжительности (острого и хронического, а также

их комбинации), поскольку в современных условиях жизни человек редко подвергается действию изолированного стрессора.

*Цель* — выявление особенностей реакции микрогемодинамики кожи и тканевого окислительного метаболизма у крыс, находящихся в условиях воздействия острого и хронического стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на кафедре физиологии человека и животных и биофизики в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика».

### Объекты исследования

Эксперимент проводили на 100 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г. (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская обл.), прошедших карантин не менее 14 дней. Животные содержались в условиях вивария с естественным световым режимом при температуре 18–22 °С на подстилке с основой из початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ЛБК-120, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия). Для эксперимента были отобраны животные одинакового возраста, характеризующиеся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытое поле» (НПК «Открытая Наука», Россия), которые составляют большинство в популяции. Такой отбор позволил сформировать однородные группы животных с близкими конституционными особенностями, однонаправленно реагирующих на действие того или иного фактора.

### Моделирование острого и хронического стресса и их комбинаций

После предварительного отбора животных разделили на 5 групп по 20 крыс в каждой (табл. 1). Животные, находящиеся в первой группе (К), являлись биологическим контролем и находились в обычных условиях вивария,

**Таблица 1.** Схема проведения серии экспериментов по моделированию острого и хронического стресса, а также их комбинаций  
**Table 1.** Scheme of a series of experiments on modeling acute and chronic stresses and their combinations

Группы	Сутки эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К
ОС	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ОС
ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК
ОС-ГК	ОС/ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК
ГК-ОС	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК/ОС

*Примечание.* К — контроль; ОС — острый стресс; ГК — хронический гипокинетический стресс; ОС-ГК — комбинация воздействия ОС и ГК; ГК-ОС — комбинация воздействия ГК и ОС.

животные второй и третьей групп подвергались действию острого стресса (ОС, 10-е сутки эксперимента) и хронического гипокинетического стресса (ГК, 1–10-е сутки эксперимента) соответственно. Животные четвертой группы (ОС-ГК) подвергались предварительному воздействию ОС (в первые сутки эксперимента), а затем действию ГК (1–10-е сутки). Крысы пятой группы в течение 10 сут подвергались воздействию ГК, с последующим воздействием ОС (на 10-е сутки).

При создании условий ограничения подвижности животных в эксперименте использовали специальные пеналы из оргстекла, соответствующие размеру животного, для обеспечения максимально комфортного нахождения крысы внутри пенала и предотвращения сдавливания частей тела. При моделировании ГК в данных пеналах животные находились 10 сут по 19–20 ч в сутки, в остальное время осуществлялись кормление и уход за животными, регистрация микроциркуляции.

Для моделирования ОС животных помещали в емкость для плавания, эксперимент длился в течение 1 ч. Температура воды составляла 21–25 °С. Через 2 ч после проведения эксперимента осуществлялась запись микроциркуляции.

### Регистрация показателей микроциркуляции и тканевой флуоресценции

На 10-е сутки у крыс всех пяти групп проводилась регистрация показателей микроциркуляции и тканевой флуоресценции диагностическим комплексом «ЛАЗМА МЦ» (Модификация ЛАЗМА-МЦ-III, ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия). Диагностика основана на одновременной оценке активности тканевых коферментов: восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленного ФАД способом флуоресцентной спектроскопии [3, 4] и показателей микроциркуляции кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии [5]. Поскольку данный метод является высокочувствительным, то для сведения к минимуму внешних помех крысу на время записи помещали в прозрачный пенал из оргстекла, ограничивающий подвижность животного. Размер пенала подбирали так, чтобы животное могло свободно дышать, и ни одна часть тела не была плотно зажата. Хвост крысы фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ» так же фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста. Сигнал записывали в тот момент, когда животное находилось в спокойном состоянии.

В ходе исследования микроциркуляции регистрировались следующие показатели [5]: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариации ( $K_v$ ). ПМ формируется в полученном сигнале как составляющая, которая обусловливается отражением от движущихся эритроцитов относительно стационарной стенки капилляра, пропорциональная скорости

движения (эффект Допплера). От всех эритроцитов, находящихся в области зондирования, формируется амплитуда сигналов. Важным является учет того, что все эритроциты движутся с разной скоростью и неравномерно количественно распределяются в артериолах, капиллярах, венах и артериовенулярных анастомозах. В результате формируется сигнал, который и определяется как ПМ [5]:

$$ПМ = N_{эр} \times V_{эр},$$

где:  $N_{эр}$  — количество эритроцитов в зондируемом объеме;  $V_{эр}$  — средняя скорость эритроцитов.

