

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКИХ ЧАСТОТ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

© 2024 г. А.Б. Гапеев*,*, Т.П. Кулагина*, Е.С. Жукова**,
А.В. Ариповский***, М.А. Позднякова**

*Институт биофизики клетки Российской академии наук — обособленное подразделение ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

**Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии Роспотребнадзора,
ул. Семашко, 20, Нижний Новгород, 603005, Россия

***Научно-производственная компания «А-БИО»,
Институтская ул., 4, Пущино Московской области, 142290, Россия

*E-mail: a_b_g@mail.ru

Поступила в редакцию 14.06.2024 г.

После доработки 08.07.2024 г.

Принята к публикации 17.07.2024 г.

На экспериментальной модели дисбактериоза, вызванного антибиотиком гентамицин сульфатом, исследовано действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот (42.2 ГГц, 100 мкВт/см², импульсная модуляция меандром с частотой 1 Гц, экспозиция по 30 мин в сутки в течение 10 последовательных суток, начиная с четвертых суток после индукции дисбактериоза) на жирнокислотный состав тимуса, плазмы крови, активность антиоксидантных ферментов, количество малонового диальдегида и лактата в крови лабораторных крыс. Показано достоверное снижение количества миристиновой, пальмитиновой, стеариновой, пальмитолеиновой, олеиновой и линолевой жирных кислот в тимусе животных. Активность антиоксидантных ферментов, количество жирных кислот и малонового диальдегида в крови не изменялись. Количество лактата в плазме крови снижалось. Облучение животных с дисбактериозом нормализовало жирнокислотный состав тимуса и количество лактата в плазме. Высокая эффективность низкоинтенсивного крайневыхсо-частотного электромагнитного излучения с определенными параметрами при дисбактериозе открывает принципиально новые возможности использования излучения этого диапазона для профилактики и терапии целого ряда патологических состояний, связанных с дисбактериозом.

Ключевые слова: низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высоких частот, дисбактериоз кишечника, тимус, жирные кислоты, лактат, антиоксидантный статус.

DOI: 10.31857/S0006302924060208, EDN: NJPUAD

Дисбактериоз кишечной микрофлоры играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний. Исследования показали, что дисбаланс кишечной флоры является критическим фактором прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника. Хотя точное происхождение этих заболеваний до сих пор неясно, оно считается болезнью современного общества, вызванной

сложным взаимодействием между окружающей средой, геномом, иммунной системой и микрофлорой кишечника (микробиотой) [1, 2]. Разработка терапевтических подходов для лечения заболеваний, связанных с дисбактериозом, и выяснение биохимических процессов, сопровождающих это заболевание в организме, возможна при использовании животных моделей, представляющих собой основной доклинический подход для изучения и тестирования новых потенциальных терапевтических схем. Важным является поиск факторов, восстанавливающих нормальную микрофлору кишечника, которые не имеют тяжелых побочных эффектов.

Сокращения: ЭМИ КВЧ — электромагнитное излучение крайне высоких частот, ЖК — жирные кислоты, МДА — малоновый диальдегид, НЖК — насыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Уже в первых исследованиях было обнаружено выраженное влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот (ЭМИ КВЧ) на различные микроорганизмы [3–5]. Было показано резонансное двух-трехкратное изменение коэффициента индукции синтеза колицина у бактерий *E. coli* C600(E1) в диапазоне длин волн излучения 6.5–6.6 мм [6]. При исследовании действия ЭМИ КВЧ (6.45–6.51 мм) на пенициллин-резистентные штаммы *E. coli* и *Staphylococcus aureus* наблюдалось уменьшение синтеза β -лактамазы на 15–21% в клетках *Staphylococcus aureus* на длинах волн 6.47 и 6.48 мм и отсутствие эффекта на длине волны 6.475 мм [6]. Было показано, что ЭМИ КВЧ усиливает потребление кислорода клетками морских бактерий *Photobacterium leiognathi*, приводит к изменению интенсивности их биолюминесценции, что связано со структурными перестройками на мембране вблизи эмиттерного центра [7, 8]. Возможность регулирования жизнедеятельности микроорганизмов при воздействии на них ЭМИ КВЧ была исследована в работе [9]. Определяли изменение синтеза амилолитических ферментов α -амилазы и глюкоамилазы для плесневого гриба *Aspergillus awamory*–466 и протеолитических ферментов фибрина и казеина для *Aspergillus orizae* под действием ЭМИ КВЧ с частотами 42.8–48.7 ГГц.

