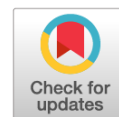


УДК 57.042

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635404>

Роль оксида азота в механизмах стресс-протекторного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты при остром и хроническом стрессе

М.Ю. Раваева¹, И.В. Черетаев¹, Е.Н. Чуян¹, П.А. Галенко-Ярошевский², А.В. Зеленская²¹ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия;² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Исследование механизмов стресса – актуальное направление в физиологии и медицине. Для понимания роли оксида азота (NO) в механизме стресс-протекторного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) необходимы исследования основных компонентов стресс-реакции.

Цель — определение роли NO в реализации антистрессорного эффекта низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ.

Материалы и методы. 140 крыс-самцов линии Wistar массой 200–220 г разделили на 7 групп по 20 особей: интактная; ОС — животные после однократного воздействия острого стресса; КВЧ-ОС — крыс 10 сут облучали ЭМИ КВЧ, а на 10-е сутки подвергали острому стрессу; L-NAME-КВЧ-ОС — 10 дней вводили внутривенно ингибитор NOS L-NAME (10 мг/кг) и через 1 ч облучали ЭМИ КВЧ; ГК — 10 сут воздействовали хроническим гипокинетическим стрессом; КВЧ-ГК — 10 сут облучали ЭМИ КВЧ и воздействовали гипокинетическим стрессом; L-NAME-КВЧ-ГК — 10 дней вводили внутривенно ингибитор NOS L-NAME (10 мг/кг), через 1 ч облучали ЭМИ КВЧ, далее через 1 ч — гипокинетическим стрессом. В сыворотке крови определяли уровень содержания молекул средней массы (МСМ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и малонового диальдегида (МДА).

Результаты. Острый стресс повышал уровень МДА, активируя процессы перекисного окисления липидов, у КВЧ-ОС эффект исчезал. Блокада NO в группе L-NAME-КВЧ-ОС активировала процессы эндотоксикации, стресс-реализующую систему и физиологически активные регуляторные пептиды (повышение уровня МСМ при 280 нм), окислительный метаболизм белков и липидов (рост ЦИК и МДА) и ингибировала иммуногенез. Гипокинетический стресс угнетал стресс-лимитирующую систему организма и физиологически активные регуляторные пептиды (снижение МСМ при 280 нм), процессы иммуногенеза и повышала окислительный метаболизм белков и липидов (повышение ЦИК и МДА). В группе КВЧ-ГК наблюдался стресс-протекторный эффект ЭМИ КВЧ. При блокаде NO в группе L-NAME-КВЧ-ГК активировались процессы эндотоксикации, стресс-реализующая и стресс-лимитирующая системы организма, физиологически активные регуляторные пептиды (повышение МСМ при 254 и 280 нм), окислительный метаболизм белков и липидов (рост ЦИК и МДА), ингибировался иммуногенез.

Выводы. Блокада NO L-NAME усиливает последствия острого и гипокинетического стресса в условиях низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. Нормальный уровень NO необходим для реализации стресс-протекторного эффекта ЭМИ КВЧ при остром и гипокинетическом стрессе.

Ключевые слова: малоновый диальдегид; циркулирующие иммунные комплексы; молекулы средней массы; лабораторные крысы; низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты; острый стресс; хронический стресс.

Как цитировать

Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чуян Е.Н., Галенко-Ярошевский П.А., Зеленская А.В. Роль оксида азота в механизмах стресс-протекторного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты при остром и хроническом стрессе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22, № 4. С. 377–387. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635404>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635404>

The role of nitric oxide in the mechanisms of stress-protective action of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation in acute and chronic stress

Marina Yu. Ravaeva¹, Igor V. Cheretaev¹, Elena N. Chuyan¹,
Pavel A. Galenko-Yaroshevsky², Anait V. Zelenskaya²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The study of stress mechanisms is an area of current interest in physiology and medicine. Understanding the role of nitric oxide (NO) in the mechanism of stress-protective action of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation (EHF EMR) requires investigating the main components of the stress response.

AIM: To determine the role of NO in the development of the anti-stress effect of low-intensity EHF EMR.

MATERIALS AND METHODS: 140 male Wistar rats weighing 200–220 g were divided into the following seven groups of 20 animals each: intact animals; AS, animals after a single exposure to acute stress; EHF-AS, animals irradiated with EHF EMR for 10 days and exposed to acute stress on day 10; L-NAME-EHF-AS, animals who were administered the NOS inhibitor L-NAME (10 mg/kg, intraperitoneally) for 10 days and irradiated with EHF EMR after 1 hour; HK, animals exposed to chronic hypokinetic stress for 10 days; EHF-HK, animals exposed to EHF EMR and hypokinetic stress for 10 days; L-NAME-EHF-HK, animals who were administered the NOS inhibitor L-NAME (10 mg/kg, intraperitoneally) for 10 days, irradiated with EHF EMR after 1 hour, and exposed to hypokinetic stress after another 1 hour. The levels of middle-weight molecules (MWM), circulating immune complexes (CIC), and malondialdehyde (MDA) were determined in the blood serum.