Увеличение или уменьшение ПМ свидетельствует об увеличении или уменьшении перфузии соответственно.

**Среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО).** Данный показатель характеризует величину временной изменчивости микроциркуляции. Чем выше СКО, тем большая модуляция кровотока наблюдается в данный момент времени. Обычно повышение данного показателя свидетельствует о преобладании сердечных и дыхательных ритмов, а снижение — о преобладании в системе регуляции вегетативных симпатических влияний.

Соотношение между перфузией крови и ее флуксом определяется  $K_v$  [5]:

$$K_v = \sigma / M \times 100 \%,$$

где:  $\sigma$  — СКО амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения;  $M$  — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

Для изучения тканевого окислительного метаболизма в доплеровском канале ЛАЗМА-МЦ-III использовали лазерный модуль с длиной волны излучения 1064 нм, для инициации флуоресценции применяли источники излучения с длинами волн 365 и 450 нм. Метод флуоресцентной спектроскопии позволяет оценить интенсивность окислительного метаболизма *in vivo* за счет прижизненной регистрации содержания в тканях эндогенных флуорофоров, определяющих метаболизм и энергообеспечение клеток путем регистрации переизлучения поглощенной ими энергии.

Для оценки внутриклеточных энергетических обменных процессов методом флуоресцентной спектроскопии оценивали следующие показатели [5]:

- индекс тканевого содержания для восстановленного НАДН;
- индекс тканевого содержания для окисленной формы ФАД;
- редокс-отношение (РО) амплитуды флуоресценции НАДН и амплитуды флуоресценции ФАД, определяемое по формуле [5]:

$$РО = \frac{I_f \text{NADH}}{I_f \text{FAD}} \times \frac{I_i \text{FAD}}{I_i \text{NADH}},$$

где  $I_f \text{NADH}$  и  $I_f \text{FAD}$  — амплитуды флуоресценции коферментов НАДН и ФАД соответственно;  $I_i \text{NADH}$  и  $I_i \text{FAD}$  — амплитуды возбуждения флуоресценции коферментов ФАД и НАДН соответственно.

### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных показателей тканевой флуоресценции и микроциркуляции проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 9.5.1. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным критерием Тьюки. Данные представлены в таблицах как среднее и стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Показатели окислительного метаболизма у крыс, подвергшихся изолированным и сочетанным воздействиям острого и хронического стресса

Однофакторный дисперсионный анализ показал значимый эффект межгрупповых различий (контроль, экспериментальные группы ОС, ГК, ОС-ГК и ГК-ОС) нормированных амплитуд флуоресценции НАДН ( $F_{2,473} = 9,02$ ;  $p < 0,001$ ) и ФАД ( $F_{2,473} = 18,36$ ;  $p < 0,001$ ), показателя РО ( $F_{2,473} = 15,10$ ;  $p < 0,001$ ).

Апостериорный тест Тьюки не выявил достоверных различий между средними значениями нормированных амплитуд флуоресценции НАДН и показателя РО, хотя и было отмечено их снижение на 36,0 и 75,3 % соответственно. В отношении нормированных амплитуд флуоресценции ФАД с помощью данного теста было показано достоверное увеличение в группе ОС средних значений на 196,0 % (табл. 2).

В группе ГК с помощью апостериорного теста Тьюки установлено достоверное увеличение относительно контроля ФАД на 165,7 % по отношению к контрольным значениям. Между группами контроля и ГК не было выявлено достоверных различий между средними значениями нормированных амплитуд флуоресценции НАДН и показателя РО,

хотя и было отмечено их снижение на 42,1 и 77,8 % соответственно (табл. 2).