К настоящему времени получены убедительные данные о том, что ЭМИ КВЧ низкой интенсивности эффективно влияет на различные физиологические показатели многоклеточных организмов. Мы показали, в частности, что ЭМИ КВЧ с определенными параметрами способно оказывать выраженное иммуномодулирующее [10–13], противовоспалительное [14] и противоопухолевое [15] действие. Эти и другие результаты позволяют надеяться на наличие выраженных терапевтических эффектов ЭМИ КВЧ при дисбактериозе.

Ранее в экспериментах, выполненных в Нижегородском научно-исследовательском институте гигиены и профпатологии Роспотребнадзора на экспериментальной модели дисбактериоза, было показано количественное изменение состава микрофлоры кишечника [16]. Воздействие ЭМИ КВЧ с эффективными параметрами (42.2 ГГц, 100 мкВт/см², импульсная модуляция меандром с частотой 1 Гц, экспозиция по 30 мин в сут в течение 10 последовательных суток) на животных с дисбактериозом показало восстановление состава микрофлоры до уровня контрольных животных.

Цель настоящей работы состояла в исследовании действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ с определенными параметрами на жирнокислотный состав тимуса и плазмы крови крыс, биохимические показатели крови (содержание гемо-

глобина, активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, количество малонового диальдегида и лактата) при экспериментальном антибиотико-индуцированном дисбактериозе кишечника крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самцах рандомбредных крыс-альбиносов, разделенных на три группы ($n \geq 7$): «контроль», «дисбактериоз», «дисбактериоз + ЭМИ КВЧ». Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным освещением, получали полнорационный комбикорм ПК-120-2_243 (АО «Гатчинский ККЗ», Россия) и без ограничений питьевую водопроводную воду. Для создания репрезентативных групп оценивали поведение подопытных животных в тесте «открытое поле» [17] с использованием установки, описанной в работе [18]. Условия содержания крыс соответствовали СП 3.3686-21 (ветеринарное заключение №52-005858 от 21.06.2021).

Для моделирования дисбактериоза кишечника у крыс использовали антибиотик гентамицин сульфат («ВИК – здоровье животных», Россия, Беларусь), который вводили с помощью инсулинового шприца без иглы перорально по 30 мг в сутки на протяжении 5 суток [16]. Воздействие ЭМИ КВЧ (42.2 ГГц, 100 мкВт/см², импульсная модуляция меандром с частотой 1 Гц, экспозиция по 30 мин в сутки) осуществляли в течение 10 последовательных суток, начиная с четвертых суток после первого введения гентамицин сульфата. Использовали параметры и режимы воздействия электромагнитного сигнала, высокая эффективность которых в отношении иммунных реакций, воспалительных процессов и опухолевого роста были показаны нами ранее [19]. Определяли содержание жирных кислот (ЖК) в тимусе и плазме крови, количество лактата в плазме крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и плазме крови животных. Кровь (~5 мл) собирали на 18-е сутки при выводе крыс из эксперимента декапитацией (гильотина для крыс, НПК «Открытая наука», Россия) [20]. В качестве антикоагулянта использовали 200 мкл 10%-го раствора ЭДТА-Na₂ (PanReac AppliChem, Испания). При определении содержания лактата в кровь дополнительно добавляли натрия фторид для ингибирования гликолиза. Плазму получали осаждением форменных элементов крови при 3000 об/мин в течение 15 мин (1050 g, центрифуга Z206A, HERMLE Labortechnik GmbH, Германия). Эритроциты отмывали путем трехкратного повторного добавления 0.9% изотонического раствора хлорида натрия (в соотношении 1 : 3) и удаления надосадочной жидкости после центри-