RESULTS: Acute stress increased the level of malondialdehyde, activating lipid peroxidation processes; in the EHF-AS group, this effect disappeared. NO blockade in the L-NAME-EHF-AS group activated endotoxication processes, the stress cascade, and physiologically active regulatory peptides (increase in the MWM level at 280 nm), oxidative metabolism of proteins and lipids (increase in the CIC and MDA levels), and inhibited immunogenesis. Hypokinetic stress suppressed the stress inhibiting system of the body and physiologically active regulatory peptides (decrease in the MWM level at 280 nm), suppressed immunogenesis, and increased oxidative metabolism of proteins and lipids (increase in the CIC and MDA levels). The stress-protective effect of EHF EMR was observed in the EHF-HK group. NO blockade in the L-NAME-EHF-HK group activated endotoxication processes, stress cascade and stress inhibiting systems of the body, physiologically active regulatory peptides (increase in the MWM level at 254 and 280 nm), oxidative metabolism of proteins and lipids (increase in the CIC and MDA levels), and inhibited immunogenesis.

CONCLUSIONS: NO blockade with L-NAME amplifies the effects of acute and hypokinetic stress under the exposure to low-intensity EHF EMR. Normal NO levels are necessary for the stress-protective effect of EHF EMR to develop during acute and hypokinetic stress.

Keywords: malondialdehyde; circulating immune complexes; middle-weight molecules; laboratory rats; low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation; acute stress; chronic stress..

To cite this article

Ravaeva MYu, Cheretaev IV, Chuyan EN, Galenko-Yaroshevsky PA, Zelenskaya AV. The role of nitric oxide in the mechanisms of stress-protective action of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation in acute and chronic stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(4):377–387. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635404>

Received: 26.08.2024

Accepted: 25.10.2024

Published online: 30.12.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В наших предыдущих исследованиях микроциркуляции у крыс установлено, что превентивное 10-кратное воздействие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) уменьшало выраженность проявлений гиперемии, характерной для острого стресса на протяжении 48 ч после действия стресс-фактора [1]. Одновременное воздействие ЭМИ КВЧ на животных, находившихся в условиях длительного ограничения подвижности, привело к нивелированию вазоконстрикции, нарушений притока и оттока крови, вызванных стрессом. При проведении лазерной доплеровской флоуметрии анализ структуры ритмов колебаний позволил установить, что в механизмах стресс-протекторного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ основную роль играют эндотелий-зависимый, миогенный эндотелий-независимый и нейрогенный компоненты регуляции тканевого микрокровотока [1, 2].

В то же время для более полного понимания механизма стресс-протекторного действия ЭМИ КВЧ необходимы дополнительные исследования звеньев стресс-реакции — иммунной, процессов перекисного окисления, воспаления. Кроме того, до сих пор не выяснена роль оксида азота (NO) в механизмах антистрессорного действия ЭМИ КВЧ.

Цель исследования — изучение уровня молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов и малонового диальдегида у крыс, находящихся в условиях стресса разной продолжительности и действия ЭМИ КВЧ, а также определение роли NO в реализации антистрессорного эффекта низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ.

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» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» в рамках гранта РНФ № 23-24-00332 «Тканевая микрогемодинамика: механизмы антистрессорного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения» и программы исследований № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Объекты исследования

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принципам

Базельской декларации и рекомендациям этического комитета по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 2022 г.).

Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“»), прошедших карантин не менее 14 дней. Животные содержались в условиях вивария с естественным световым режимом при температуре 18–22 °С на подстилке на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ЛБК-120, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия).

Для эксперимента из 200 животных были отобраны 140 крыс-самцов 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 реагирующими на действие того или иного фактора.

После предварительного отбора животных разделили на 7 групп по 20 крыс в каждой (табл. 1): 1) интактная ($n = 20$) — животные содержались в условиях вивария; 2) ОС ($n = 20$) — животные были подвержены однократному действию острого стресса (ОС); 3) КВЧ-ОС ($n = 20$) — животные в течение 10 сут подвергались воздействию ЭМИ КВЧ, с последующим воздействием ОС (на 10-е сутки); 4) группа L-NAME-КВЧ-ОС ($n = 20$) — животным в течение 10 дней ежедневно вводили в брюшную полость не-селективный ингибитор NOS L-NAME (NG-Nitro-L-arginine Methyl Ester, Hydrochloride, Sigma, США) в концентрации 10 мг/кг, а затем через 1 ч подвергали воздействию ЭМИ КВЧ; 5) группа ГК ($n = 20$) — животные в течение 10 сут подвергались воздействию хронического гипокинетического стресса (ГК); 6) КВЧ-ГК ($n = 20$) — животные в течение 10 сут последовательно подвергались сначала облучению ЭМИ КВЧ с последующим воздействием ГК; 7) группа L-NAME-КВЧ-ГК ($n = 20$) — животным в течение 10 дней ежедневно вводили в брюшную полость L-NAME в концентрации 10 мг/кг, затем через 1 ч подвергали воздействию ЭМИ КВЧ, а еще через 1 ч — ГК.

На 10-е сутки эксперимента, через два часа после окончания всех манипуляций с животными, под эфирным наркозом осуществляли декапитацию с помощью гильотины («НПК Открытая Наука», Россия) и забор крови для определения физиологических маркеров стресс-протекторного действия: молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, малонового диальдегида. Кровь отбирали в вакуумные пробирки с разделительным гелем для сыворотки BD Vacutainer (BD Vacutainer SST II Advance).

Таблица 1. Дизайн эксперимента**Table 1.** Experiment design

Группа	Сутки эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Интактная	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К
ОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	ОС
КВЧ-ОС	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ	КВЧ/ОС
L-NAME-КВЧ-ОС	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ	L-NAME/КВЧ/ОС
ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК
КВЧ-ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК	КВЧ/ГК
L-NAME-КВЧ-ГК	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ	L-NAME/ГК/КВЧ

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: К — контроль; ОС — острый стресс; ГК — хронический гипокинетический стресс; КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ); КВЧ-ОС — комбинация факторов ЭМИ КВЧ и ОС; L-NAME-КВЧ-ОС — комбинация воздействия блокатора оксида азота L-NAME, ЭМИ КВЧ и ОС; КВЧ-ГК — комбинация факторов ЭМИ КВЧ и ГК; L-NAME-КВЧ-ГК — комбинация воздействия блокатора оксида азота L-NAME, ЭМИ КВЧ и ГК.