В группе ОС-ГК с помощью апостериорного критерия Тьюки показано достоверное увеличение НАДН на 74,1 % и РО на 181,5 %. При этом достоверно значимых изменений ФАД в группах контроля и ОС-ГК не было обнаружено, хотя данный показатель и снижился на 22,5 %. В ходе сравнения с помощью указанного выше теста групп ГК и ОС-ГК были установлены следующие достоверные изменения: НАДН в группе ОС-ГК достоверно возрастал относительно ГК в 3 раза, ФАД снижился на 70,8 %, РО возрастал на 1166,7 %. Межгрупповой анализ показателей окислительного метаболизма в контрольной группе и группе ГК-ОС с помощью апостериорного критерия Тьюки не показал статистически значимых изменений НАДН, ФАД и РО по отношению к контрольной группе животных. При этом НАДН снижился относительно контроля на 51,8 %, ФАД — на 27,8 %, а РО — на 21,0 % соответственно. Сравнение показателей окислительного метаболизма с помощью вышеуказанного критерия в группах ОС и ГК-ОС показало достоверное снижение ФАД почти на 75,7 % в группе ГК-ОС относительно группы ОС, тогда как статистически значимых изменений средних величин НАДН и РО в этих группах не обнаружено (табл. 2).

Таким образом, нами было установлено, что у всех экспериментальных групп крыс (кроме ГК-ОС), подвергшихся действию стрессоров разной продолжительности (по сравнению с контрольной группой) развивались значительные по выраженности изменения показателей окислительного метаболизма.

Обнаруженное в группах ОС и ГК значительное увеличение ФАД по сравнению с контролем свидетельствует о росте потребности клеток в АТФ и преобладании окислительного фосфорилирования над другими процессами [6]. Необходимо отметить, что у крыс в группе

**Таблица 2.** Показатели амплитуд флуоресценции у крыс, подвергшихся изолированным и сочетанным воздействиям острого и хронического стресса,  $M \pm SEM$

**Table 2.** Indicators of fluorescence amplitudes in rats exposed to isolated and combined effects of acute and chronic stresses,  $M \pm SEM$

Показатель	Группы				
	К (n = 20)	ОС (n = 20)	ГК (n = 20)	ОС-ГК (n = 20)	ГК-ОС (n = 20)
Никотинамидадениндинуклеотид фосфат (НАДН)	2,47 ± 0,23, 100,0 %	1,64 ± 0,18, 64,0 %, $p_K = 0,80$	1,43 ± 0,11, 57,9 %, $p_K = 0,58$	4,30 ± 0,86, 174,1 %, $p_{ОС} = 0,04$ , $p_{ГК} < 0,001$	1,19 ± 0,07, 48,2 %, $p_K = 0,32$ , $p_{ОС} = 0,97$
Флавинадениндинуклеотид фосфат (ФАД)	3,06 ± 0,28, 100,0 %	9,08 ± 1,15, 296,0 %, $p_K < 0,001$	8,13 ± 0,64, 265,7 %, $p_K < 0,001$	2,37 ± 0,34, 77,5 %, $p_K = 0,99$ , $p_{ГК} < 0,001$	2,21 ± 0,25, 72,2 %, $p_K = 0,97$ , $p_{ОС} < 0,001$
Редокс отношение (РО, окислительно-восстановительный потенциал)	0,81 ± 0,08, 100,0 %	0,20 ± 0,02, 24,7 %, $p_K = 0,40$	0,18 ± 0,02, 22,2 %, $p_K = 0,40$	2,28 ± 0,44, 281,5 %, $p_K < 0,001$ , $p_{ГК} < 0,001$	0,64 ± 0,05, 79,0 %, $p_K = 0,99$ , $p_{ОС} = 0,62$

*Примечание.* К — контроль; ГК — хронический гипокинетический стресс; ОС — острый стресс.  $p_K$ ,  $p_{ОС}$ ,  $p_{ГК}$  — достоверность различий по сравнению с контролем, группами ОС и ГК соответственно, установленная с помощью апостериорного критерия Тьюки.



ГК наблюдается более низкий уровень РО (на 10,0 %) по отношению к группе ОС, что в целом свидетельствует о более высокой степени интенсивности окислительного фосфорилирования после ОС.

Увеличение НАДН в группе ОС-ГК указывает на увеличение окислительного фосфорилирования, цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), гликолиза и бета-окисления жирных кислот, являющихся источниками НАДН [6, 7], а увеличение РО — на инактивацию дыхательной цепи в условиях превентивного воздействия ОС. Показатель РО отображает кислородный метаболизм. Именно по величине данного показателя можно говорить о способности веществ отдавать и присоединять электроны, а также о скорости протекания окислительно-восстановительных реакций. Данный подход был предложен В. Chance и соавт. [9, 10].