фугирования (10 мин при 3000 об/мин (центрифуга Z206A, HERMLE Labortechnik GmbH, Германия). Извлекали тимусы, промывали в охлажденном во льду 0.9% изотоническом растворе хлорида натрия (ООО «Мосфарм», Россия) и гомогенизировали в этом же растворе. К образцам плазмы и гомогенатам ткани тимуса (≈ 0.15 мл) добавляли 0.15 мл 95% этанола с 0.3 мг антиоксиданта ионола (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол) для стабилизации и хранили при $-(18-20)^{\circ}\text{C}$ до определения жирнокислотного состава [21]. Измерение лактата в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора реагентов «Молочная кислота — Ольвекс» (ООО «Ольвекс Диагностикум», Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции. Измерения проводили на спектрофотометре УФ-1200 (ТМ ЭКОВЬЮ, Китай). Для исследования активности антиоксидантных ферментов эритроциты гемолизировали в 0.015 М трис-НСl буфере (рН 8.0), а для исследования содержания МДА — в дистиллированной воде в разведении 1 : 20.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Активность супероксиддисмутазы определяли по ингибированию скорости восстановления нитросинего тетразолия в неэнзиматической системе феназинметасульфата и никотинамидадениндинуклеотида, каталазы — по изменению оптической плотности в области поглощения пероксида водорода [22]. Концентрацию гемоглобина в эритроцитах определяли гемиглобинцианидным методом с помощью коммерческого набора «Гемоглобин Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) согласно инструкции. Содержание МДА в плазме и эритроцитах крови определяли по тесту с тиобарбитуровой кислотой [22].

Жирнокислотный состав образцов определяли методом газовой хроматографии на аналитическом газовом хроматографе GC 3900 (Varian, США), как описано ранее [21]. Концентрацию индивидуальных ЖК в образцах определяли с использованием внутреннего стандарта (с предварительным вычислением соответствующих калибровочных коэффициентов из хроматограмм смеси определяемых ЖК с маргариновой кислотой C17:0 (Sigma, США)).

Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия множественного сравнения Стьюдента—Ньюмена—Кейлса при нормальном распределении данных по тесту Шапиро—Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Воспроизведение модели антибиотико-индуцированного дисбактериоза кишечника крыс было подтверждено культуральным методом. После воздействия ЭМИ КВЧ наблюдалось восстановление общего количества жизнеспособных микроорганизмов ($p < 0.03$ по сравнению с уровнем в группе «гентамицин» по множественному критерию Стьюдента—Ньюмена—Кейлса). Статистически значимые изменения концентрации индивидуальных ЖК были выявлены в тимусе на 18 сутки после вызванного дисбактериоза. Происходило снижение количества насыщенных миристиновой, пальмитиновой, стеариновой, моновенасыщенных пальмитолеиновой, олеиновой и полиненасыщенной линолевой кислот, а также снижение общего количества насыщенных ЖК (НЖК), моновенасыщенных ЖК (МНЖК) и полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) (табл. 1). Статистически значимые изменения количества ЖК в плазме крови животных не выявлены (табл. 2). Экспериментальный дисбактериоз не повлиял на состояние антиоксидантной системы крови ни в один из периодов исследования (табл. 3). Однако на 18 сутки наблюдалось снижение количества лактата в плазме крови у животных после воздействия гентамицин сульфата, которое восстанавливалось до уровня контроля после воздействия ЭМИ КВЧ (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кишечная микробиота является основой для развития иммунной системы хозяина, которая участвует в поддержании гомеостаза кишечника путем стимуляции иммунного ответа. Нездоровые «дисбалансы» в микробиоте, называемые дисбиозом, связаны с множеством заболеваний различной этиологии, включая воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания, ожирение, метаболический синдром и даже нарушения развития нервной системы. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии тесной связи между микробиотой кишечника и иммунитетом. Одним из основных механизмов влияния микробиоты на такие заболевания является ее хроническое взаимодействие и воздействие на иммунную систему хозяина [23–25]. Вопрос о том, каким образом происходит запуск микробиотой кишечника хронических врожденных и адаптивных иммунных реакций, остается открытым [26–28].