Note. Here and in Tables 2–4: K, control; ОС, acute stress; ГК, chronic hypokinetic stress; КВЧ, extremely high-frequency low-intensity electromagnetic radiation's; КВЧ-ОС, a combination of extremely high-frequency low-intensity electromagnetic radiation's and acute stress factors and acute stress factors; L-NAME-КВЧ-ОС, a combination effects of nitric oxide blocker L-NAME, extremely high-frequency low-intensity electromagnetic radiation's and acute stress factors; КВЧ-ГК, a combination of extremely high-frequency low-intensity electromagnetic radiation's and hypokinetic stress factors; L-NAME-КВЧ-ГК — is a combination effects of L-NAME nitric oxide blocker, extremely high-frequency low-intensity electromagnetic radiation's and hypokinetic stress.

Моделирование острого и хронического стресса и их комбинаций

Для моделирования ОС животных помещали в емкость для плавания, длительность эксперимента составила 1 ч. Температура воды 21–25 °С.

При создании условий ограничения подвижности животных в эксперименте использовались 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.

Методика определения уровня содержания молекул средней массы в сыворотке крови.

Молекулы средней массы (МСМ) — интегральный биохимический маркер эндогенной интоксикации [3]. Данный способ включает забор крови, отделение сыворотки от форменных элементов крови путем центрифугирования, получения безбелковой пробы путем прибавления к 1 мл сыворотки крови 0,5 мл 10 % трихлоруксусной кислоты и центрифугирования в течение 30 мин при 3000 об/мин. Далее к 0,5 мл надосадочной жидкости прибавляли 4,5 мл дистиллированной воды и определяли оптическую плотность пробы на спектрофотометре при длинах волн 254, 275 и 280 нм [4, 5].

Измерения проб проводили на спектрофотометре ПЗ 5400-УФ (ООО «Экрос-аналитика», Россия) против контроля (дистиллированной воды). По величине

оптической плотности пробы определяли содержание МСМ и по их уровню судили о наличии эндогенной интоксикации [3].

Методика определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови с помощью полиэтиленгликольного теста

Определение концентрации высокомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили по методу Гриневича [6] с помощью преципитации в течение 60 мин из сыворотки крови комплексов антиген–антитело раствором 3,75 % полиэтиленгликоля, приготовленным с использованием 0,1 М боратного буфера (рН 8,4), с последующим фотометрическим определением оптической плотности преципитата. Измерения проводили на спектрофотометре ПЗ 5400-УФ (ООО «Экрос-аналитика», Россия), определяя оптическую плотность опытных проб (приготовлены 0,1 М боратного буфера с раствором 3,75 % полиэтиленгликоля) и контроля (0,1 М боратный буфер) в кюветах с толщиной 10 мм при 450 нм. Затем рассчитывали разность показателей оптической плотности, результат умножали на 1000 и получали количество ЦИК в 100 мл сыворотки. Ответ выражали в единицах оптической плотности:

$$E_{\text{ЦИК}} = (E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) \times 1000,$$

где $E_{\text{ЦИК}}$ — плотность высокомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов; $E_{\text{оп}}$ — оптическая плотность опытной пробы; $E_{\text{к}}$ — оптическая плотность контрольной пробы.

Методика определения малонового диальдегида в сыворотке крови

Определение содержания МДА в сыворотке проводили по методу М. Uchiyama и М. Mihara [7]. В основе метода лежит реакция между малоновым альдегидом и тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при высокой температуре и кислом значении pH протекает с образованием окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы ТБК [8].

Пробирки интенсивно встряхивали до образования белой суспензии, имеющей розовый оттенок. Затем пробирки центрифугировали при 3000 об/мин (1800 g). Сразу после центрифугирования отбирали 3 мл супернатанта в чистую пробирку и измеряли оптическую плотность опытной пробы против холостой при двух длинах волн: 540 и 590 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Измерение проводили не позднее 1,5 ч после центрифугирования.

Концентрацию МДА рассчитывали по следующей формуле:

$$C = \frac{D_{540} - D_{590}}{0,156} \times 16,$$

где C — содержание ТБК-продуктов в пробе, мкмоль/л; D_{540} — оптическая плотность опытной пробы при 540 нм; D_{590} — оптическая плотность опытной пробы при 590 нм; 0,156 — коэффициент молярной экстинкции комплекса малоновый альдегид–ТБК, л/мкмоль×см; 16 — коэффициент разведения сыворотки.

Результат измерения представляется в виде единиц оптической плотности.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Graph Pad Prism 9.5.1. Так как распределение значений переменных в некоторых экспериментальных группах по данным теста Шапиро–Уилка отличалось от нормального, достоверность различий относительно интактной группы определяли с помощью непараметрического критерия множественных сравнений Данна. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены на графиках как среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень содержания молекул средней массы в сыворотке крови крыс

В литературе принято считать, что МСМ являются стресс-маркерами, отражающими патологическое состояние белкового обмена [9]. При этом МСМ могут свидетельствовать не только о внутренней эндоинтоксикации, но и сами могут служить вторичными токсинами, существенно нарушая жизнедеятельность всех систем

и органов. Общеизвестно, что при длине волны 280 нм среди многообразия МСМ выявляются ароматические нетоксические аминокислоты, а также фенолы, тирозин, триптофан, фенилаланин, а при 254 нм можно обнаружить не содержащие аминокислот продукты неполного распада белков, обладающие токсическим влиянием, а также аденозиндифосфат и аденозинтрифосфат, аденин, валин, фенилаланин и производные ряда аминокислот [10, 11].