Установлено, что при превентивном воздействии ОС перед ГК (группа ОС-ГК) по сравнению с изолированным действием ГК существенно увеличивались НАДН и РО и снижался ФАД, что свидетельствует об активации окислительного фосфорилирования, ЦТК, гликолиза и бета-окисления жирных кислот и об ингибировании процессов переноса электронтранспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Последнее указывает на возможное развитие митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, сопровождающиеся либо ингибированием продукции ФАД (продукция которого существенно снижалась по сравнению с изолированным воздействием ГК), либо сокращением митохондриального депо ФАД и нарушением структуры митохондрий. Увеличение НАДН и РО при сравнении комбинации стресс-факторов ОС-ГК с изолированным воздействием ГК также показало более высокую метаболическую активность клетки и ее преобладания над процессами окислительного фосфорилирования при комбинации ОС-ГК.

Развитие тканевой адаптации к комбинации стресс-факторов ОС-ГК имеет свои особенности. Поскольку основная масса НАДН образуется при гликолизе, а ФАД — при окислительном фосфорилировании, увеличение редокс-отношения указывает на высокую метаболическую активность клетки и преобладание гликолитического пути над окислительным фосфорилированием. В условиях гипоксии при недостатке кислорода, который служит конечным акцептором электронов в дыхательной цепи митохондрий, протекание реакций окислительного фосфорилирования становится невозможным, при этом увеличивается концентрация НАДН. Чтобы удовлетворить потребность в АТФ, клетка переходит на анаэробный гликолиз, в результате которого НАД<sup>+</sup> восстанавливается до НАДН с образованием пирувата и АТФ. Отсутствие окисления НАДН через ЭТЦ и увеличение концентрации НАДН в результате гликолиза приводит к росту интенсивности флуоресценции НАДН в клетке при гипоксии [8–11]. В результате в условиях пониженной оксигенации клетки не способны к запуску реакций окислительного

фосфорилирования, что вынуждает их переходить на гликолиз [11–14].

Поскольку основная масса НАДН образуется при гликолизе, а ФАД — при окислительном фосфорилировании, высокое редокс-отношение указывает на высокую метаболическую активность клетки и преобладание гликолитического пути над окислительным фосфорилированием. Увеличение гликолиза по сравнению с окислительным фосфорилированием приводит к аккумуляции НАДН. Если интенсивность флуоресценции НАДН увеличена, значит клетка имеет большой метаболический потенциал для производства АТФ с помощью реакций окислительного фосфорилирования [6].

Поскольку при превентивном воздействии ГК перед ОС по сравнению с изолированным действием ОС существенно снижался только ФАД, то это свидетельствует только об ингибировании ЭТЦ митохондрий при отсутствии существенной активации процессов метаболизма в клетке (гликолиза, ЦТК и бета-окисления жирных кислот).

Таким образом, комбинированное действие стресс-факторов ОС-ГК приводит к значительным изменениям окислительного метаболизма, свидетельствующим о разобщении окислительного фосфорилирования и активации гликолиза, тогда как в случае ГК-ОС эти изменения практически не проявляются. Можно предположить, что комбинация ГК-ОС истощает метаболические резервы организма, а комбинация ОС-ГК, наоборот, перестраивает метаболизм к дальнейшему действию стресс-факторов и предотвращает развитие оксидативного стресса, так как при гликолизе понижено образование свободных радикалов [7, 15, 16].

### **Показатели тканевой микрогемодинамики у крыс, подвергшихся изолированному и сочетанному воздействию острого и хронического стресса**

Однофакторный дисперсионный анализ показал значимый эффект межгрупповых различий (контроль, группы ОС, ГК, ОС-ГК и ГК-ОС) таких показателей тканевой микрогемодинамики, как ПМ ( $F_{2,473} = 41,98; p < 0,001$ ), СКО ( $F_{2,473} = 9,08; p < 0,001$ ) и  $K_b$  ( $F_{2,473} = 8,84; p < 0,0001$ ).