Тимус наряду с селезенкой являются основными иммунными органами. Тимус участвует в созревании и развитии Т-клеток в ответ на воспалительный процесс, иммунный ответ или злокачественные новообразования. На мышинной модели рака предстательной железы показана сложная

Таблица 1. Содержание ЖК в ткани тимуса крыс при моделировании дисбактериоза и воздействии ЭМИ КВЧ через 18 суток после индукции дисбактериоза

Жирные кислоты	Контроль	Дисбактериоз	Дисбактериоз + ЭМИ КВЧ
Миристиновая (C14:0)	0.42 ± 0.11	0.22 ± 0.02*	0.38 ± 0.11
Пальмитиновая (C16:0)	5.33 ± 0.55	3.44 ± 0.26*	6.22 ± 0.66
Стеариновая (C18:0)	4.43 ± 0.87	1.46 ± 0.05*	3.26 ± 0.61
Пальмитолеиновая (C16:1, <i>n</i> -7)	0.77 ± 0.11	0.44 ± 0.05*	0.92 ± 0.11
Олеиновая (C18:1, <i>n</i> -9)	6.10 ± 0.90	3.98 ± 0.26*	7.36 ± 0.91
Линолевая (C18:2, <i>n</i> -6)	7.63 ± 1.66	3.10 ± 0.28*	7.90 ± 1.95
α-линоленовая (C18:3, <i>n</i> -3)	0.15 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.18 ± 0.04
Эйкозодиеновая (C20:2, <i>n</i> -6)	0.20 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.19 ± 0.02
Эйкозатриеновая (C20:3, <i>n</i> -6)	0.11 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.01
Арахидоновая (C20:4, <i>n</i> -6)	1.63 ± 0.09	1.66 ± 0.10	3.55 ± 1.59
Докозапентаеновая (C22:5, <i>n</i> -3)	0.050 ± 0.005	0.042 ± 0.006	0.039 ± 0.004
Докозагексаеновая (C22:6, <i>n</i> -3)	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01
НЖК	10.18 ± 1.17	5.12 ± 0.25*	9.87 ± 1.23
МНЖК	6.87 ± 0.89	4.42 ± 0.30*	8.28 ± 0.94
ПНЖК	9.86 ± 1.70	5.11 ± 0.37*	12.40 ± 2.96
Сумма ЖК (мкг/мг ткани)	26.91 ± 3.39	14.65 ± 0.88*	30.55 ± 4.88
Масса тимусов, г	0.47 ± 0.02	0.38 ± 0.03*	0.47 ± 0.03

Примечание. Жирные кислоты обозначаются следующим образом: тривиальное название (IUPAC формула), в формуле первая цифра – число атомов углерода в молекуле кислоты, цифра после двоеточия – число двойных связей, цифры после символа *n* указывает на атомы углерода, при которых располагается первая двойная связь от метильного конца молекулы кислоты; * $p < 0.015$ относительно контроля и ЭМИ КВЧ по множественному критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса.

Таблица 2. Жирнокислотный состав плазмы крови при моделировании дисбактериоза и воздействии ЭМИ КВЧ через 18 суток после индукции дисбактериоза

Жирные кислоты	Контроль	Дисбактериоз	Дисбактериоз + ЭМИ КВЧ
Пальмитиновая (C16:0)	3.66 ± 0.51	3.31 ± 0.24	4.01 ± 0.30
Стеариновая (C18:0)	2.02 ± 0.12	2.44 ± 0.21	2.40 ± 0.18
Пальмитолеиновая (C16:1, <i>n</i> -7)	0.26 ± 0.06	0.16 ± 0.03	0.31 ± 0.06
Олеиновая (C18:1, <i>n</i> -9)	3.68 ± 0.54	3.28 ± 0.30	4.13 ± 0.54
Линолевая (C18:2, <i>n</i> -6)	5.72 ± 0.91	5.16 ± 0.43	6.54 ± 0.83
α-линоленовая (C18:3, <i>n</i> -3)	0.10 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Эйкозодиеновая (C20:2, <i>n</i> -6)	0.11 ± 0.01	0.15 ± 0.03	0.17 ± 0.02
Эйкозатриеновая (C20:3, <i>n</i> -6)	0.13 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Арахидоновая (C20:4, <i>n</i> -6)	3.73 ± 0.29	4.22 ± 0.17	4.53 ± 0.27
Эйкозапентаеновая (C20:5, <i>n</i> -3)	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Докозапентаеновая (C22:5, <i>n</i> -3)	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Докозагексаеновая (C22:6, <i>n</i> -3)	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.35 ± 0.03
НЖК	5.68 ± 0.56	5.75 ± 0.36	6.40 ± 0.18
МНЖК	3.94 ± 0.60	3.44 ± 0.32	4.44 ± 0.59
ПНЖК	10.33 ± 1.18	10.26 ± 0.71	12.10 ± 1.36
Сумма ЖК (мкг/мл)	19.95 ± 2.33	19.45 ± 1.07	22.94 ± 1.38

Примечание. Жирные кислоты обозначаются следующим образом: тривиальное название (IUPAC формула), в формуле первая цифра – число атомов углерода в молекуле кислоты, цифра после двоеточия – число двойных связей, цифры после символа *n* указывает на атомы углерода, при которых располагается первая двойная связь от метильного конца молекулы кислоты.