При патологических процессах происходит активация плазменных систем ограниченного протеолиза, преобладает и наблюдается возрастание уровня содержания МСМ в спектре 280 нм, а при увеличении перекисного окисления липидов (ПОЛ) и иммуногенеза, наоборот, наблюдается рост МСМ при длине волны 254 нм [12]. При длине волны 275 нм регистрируют МСМ, содержащие ароматические производные тирозина [13].

Исходя из их многообразия, по МСМ невозможно сделать ясное заключение о той или иной направленности процессов, происходящих в организме, а лишь констатировать степень интоксикации организма. Так, некоторые МСМ ингибируют процесс дифференцировки эритроцитов синтез гемоглобина, ДНК, глюконеогенез, нарушают механизмы транспорта веществ через мембрану, а также тканевое дыхание [14].

Установлено, что при длине волны 254 нм только в группе L-NAME-КВЧ-ГК (табл. 2) происходило достоверное увеличение уровня содержания МСМ относительно интактной группы крыс на 36,7 % ($p = 0,04$). Это свидетельствует о стимуляции при блокаде NO ПОЛ и иммуногенеза (при 254 нм), чего не наблюдалось при отсутствии блокады. В других экспериментальных группах (ОС, ГК, КВЧ-ОС, КВЧ-ГК, L-NAME-КВЧ-ОС) при данной длине волны регистрации МСМ не было обнаружено значительных изменений по сравнению с интактной группой. При длине волны 275 нм ни в одной из исследуемых групп (ОС, ГК, КВЧ-ОС, КВЧ-ГК, L-NAME-КВЧ-ОС, L-NAME-КВЧ-ГК) уровень содержания МСМ достоверно не отличался от интактной группы.

При длине волны регистрации 280 нм в группе ГК уровень содержания МСМ снижался на 19,0 % ($p < 0,05$) относительно интактной группы. Комбинация КВЧ-ГК ослабляла этот эффект до незначимых величин относительно интактной группы. В условиях ГК наблюдаемое снижение МСМ может быть отражением снижения метаболитов-предшественников, ответственных за функциональную активность серотонинергической стресс-лимитирующей системы [15, 16].

При этой же длине волны регистрации при использовании блокатора NO в двух группах — L-NAME-КВЧ-ОС и L-NAME-КВЧ-ГК — происходило значительное повышение веществ из пула МСМ на 37,9 % ($p = 0,03$) и 30,5 % ($p = 0,04$) соответственно относительно интактной группы. Это может быть как проявлением эндотоксикоза (возрастают патологические продукты обмена белков, обладающие токсическим действием), так и возрастанием уровня регуляторных пептидов, влияющих на различные функции

Таблица 2. Содержание молекул средней массы (е. о. п.) в сыворотке крови крыс в условиях нормы, изолированного острого стресса, хронического гипокинетического стресса, а также различных комбинаций этих факторов с электромагнитным излучением крайне высокой частоты и блокатором оксида азота L-NAME, $M \pm SEM$

Table 2. The levels of middle-weight molecules (in optical density units) in rat blood serum under normal conditions, isolated acute stress, chronic hypokinetic stress, and various combinations of these factors with extremely high-frequency electromagnetic radiation and the nitric oxide blocker L-NAME, $M \pm SEM$

Длина волны	Группа						
	интактная (n = 20)	ОС (n = 20)	КВЧ-ОС (n = 20)	L-NAME-КВЧ-ОС (n = 20)	ГК (n = 20)	КВЧ-ГК (n = 20)	L-NAME-КВЧ-ГК (n = 20)
254 нм	0,218 ± 0,024, 100,0 %	0,224 ± 0,028, 103,0 %, p = 0,98	0,221 ± 0,025, 102,0 %, p = 1,00	0,282 ± 0,031, 129,4 %, p = 0,07	0,178 ± 0,021, 81,7 %, p = 0,84	0,192 ± 0,020, 88,1 %, p = 0,53	0,298 ± 0,034, 136,7 %, p = 0,04
275 нм	0,179 ± 0,018, 100,0 %	0,185 ± 0,026, 103,3 %, p = 0,97	0,195 ± 0,019, 108,9 %, p = 0,93	0,229 ± 0,033, 127,9 %, p = 0,08	0,150 ± 0,026, 83,8 %, p = 0,86	0,167 ± 0,013, 93,3 %, p = 0,92	0,210 ± 0,026, 117,3 %, p = 0,74
280 нм	0,174 ± 0,020, 100,0 %	0,188 ± 0,023, 108,1 %, p = 0,98	0,194 ± 0,022, 111,5 %, p = 0,96	0,240 ± 0,027, 137,9 %, p = 0,03	0,141 ± 0,016, 81,0 %, p < 0,05	0,155 ± 0,018, 89,1 %, p = 0,49	0,227 ± 0,024, 130,5 %, p = 0,04

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с интактной группой, установленная с помощью непараметрического критерия множественных сравнений Данна.

Note. p is the significance of differences compared to the intact group, determined using Dunn's nonparametric multiple comparison test.