Апостериорный тест Тьюки показал достоверные изменения средних значений в группе ОС по сравнению с контролем: увеличение ПМ на 47,9 % и снижение  $K_b$  на 40,2 %. Достоверных различий СКО между группами контроля и ОС с помощью данного теста не обнаружено (табл. 3).

В отношении ГК стресса апостериорным тестом Тьюки было показано достоверное снижение относительно контроля средних величины ПМ на 39,0 % и СКО — на 38,6 % по отношению к контрольной группе. При этом между группами контроля и ГК не обнаружено значимых изменений средних арифметических  $K_b$  (табл. 3).

Сравнительный межгрупповой анализ апостериорным критерием Тьюки показателей тканевой микрогемодинамики контрольной группы и группы ОС-ГК не показал значимых изменений ПМ, СКО и  $K_b$  (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели тканевой микрогемодинамики у крыс, подвергшихся изолированным и сочетанным воздействиям острого и хронического стресса,  $M \pm SEM$ **Table 3.** Indicators of tissue microhemodynamics in rats exposed to isolated and combined effects of acute and chronic stresses,  $M \pm SEM$ 

Показатель	Группы				
	К ( $n = 20$ )	ОС ( $n = 20$ )	ГК ( $n = 20$ )	ОС-ГК ( $n = 20$ )	ГК-ОС ( $n = 20$ )
Уровень перфузии, показатель микроциркуляции (ПМ), перф. ед.	11,33 ± 0,49, 100,0 %	16,77 ± 0,53, 147,9 %, $p_K < 0,001$	6,98 ± 0,24, 61,0 %, $p_{ГК} < 0,001$	9,45 ± 0,26, 83,4 %, $p_K = 0,51$ , $p_{ГК} = 0,009$	13,61 ± 0,51, 120,1 %, $p_K < 0,001$ , $p_{ОС} < 0,001$
Среднее квадратическое отклонение (СКО)	5,00 ± 1,09, 100,0 %	4,19 ± 0,23, 83,8 %, $p_K = 0,83$	3,07 ± 0,17, 61,4 %, $p_K = 0,03$	4,76 ± 0,34, 95,2 %, $p_K = 1,00$ , $p_{ГК} = 0,99$	5,77 ± 0,36, 115,4 %, $p_K = 0,87$ , $p_{ОС} = 0,004$
Коэффициент вариации ( $K_v$ )	44,15 ± 9,43, 100,0 %	26,40 ± 2,05, 59,8 %, $p_K = 0,01$	43,75 ± 1,65, 99,1 %, $p_K = 1,00$	49,90 ± 3,45, 113,0 %, $p_K = 0,91$ , $p_{ГК} = 0,55$	42,55 ± 1,89, 96,4 %, $p_K = 1,000$ , $p_{ОС} < 0,001$

*Примечание.* К — контроль; ГК — хронический гипокинетический стресс; ОС — острый стресс.  $p_K$ ,  $p_{ОС}$ ,  $p_{ГК}$  — достоверность различий по сравнению с контролем, группами ОС и ГК соответственно, установленная с помощью апостериорного критерия Тьюки.

При сравнении апостериорным критерием Тьюки групп ГК и ОС-ГК было установлено достоверное возрастание ПМ на 35,4 %, а значимых изменений СКО и  $K_v$  не обнаружено, хотя данные показатели и возросли относительно ГК в группе ОС-ГК на 55,0 и 14,1 % соответственно (табл. 3).

Сравнительный анализ показателей тканевой микрогемодинамики контрольной группы и группы ГК-ОС с помощью апостериорного критерия Тьюки показал достоверное увеличение относительно контроля ПМ на 20,1 %. При этом достоверных изменений СКО и  $K_v$  относительно контроля не обнаружено (табл. 3).

Сравнение ПМ, СКО и  $K_v$  апостериорным критерием Тьюки в группах ОС и ГК-ОС показало их достоверные изменения в группе ГК-ОС относительно группы ОС. Так, в группе ГК-ОС ПМ снижался на 18,8 %, СКО увеличивался на 37,7 % и  $K_v$  — на 89,0 % (табл. 3).

Среди показателей тканевой микрогемодинамики по сравнению с контролем достоверные изменения наблюдались в группах ОС, ГК и ГК-ОС.