Таблица 3. Биохимические показатели крови крыс при моделировании дисбактериоза и воздействии ЭМИ КВЧ через 18 суток после индукции дисбактериоза

Показатели	Контроль	Дисбактериоз	Дисбактериоз + ЭМИ КВЧ
Содержание гемоглобина, г/л	251.0 ± 13.0	249.0 ± 12.0	247.0 ± 15.0
Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах, ед.акт./г гемоглобина	48.0 ± 12.0	50.0 ± 13.0	52.0 ± 15.0
Активность каталазы в эритроцитах, ед.акт./г гемоглобина	25.5 ± 4.1	25.1 ± 4.6	22.0 ± 4.4
Содержание МДА в эритроцитах, мкМ	42.6 ± 3.0	42.5 ± 3.2	41.2 ± 1.5
Содержание МДА в плазме крови, мкМ	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.4	4.6 ± 0.2
Содержание лактата в плазме крови, мМ	2.3 ± 0.8	1.5 ± 0.4*	2.4 ± 1.2

Примечание. * $p < 0.015$ относительно контроля и ЭМИ КВЧ по множественному критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса.

взаимосвязь между микробиотой кишечника, опухолью и функцией тимуса, взаимоотношение между тимус-зависимыми Т-лимфоцитами и кишечной микробиотой [29]. Один из основных иммунорегуляторных ответов на микробиоту включает индукцию кишечных регуляторных Т-клеток. Важным механизмом, с помощью которого микробиота кишечника, по-видимому, влияет на здоровье хозяина, является стимуляция хронического ответа клеток Th1 и/или Th17 [25], которые мигрируют из тимуса к месту патологии. Наблюдаемое в наших экспериментах статистически значимое снижение массы тимусов через 18 суток после индукции дисбактериоза дает основание полагать, что это снижение обусловлено миграцией Т-клеток к месту воспаления. Наряду со снижением массы тимусов наблюдалось снижение количества ЖК. Жирные кислоты играют важную роль в иммунологических реакциях [30]. Показано, что миристиновая кислота наряду с пальмитиновой, стеариновой и линолевой кислотами дозозависимо снижали пролиферацию лимфоцитов из крови быка и усиливали клеточную гибель, а также значительно снижали секрецию гамма-интерферона и IL-4 [31]. Насыщенная пальмитиновая кислота способна индуцировать экспрессию COX-2 и способствовать образованию PGE₂/D₂, которые, в свою очередь, являются причиной нарушения фагоцитоза, индуцированного пальмитиновой кислотой. С использованием альвеолярных макрофагов показано, что простагландины, включая PGE₂, снижают фагоцитоз [32, 33]. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что насыщенные ЖК подавляют активность макрофагов [34]. Однако механизм стимулирования пальмитиновой кислотой провоспалительных реакций недостаточно

изучен. Стеариновая кислота наряду с пальмитиновой кислотой обладает провоспалительными свойствами, усиливает воспаление, индуцируя супероксид-анион [35]. Полученные нами ранее данные указывают на существенное влияние ЭМИ КВЧ на активность иммунной системы лабораторных животных [36].

МНЖК, количество которых также снижалось в тимусе через 18 суток, обладают про- и противовоспалительными свойствами. Вакценовая кислота вызывала воспаление эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Эта кислота значительно активировала TLR4, которые стимулируют воспалительные клетки к выработке провоспалительного фактора, который управляет воспалительными реакциями [37]. Кроме того, пальмитолеиновая кислота снижала количество макрофагов в печени и уменьшала воспалительную реакцию, ингибируя фосфорилирование ядерного фактора NF-κB p65 [38].