Таблица 3. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (у. е.) в сыворотке крови крыс в условиях нормы, изолированного острого стресса, хронического гипокинетического стресса, а также различных комбинаций этих факторов с электромагнитным излучением крайне высокой частоты и блокатором оксида азота L-NAME, $M \pm SEM$

Table 3. The levels of circulating immune complexes (in conventional units) in rat blood serum under normal conditions, isolated acute stress, chronic hypokinetic stress and various combinations of these factors with extremely high-frequency electromagnetic radiation and the nitric oxide blocker L-NAME, $M \pm SEM$

Группа	Значение
Интактная (n = 20)	221,7 ± 25,1, 100,0 %
ОС (n = 20)	283,6 ± 35,8, 127,9 %, p = 0,06
КВЧ-ОС (n = 20)	247,9 ± 22,2, 111,8 %, p = 0,92
L-NAME-КВЧ-ОС (n = 20)	323,0 ± 26,2, 145,7 %, p < 0,01
ГК (n = 20)	318,6 ± 24,1, 143,7 %, p < 0,01
КВЧ-ГК (n = 20)	261,5 ± 17,2, 118,0 %, p = 0,82
L-NAME-КВЧ-ГК (n = 20)	261,5 ± 17,2, 189,9 %, p < 0,001

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с интактной группой, установленная с помощью непараметрического критерия множественных сравнений Данна.

Note. p is the significance of differences compared to the intact group, determined using Dunn's nonparametric multiple comparison test.

организма. Повышение уровня содержания МСМ в сыворотке крови может быть обусловлено нарушением распада белков и экскреции из организма, либо усиленным образованием в тканях [17]. Следовательно, наличие NO необходимо для нормализации уровня МСМ. Блокада NO, напротив, способствует накоплению патологических продуктов белкового обмена в виде МСМ.

Таким образом, можно сделать вывод, что NO — необходимый фактор для снижения процессов интоксикации в условиях действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ, которое реализует стресс-протекторное действие при ОС и ГК за счет снижения/нормализации патологического пула МСМ в сыворотке крови.

Уровень содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови крыс

При изучении уровня ЦИК установлено, что в группе ОС не было выявлено достоверных изменений ЦИК по сравнению с интактными животными. Следует, однако, отметить, что в условиях комбинации с ОС уровень ЦИК был ниже, чем в случае изолированного применения ОС, хотя эти изменения и не были достоверны (табл. 3).

В группе L-NAME-КВЧ-ОС (табл. 3) в условиях превентивного применения блокатора NO, напротив, наблюдался выраженный рост уровня ЦИК на 45,7 % (p < 0,01) по сравнению с интактной группой. Это свидетельствует о существенных нарушениях функций иммунной системы,

в частности, образования антител, в условиях отсутствия NO согласно [18]. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что NO необходим для реализации стресс-протекторного эффекта превентивного воздействия ЭМИ КВЧ в условиях ОС.

Уровень ЦИК увеличивался у крыс в группе ГК на 43,7 % ($p < 0,01$; табл. 3) по сравнению с интактными животными. По сведениям, повышенная концентрация ЦИК свидетельствует о низком уровне генерации антител в ответ на возрастающее количество антигенов [18]. Повышение ЦИК является индикатором чрезмерной интенсивности окислительных процессов в тканях организма и снижения способностей иммунной системы инактивировать и выводить ЦИК. То есть высокий уровень ЦИК отражает нарушение функционирования иммунной системы.

В группе КВЧ-ГК данный эффект исчезал, поскольку показатель ЦИК здесь достоверно не отличался от интактной группы (табл. 3). Из литературных данных также известно, что в условиях коррекции ЭМИ КВЧ не происходит активации инфекционно-воспалительных процессов [19, 20]. Как проиллюстрировали полученные выше результаты, превентивное воздействие ЭМИ КВЧ ослабляло эффект ГК, снижая уровень ЦИК, оказывая стресс-протекторное действие.

В группе L-NAME-КВЧ-ГК в условиях превентивной блокады NO с помощью L-NAME, напротив, наблюдался выраженный рост уровня ЦИК на 89,9 % ($p < 0,001$) по сравнению с интактной группой, что в соответствии с работой [18] приводит к мысли о серьезных нарушениях гуморального иммунитета, связанных со снижением адекватной продукции антител в ответ на антигены (табл. 3).

Полученные данные в отношении групп ГК и L-NAME-КВЧ-ГК также свидетельствуют о более сильном повреждающем эффекте ГК в отношении функций иммунной системы, чем в случае с ОС. Как и в случае с ОС,

можно видеть, что NO необходим для реализации стресс-протекторного эффекта превентивного воздействия ЭМИ КВЧ в условиях ОС. Блокада NO приводит к исчезновению стресс-протекторного эффекта ЭМИ КВЧ в отношении функций иммунной системы и усугубляет последствия ГК, что выражается в существенном росте ЦИК в сыворотке крови.

Известно, что продукция ЦИК — важный показатель гуморального иммунного ответа при воспалении [21]. Она представляет собой важный физиологический механизм защиты организма, ответственный за элиминацию, уничтожение эндо- и экзогенных антигенов, токсических продуктов белкового метаболизма, чужеродных и потенциально опасных вирусов и бактерий ретикулоэндотелиальной системой. В норме ЦИК, сформировавшиеся на основе антигенов, антител и компонентов компонента, уничтожаются фагоцитами. Но при инфекционных, воспалительных, аллергических процессах скорость их разрушения может быть нарушена. В результате их накопление и отложение в периваскулярном пространстве и корковом слое почек может дополнительно активировать систему комплемента и воспалительные реакции, усугубляя их течение.