Значительное увеличение ПМ и снижение  $K_v$  в группе ОС свидетельствует согласно [5] о развитии гиперемии и, возможно, стазе кровообращения в микрорусле за счет уменьшения вазомоторной активности сосудов, что отражено в снижении  $K_v$ .

В группе ГК значительное снижение ПМ и СКО согласно [5] свидетельствует об угнетении уровня перфузии тканей, уменьшении притока в микроциркуляторное русло артериальной крови и оттока венозной, о спастических и застойных явлениях в микроциркуляции либо даже стазе кровообращения за счет снижения средней модуляции кровотока во всех частотных диапазонах.

Следовательно, стресс приводит к нарушениям микроциркуляции (несмотря на разнонаправленные изменения микроциркуляции — гиперемия и вазоконстрикция)

и трофики тканей, что отражается и в изменениях тканевого окислительного метаболизма.

В группе ОС-ГК не наблюдалось значимых изменений тканевой микрогемодинамики по сравнению с контролем. При этом превентивное действие ОС перед ГК в группе ОС-ГК существенно повышало ПМ. Таким образом, предварительное воздействие ОС у животных позволяет снизить уровень стресс-индуцированных проявлений, сопровождающих ГК — вазоконстрикции. Можно предположить, что применение ОС является своего рода тренировкой, подготавливающей микроциркуляцию и организм в целом к действию неблагоприятных факторов, одним из которых является, например, длительное ограничение подвижности.

В группе ГК-ОС среди показателей тканевой микрогемодинамики по сравнению с контролем возрастал только ПМ, а превентивное воздействие ГК перед ОС по сравнению с изолированным действием ОС существенно снижало ПМ, но повышало СКО и  $K_v$ . Это в условиях комбинации стресс-факторов ГК-ОС по сравнению с изолированным воздействием ОС свидетельствует согласно [5] о снижении перфузии микрососудов на фоне модуляции кровотока во всех частотных диапазонах и повышении вазомоторной активности микрососудов. При этом предварительное воздействие гипокинетического стресса нивелировало вазодилатацию, которая сопровождала ОС, и направляло адаптационные механизмы микроциркуляции на действие острого стресс-фактора, в некоторой степени улучшая параметры микроциркуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что изолированное воздействие ОС и ГК увеличивает потребность клеток в АТФ и способствует

преобладанию окислительного фосфорилирования над другими процессами, на что указывает значительное увеличение ФАД. При этом показатель  $P_0$  свидетельствует о том, что с более высокой степенью интенсивности эти процессы протекают после воздействия ОС. Установлено также, что комбинированное действие стресс-факторов ОС-ГК приводит к значительным изменениям окислительного метаболизма, что позволяет говорить о разобщении окислительного фосфорилирования и активации гликолиза, тогда как в случае ГК-ОС эти изменения практически отсутствовали. Можно считать, что комбинация ГК-ОС истощает метаболические резервы организма, а комбинация ОС-ГК, наоборот, перестраивает метаболизм к дальнейшему действию стресс-факторов по пути гликолиза и предотвращает развитие оксидативного стресса. Данная перестройка метаболизма тканей на анаэробный гликолиз и лучшее кровоснабжение в условиях превентивного воздействия ОС может быть примером развития перекрестной адаптации и повышения адаптационного потенциала.

Изучение параметров тканевой микрогемодинамики показало, что ОС приводит к гиперемии и стазу кровообращения в микрорусле за счет уменьшения вазомоторной активности сосудов; ГК угнетает уровень перфузии тканей, уменьшает приток в микроциркуляторное русло артериальной крови и отток венозной, приводя к спастическим, застойным явлениям и стазу в микроциркуляторном русле. В комбинации факторов ОС-ГК предварительное воздействие ОС снижало уровень вазоконстрикции, подготавливая микроциркуляторное русло к длительному воздействию гипокинезии. В комбинации факторов ГК-ОС превентивное воздействие ГК нивелировало вазодилатацию, которая сопровождала ОС, и в некоторой степени по сравнению с ОС улучшала параметры тканевой микрогемодинамики (СКО и  $K_p$ ).