Таким образом, NO в отсутствие его блокады необходим для нормального иммунного ответа организма и для реализации стресс-протекторного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ в условиях его превентивного применения, одним из механизмов которого является снижение уровня ЦИК в крови.

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови крыс

Концентрация малонового диальдегида (МДА) увеличивалась в группе ОС на 29,5 % ($p < 0,05$; табл. 4) по сравнению с интактной группой, а в сыворотке крови группы

Таблица 4. Содержание малонового диальдегида (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс в условиях нормы, изолированного острого стресса, хронического гипокинетического стресса, а также различных комбинаций этих факторов с электромагнитным излучением крайне высокой частоты и блокатором оксида азота L-NAME, $M \pm SEM$

Table 4. The levels of malondialdehyde (in $\mu\text{mol/L}$) in rat blood serum under normal conditions, isolated acute stress, chronic hypokinetic stress, and various combinations of these factors with extremely high-frequency electromagnetic radiation and the nitric oxide blocker L-NAME, $M \pm SEM$

Группа	Значение
Интактная ($n = 20$)	$1,29 \pm 0,11$, 100,0 %
ОС ($n = 20$)	$1,67 \pm 0,10$, 129,5 %, $p < 0,05$
КВЧ-ОС ($n = 20$)	$1,38 \pm 0,12$, 107,0 %, $p = 0,96$
L-NAME-КВЧ-ОС ($n = 20$)	$2,60 \pm 0,24$, 201,6 %, $p < 0,001$
ГК ($n = 20$)	$2,41 \pm 0,13$, 186,8 %, $p < 0,001$
КВЧ-ГК ($n = 20$)	$1,44 \pm 0,15$, 111,6 %, $p = 0,90$
L-NAME-КВЧ-ГК ($n = 20$)	$2,75 \pm 0,22$, 213,2 %, $p < 0,001$

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с интактной группой, установленная с помощью непараметрического критерия множественных сравнений Данна.

Note. p is the significance of differences compared to the intact group, determined using Dunn's nonparametric multiple comparison test.

КВЧ-ОС данный показатель достоверно не отличался от контрольной группы. Как известно, высокий уровень МДА является показателем интенсивного окислительного стресса в организме и, в частности, возрастания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [22, 23].

Таким образом, ОС приводил к интенсификации окислительных процессов в организме и к повышению содержания продуктов ПОЛ, а в условиях превентивного применения ЭМИ КВЧ в группе КВЧ-ОС процессы свободнорадикального окисления находились в физиологически допустимых пределах.

В группе L-NAME-КВЧ-ОС (табл. 4), в условиях превентивного применения блокатора NO, уровень МДА возрастал в 2 раза — на 101,6 % ($p < 0,001$) — по сравнению с интактной группой. Это свидетельствует о существенных нарушениях окислительного метаболизма, сопровождающегося увеличением свободных радикалов согласно [22, 23]. Таким образом, было показано, что NO необходим для реализации стресс-протекторного эффекта превентивного воздействия ЭМИ КВЧ в условиях ОС в отношении процессов ПОЛ.

Уровень МДА увеличивался у крыс и в группе ГК на 86,8 % ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными. В группе КВЧ-ГК этот эффект пропадал, поскольку концентрация МДА здесь достоверно не отличалась от интактной группы ($p = 0,90$; табл. 4). Как показали полученные выше результаты, превентивное воздействие ЭМИ КВЧ ослабляло эффект ГК, снижая концентрацию МДА, оказывая стресс-протекторное действие.

В группе L-NAME-КВЧ-ГК, в условиях превентивной блокады NO с помощью L-NAME наблюдался интенсивный рост концентрации МДА более чем в 2 раза — на 113,2 % ($p < 0,001$; табл. 4) по сравнению с интактной группой, что в соответствии с работами [22, 23] свидетельствует о значительном возрастании ПОЛ, еще более выраженном, чем в случае ОС. Таким образом, блокирование NO L-NAME существенно увеличивает МДА, что свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ в крови. Следовательно, нормальный уровень NO необходим для реализации стресс-протекторного эффекта ЭМИ КВЧ в условиях его превентивного применения при ОС и ГК. Один из механизмов этого эффекта заключается в снижении процессов ПОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что NO играет важную роль в реализации стресс-протекторного эффекта низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ в условиях ОС и ГК. ОС относительно интактной группы существенно повышал только уровень МДА — на 29,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ. Превентивное КВЧ-воздействие оказывало стресс-протекторный эффект, снижая ПОЛ, поскольку у животных в группе КВЧ-ОС концентрация МДА возвращалась к уровню, характерному для интактных животных.

В условиях блокады NO стресс-протекторный эффект ЭМИ КВЧ при ОС не проявлялся, поскольку в группе L-NAME-КВЧ-ОС повышался уровень МСМ при длине волны регистрации 280 нм на 37,9 % ($p = 0,03$), содержание ЦИК и МДА в сыворотке крови повышалось на 45,7 % ($p < 0,01$) и 101,6 % ($p < 0,001$) соответственно относительно интактной группы. Это свидетельствует об интенсификации в отсутствие NO процессов эндотоксикации и компонентов стресс-реализующей системы организма и физиологически активных регуляторных пептидов, ингибировании процессов иммуногенеза и повышении окислительного метаболизма белков, интенсификации ПОЛ.