Выявленные нами изменения параметров тканевой микрогемодинамики при изолированном и комбинированном применении ОС и ГК могут быть в значительной степени обусловлены особенностями окислительного метаболизма тканей, необходимы исследования их взаимосвязи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курганова Л.Н. Перекисное окисление липидов — одна из возможных компонент быстрой реакции на стресс // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология. 2001. № 2. С. 74–76.
2. Москвин С.В., Антипов Е.В., Зарубина Е.Г., Рязанова Е.А. Эффективность кислородного обмена после применения лазерофореза различных гелей на основе гиалуроновой кислоты // Вестник Эстетической Медицины. 2011. Т. 10, № 3. С. 48–55.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.Ю. Раваева, И.В. Черетаев, Е.Н. Чуян, П.А. Галенко-Ярошевский, Э.Р. Джелдубаева, И.С. Миронюк — написание статьи, анализ данных; М.Ю. Раваева — редактирование статьи, разработка общей концепции.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23–24–00332 «Тканевая микрогемодинамика: механизмы антистрессорного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения»).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этический комитет.** Протокол исследования на лабораторных животных был одобрен локальным Комитетом по этике ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (№ 10 от 06.12.2022).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: M.Yu. Ravaeva, I.V. Cheretaev, E.N. Chuyan, P.A. Galenko-Yaroshevskii, E.R. Dzheldubaeva, I.S. Mironyuk — writing an article, data analysis; M.Yu. Ravaeva — editing an article, developing a general concept.

**Funding source.** The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-24-00332 "Tissue microhemodynamics: mechanisms of antistress action of low-intensity millimeter radiation").

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval.** Study on laboratory animals was approved by the local Ethics Committee of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (No. 10 dated 06.12.2022).

3. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies // Am J Physiol Cell Physiol. 2007. Vol. 292, No. 2. P. 615–640. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006
4. Mokry M., Gal P., Harakalova M., et al. Experimental study on predicting skin flap necrosis by fluorescence in the FAD and NADH bands during surgery // Photochem Photobiol. 2007. Vol. 83, No. 5. P. 1193–1196. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00132.x



5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2005. 254 с.
6. Lukina M.M., Shirmanova M.V., Sergeeva T.F., Zagaynova E.V. Metabolical imaging for the study of oncological processes (review) // *Modern Technologies in Medicine*. 2016. Vol. 8, No. 4. С. 113–121. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.16
7. Xie N., Zhang L., Gao W., et al. NAD<sup>+</sup> metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential // *Sig Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, No. 1. P. 227. DOI: 10.1038/s41392-020-00311-7
8. Georgakoudi I., Quinn K.P. Optical imaging using endogenous contrast to assess metabolic state // *Annu Rev Biomed Eng*. 2012. Vol. 14. P. 351–367. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071811-150108
9. Chance B., Schoener B., Oshino R., et al. Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freeze-trapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals // *J Biol Chem*. 1979. Vol. 254, No. 11. P. 4764–4771.
10. Chance B. Optical method // *Annu Rev Biophys Biophys Chem*. 1991. Vol. 20, No. 1. P. 1–30. DOI: 10.1146/annurev.bb.20.060191.000245
11. Wouters B.G., Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer // *Nat Rev Cancer*. 2008. Vol. 8, No. 11. P. 851–864. DOI: 10.1038/nrc2501

## REFERENCES

1. Kurganova LN. Lipid peroxidation — one of the possible components of a rapid response to stress. *Bulletin of N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod University. Series Biology*. 2001;(2):74–76.
2. Moskvina SV, Antipov EV, Zarubina EG, Ryazanova EA. Oxygen exchange effectiveness after application of different gels based on hyaluronic acid laser-phoresis. *Vestnik Jesteticheskoi Mediciny*. 2011;10(3):48–55.
3. Mayevsky A, Rogatsky GG. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(2):615–640. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006
4. Mokry M, Gal P, Harakalova M, et al. Experimental study on predicting skin flap necrosis by fluorescence in the FAD and NADH bands during surgery. *Photochem Photobiol*. 2007;83(5):1193–1196. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00132.x
5. Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a guide for doctors*. Moscow: Medicine; 2005. 254 p. (In Russ.)
6. Lukina MM, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaynova EV. Metabolical imaging for the study of oncological processes (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(4):113–121. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.16
7. Xie N, Zhang L, Gao W, et al. NAD<sup>+</sup> metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5(1):227. DOI: 10.1038/s41392-020-00311-7
8. Georgakoudi I, Quinn KP. Optical imaging using endogenous contrast to assess metabolic state. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14: 351–367. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071811-150108

## ОБ АВТОРАХ

\***Марина Юрьевна Раваева**, канд. биол. наук; адрес: Россия, 295007, Симферополь, пр. Академика Вернадского, д. 4; ORCID: 0000-0002-6081-1628; Scopus Author ID: 6505646236; eLibrary SPIN: 2398-3901; e-mail: ravaevam@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

12. Solaini G., Baracca A., Lenaz G., Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism // *Biochim Biophys Acta*. 2010. Vol. 1797, No. 6–7. P. 1171–1177. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011
13. Zhang H., Bosch-Marce M., Shimoda L.A., et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, No. 16. P. 10892–10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200
14. Zhang H., Gao P., Fukuda R., et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity // *Cancer Cell*. 2007. Vol. 11, No. 5. P. 407–420. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.04.001
15. Brand K.A., Hermfisse U. Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against reactive oxygen species // *Faseb J*. 1997. Vol. 11, No. 5. P. 388–395. DOI: 10.1096/fasebj.11.5.9141507
16. Lunt S.Y., Vander Heiden M.G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011. Vol. 27. P. 441–464. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154237

9. Chance B, Schoener B, Oshino R, et al. Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freeze-trapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals. *J Biol Chem*. 1979;254(11):4764–4771.
10. Chance B. Optical method. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*. 1991;20(1):1–30. DOI: 10.1146/annurev.bb.20.060191.000245
11. Wouters BG, Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(11):851–864. DOI: 10.1038/nrc2501
12. Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6–7): 1171–1177. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011
13. Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem*. 2008;283(16):10892–10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200
14. Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell*. 2007;11(5):407–420. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.04.001
15. Brand KA, Hermfisse U. Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against reactive oxygen species. *Faseb J*. 1997;11(5):388–395. DOI: 10.1096/fasebj.11.5.9141507
16. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:441–464. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154237

## AUTHORS' INFO

\***Marina Yu. Ravaeva**, Cand. Sci. (Biology); address: 4 Akademika Vernadckogo av., Simferopol, 295007, Russia; ORCID: 0000-0002-6081-1628; Scopus Author ID: 6505646236; eLibrary SPIN: 2398-3901; e-mail: ravaevam@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Игорь Владимирович Черетаев**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0003-1852-4323; Scopus Author ID: 57304417400;  
eLibrary SPIN: 4587-6492; e-mail: cheretaev86@yandex.ru

**Елена Николаевна Чуян**, д-р биол. наук;  
ORCID: 0000-0001-6240-2732; Scopus Author ID: 9436061900;  
eLibrary SPIN: 8373-3871; e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

**Павел Александрович Галенко-Ярошевский**, д-р мед. наук,  
чл.-корр. Российской Академии наук;  
ORCID: 0000-0003-0873-284X; Scopus Author ID: 6603110151;  
eLibrary SPIN: 1575-6129; e-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com

**Эльвиза Рашидовна Джелдубаева**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0001-9472-2597; Scopus Author ID: 16028256100;  
eLibrary SPIN: 2521-8511; e-mail: delviza@mail.ru

**Ирина Сергеевна Миронюк**, канд. биол. наук;  
Scopus Author ID: 57226821698; eLibrary SPIN: 2611-9225;  
e-mail: psevdoollelizm@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Igor V. Cheretaev**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0003-1852-4323; Scopus Author ID: 57304417400;  
eLibrary SPIN: 4587-6492; e-mail: cheretaev86@yandex.ru

**Elena N. Chuyan**, Dr. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0001-6240-2732; Scopus Author ID: 9436061900;  
eLibrary SPIN: 8373-3871; e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

**Pavel A. Galenko-Yaroshevskii**, Dr. Sci. (Biology),  
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0003-0873-284X; Scopus Author ID: 6603110151;  
eLibrary SPIN: 1575-6129; e-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com

**Elviza R. Dzheldubaeva**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0001-9472-2597; Scopus Author ID: 16028256100;  
eLibrary SPIN: 2521-8511; e-mail: delviza@mail.ru

**Irina S. Mironyuk**, Cand. Sci. (Biology);  
Scopus Author ID: 57226821698; eLibrary SPIN: 2611-9225;  
e-mail: psevdoollelizm@mail.ru