ГК-стресс достоверно снижал уровень МСМ при длине волны регистрации 280 нм и значимо повышал содержание ЦИК и МДА в сыворотке крови — на 43,7 % ($p < 0,01$) и 86,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Это указывает на угнетение компонентов стресс-лимитирующей системы организма и физиологически активных регуляторных пептидов, ингибирование процессов иммуногенеза и повышение окислительного метаболизма белков, интенсификацию ПОЛ. Превентивное применение КВЧ (группа КВЧ-ГК) оказывало стресс-протекторное действие при ГК, так как значения МСМ, ЦИК и МДА возвращались к уровню интактных животных.

В условиях блокады NO с помощью L-NAME в группе L-NAME-КВЧ-ГК повышался уровень МСМ при длинах волн регистрации 254 и 280 нм — на 36,7 % ($p = 0,04$) и 30,5 % ($p = 0,04$) соответственно; повышалось содержание ЦИК и МДА — на 89,9 % ($p < 0,001$) и 113,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Все это свидетельствует об интенсификации в отсутствие NO процессов эндотоксикации и компонентов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма, физиологически активных регуляторных пептидов, ингибировании процессов иммуногенеза и повышении свободнорадикального окисления белков и липидов.

Таким образом, NO — необходимый фактор стресс-протекторного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при его превентивном применении в условиях ОС и ГК. Механизмы его действия связаны с угнетением процессов эндотоксикации, нормализацией уровня продуктов окисления белков и содержания регуляторных пептидов, активацией гуморального иммунитета, снижением процессов ПОЛ.

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. Чужан, П.А. Галенко-Ярошевский, А.В. Зеленская — написание статьи, анализ данных; М.Ю. Раваева — редактирование статьи, разработка общей концепции.

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

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

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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, A.V. Zelenskaya — writing an article, data analysis; M.Yu. Ravaeva — editing an article, developing a general concept.

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

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").

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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Миронюк И.С., и др. Механизмы влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на тканевую микрогемодинамику // Технологии живых систем. 2024. Т. 21, № 1. С. 29–45. EDN: GIHJUF doi: 10.18127/j20700997-202401-03
2. Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Раваева М.Ю., Ананченко М.Н. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Симферополь: АРИАЛ, 2017. 422 с. EDN: YSFPUY
3. Владыка А.С., Левицкий Э.Н., Поддубная Л.П., Габриэлян Н.И. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // Анестезиология и реаниматология. 1987. № 1–3. С. 37–42.
4. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Н., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Москва: Медицина, 1985. 18 с.
5. Lewis S.M., Bain B.G., Bates I. Dacie and Lewis practical haematology. Philadelphia: Elsevier. 2006. 722 p.
6. Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. 1981. № 8. С. 493–496.
7. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Anal Biochem. 1978. Vol. 86, N 1. P. 271–278. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука. 1972. 252 с. EDN: PJBHRZ
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт, 1999. 603 с.
10. Пятаев Н.А., Котлов И.С., Бояринов Г.А., Кузин В.В. Диагностическое и прогностическое значение различных маркеров эндогенной интоксикации при перитоните // Эфферентная терапия. 2002. Т. 8, № 2. С. 49–52.
11. Кротенко Н.М., Алифирова В.М., Кротенко Н.В. и др. Молекулы средней массы и антитела к нативной и денатурированной ДНК у пациентов при различных типах течения рассеянного склероза // Фундаментальные исследования. 2012. № 5. С. 305–310. EDN: PBACUB
12. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии // Патологический физиологический эксперимент. 1991. № 4. С. 13–14.
13. Аксенова В.М., Кузнецов В.Ф., Маслов Ю.Н. и др. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации. Пермь: ПГМА. 2005. 48 с. EDN: RPHKMD
14. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните // Клиническая и лабораторная диагностика. 2004. № 10. С. 20. EDN: MXXIJM
15. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лабораторная диагностика. 1997. № 1. С. 11–16.
16. Никольская В.А., Данильченко Ю.В., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения молекул средней массы в организме // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2013. Т. 26, № 1. С. 139–145. EDN: VEBBNJ
17. Дорохин К.М., Спас В.В. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. 1994. № 1. С. 56–60. EDN: ELSLUU
18. Ильинский И.А., Лукинская Т.В. Циркулирующие иммунные комплексы при сальмонеллезе // Иммунология. 1994. № 4. С. 105–108.
19. Сафронов И.Д., Князева В.О., Кулешов В.М., Трунов А.Н. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на состояние про-/антиоксидантного баланса у женщин с прерыванием беременности в поздние сроки. В кн.: Материалы Международного симпозиума «Гелиогеофизические факторы и здоровье человека», Новосибирск, 15–16 ноября 2005 г. Новосибирск: Редакционно-издательский центр, 2005. С. 134. EDN: YGNKBF

20. Бичекуева Ф.Х., Хутуева С.Х. Клинико-иммунологическая оценка эффективности КВЧ-терапии в комплексном лечении бронхиальной астмы в условиях горного климата // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 3. С. 37–38.

21. Трунов А.Н., Кулешов В.М., Сафронов И.Д., Князева В.О. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на состояние гуморального иммунитета у женщин с прерыванием беременности в поздние сроки. В кн.: Материалы Международного симпозиума «Гелиогеофизические факторы и здоровье человека», Новосибирск, 15–16 ноября 2005 г. Новосибирск: Редакционно-издательский центр, 2005. С. 133–134. EDN: THLUNP

22. Nielsen F., Mikkelsen B.B., Nielsen J.B., et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors // Clin Chem. 1997. Vol. 43, N 7. P. 1209–1214.

23. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., и др. Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2016. № 2. С. 25–30. EDN: WELJDP

REFERENCES

- Chuyan EN, Ravaeva MYu, Mironyuk IS et al. Tissue microhemodynamics: mechanisms of influence of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range. *Technologies of Living Systems*. 2024;21(1):29–45. EDN: GIHJUF doi: 10.18127/j20700997-202401-03
- Chuyan EN, Tribat NS, Ravaeva MYu, Ananchenko MN. *Tissue microhemodynamics: the influence of low-intensity electromagnetic radiation of millimeter range*. Simferopol: ARIAL; 2017. 422 p. (In Russ.) EDN: YSFPUY
- Vladyka AS, Levickii ER, Poddubnaya LP, Gabrielyan NI, et al. Middle molecules and the problem of endogenous intoxication in critical states of various etiologies. *Anesthesiology and Reanimatology*. 1987;(1–3):37–42. (In Russ.)
- Gabrielyan NI, Levitsky EN, Dmitriev AA, et al. *Screening method for determination of middle molecules in biological fluids*. Moscow: Medicine, 1985. 18 p. (In Russ.)
- Lewis SM, Bain BG, Bates I. *Dacie and Lewis practical haematology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. 722 p.
- Grinevich YA, Alferov AN. Determination of immune complexes in the blood of oncological patients. *Laboratornoe delo*. 1981;(8): 493–496. (In Russ.)
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978;86(1):271–278. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1
- Vladimirov YuA, Archakov AI. *Lipid peroxidation in biological membranes*. Moscow: Nauka; 1972. 252 p. EDN: PJBHRZ
- Drannik GN. *Clinical immunology and allergology*. Odessa: AstroPrint; 1999. 603 p.
- Pyataev NA, Kotlov IS, Boyarinov GA, Kuzin VV. Diagnostic and prognostic value of various markers of endogenous intoxication in peritonitis. *Efferent Therapy*. 2002;8(2):49–52. (In Russ.)
- Krotenko NM, Alifirova VM, Krotenko NV, et al. Middle-mass molecules and antibodies to double- and single-stranded DNA in patients in different clinical forms of multiple sclerosis. *Fundamental Research*. 2012;(5):305–310. EDN: PBACUB
- Chalenko VV. Possible reasons for the increase in the concentration of middle mass molecules in pathology. *Pathologic Physiologic Experiment*. 1991;(4):13–14. (In Russ.)
- Aksenova VM, Kuznetsov VF, Maslov YuN, et al. *Biochemical methods of diagnostics of endogenous intoxication*. Perm: PGMA; 2005. 48 p. (In Russ.) EDN: RPHKMD
- Yudakova OV, Grigoriev EV. The intensity of lipid peroxidation and of antioxidant activity and the level of average-weight molecules as indicators of endogenous intoxication in generalized peritonitis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;(10):20. (In Russ.) EDN: MXXIJM
- Gromashevskaya LL. «Middle molecules» as one of the indicators of 'metabolic intoxication' in the body. *Laboratory diagnostics*. 1997;(1):11–16. (In Russ.)
- Nikolskaya VA, Danilchenko YV, Memetova ZN. Biochemical aspect of consideration of middle mass molecules in the body. *Scientific Notes of the V.I. Vernadsky Taurida National University. Biology. Chemistry*. 2013;26(1):139–145. (In Russ.) EDN: VEBBNJ
- Dorokhin KM, Spas VV. Pathophysiologic aspects of endogenous intoxication syndrome. *Anesthesiology and Reanimatology*. 1994;(1):56–60. (In Russ.) EDN: ELSLUU
- Ilyinsky IA, Lukinskaya TV. Circulating immune complexes in salmonellosis. *Immunology*. 1994;(4):105–108. (In Russ.)
- Safronov ID, Knyazeva VO, Kuleshov VM, Trunov AN. Effect of electromagnetic radiation of extremely high frequencies on the state of pro-/antioxidant balance in women with late termination of pregnancy. In: *Proceedings of the international symposium "Helio-geophysical factors and human health"*, Novosibirsk, November 15–16, 2005. Novosibirsk: Editorial and Publishing Center; 2005. P. 134. (In Russ.) EDN: YGNKBF
- Bichekueva FH, Hutueva SH. Clinical and immunological assessment of the effectiveness of EHF therapy in complex treatment of bronchial asthma in mountainous climate. *Cytokines and inflammation*. 2008;7(3):37–38. (In Russ.)
- Trunov AN, Kuleshov VM, Safronov ID, Knyazeva VO. The effect of electromagnetic radiation of extremely high frequencies on the state of humoral immunity in women with late termination of pregnancy. In: *Proceedings of the international symposium "Helio-geophysical factors and human health"*, 2005 November 15–16, Novosibirsk, Russia; Novosibirsk: Editorial and Publishing Center; 2005. P. 133–134. (In Russ.)
- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997;43(7):1209–1214.
- Klychnikova EV, Tazina EV, Rey SI, et al. Evaluation of prognostic significance for biochemical markers of oxidative stress, endogenous intoxication and vascular regulation in the development of unfavorable outcomes in patients with sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2016;(2):25–30. EDN: WELJDP

ОБ АВТОРАХ

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

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

Елена Николаевна Чуян, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6240-2732; 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; eLibrary SPIN: 1575-6129;
e-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com

Анаит Владимировна Зеленская, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9512-2526; eLibrary SPIN: 7646-3620;
e-mail: anait_06@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

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

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

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

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

Anait V. Zelenskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9512-2526; eLibrary SPIN: 7646-3620;
e-mail: anait_06@mail.ru