Линолевая кислота может снижать функцию иммунных клеток. С использованием изолированных CD4+Т-клеток человека и мыши показано ингибирование линолевой кислотой дифференцировки клеток Th1 и Th17 и снижение выработки IL-17 и IFN-γ. Аналогичным образом линолевая кислота индуцировала гибель CD4+Т-клеток [39]. Исследования *in vitro* показали, что линолевая кислота усиливала некоторые реакции нейтрофилов, такие как окислительный стресс, выработка активных форм кислорода, тромбосана, TNF-α, COX-2, IL-8, IL-1β. Кроме того, линолевая кислота увеличивала продукцию активных форм кислорода в клетках THP-1, образующихся из макрофагов, и уменьшала количество мРНК, кодирующих антиоксидантные ферменты — каталазу, глутатионпероксидазу и

супероксиддисмутазу-1. Однако снижение количества этих мРНК не влияло на активность самих ферментов [40]. Снижение содержания НЖК и МНЖК в клетках тимуса через 18 суток после индукции экспериментального дисбактериоза свидетельствует о сложных взаимоотношениях клеток тимуса и микробиома кишечника. В наших экспериментах не обнаружено изменений количества длинноцепочечных ЖК в плазме крови животных с дисбактериозом в этот период исследования. Вероятно, это связано с тем, что кишечная флора может регулировать иммунные реакции и устраняет воспаление, увеличивая секрецию метаболически активных короткоцепочечных ЖК [41,42].

Отсутствие изменений активности антиоксидантных ферментов и количества МДА в эритроцитах и плазме крови, вероятно, связано с тем, что дисбактериоз является стадией, предшествующей развитию тяжелых заболеваний кишечника, и не вызывает значимых изменений окислительно-восстановительного баланса в организме животных. Однако при дисбактериозе происходило значительное снижение количества лактата в плазме крови. Обычно лактат повышен в плазме крови при различных тяжелых заболеваниях, сопровождающихся воспалительными заболеваниями кишечника, такими как острый панкреатит [43] и церебральный инфаркт [44] у экспериментальных животных. Ранее повышение уровня лактата в биосредах организма интерпретировали как неблагоприятный метаболический фактор. В настоящее время полагают, что лактат выступает в качестве ключевого фактора метаболического перепрограммирования организма, опосредующего цепь обменных процессов, представляющих собой важную адаптивную реакцию в условиях стресса [45]. Вероятно, снижение его количества в плазме крови на 18 сутки после индукции дисбактериоза связано с уменьшением количества микроорганизмов в кишечнике. Восстановление его количества до контрольного уровня после воздействия ЭМИ КВЧ с выбранным режимом способно оказывать терапевтический эффект при экспериментальном дисбактериозе кишечника у крыс.

Таким образом, показано, что воздействие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на животных с дисбактериозом восстанавливает содержание ЖК в тимусе и количество лактата в плазме крови до контрольных уровней. Высокая эффективность низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при дисбактериозе открывает принципиально новые возможности использования ЭМИ КВЧ для профилактики и терапии целого ряда патологических состояний, связанных с изменениями микробиома.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем глубокую признательность д.б.н., профессору Т. Г. Щербатюк за идею, научное консультирование и содействие в организации и проведении работы. Благодарим за активную помощь к.ф.-м.н. Р. Н. Храмова, ведущего научного сотрудника ИТЭБ РАН, которую он оказал при обсуждении способов моделирования дисбактериоза у лабораторных животных.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075–00609–24–02 на 2024–2026 гг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции с животными проводили согласно рекомендациям, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено комиссией по регулированию проведения экспериментальных работ с использованием лабораторных животных ННИИГП Роспотребнадзора (протокол № 1 от 19 июня 2023 года).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gagliardi M., Monzani R., Clemente N., Fusaro L., Saverio V., Grieco G., Pańczyszyn E., Yissachar N., Boccafroschi F., and Corazzari M. A gut-ex-vivo system to study gut inflammation associated to inflammatory bowel disease (IBD). *Biology (Basel)*, **10** (7), 605 (2021). DOI: 10.3390/biology10070605
2. Fiocchi C. and Iliopoulos D. What's new in IBD therapy: an "omics network" approach. *Pharmacol. Res.*, **159**, 104886 (2020). DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104886
3. Виленская Р. П., Севастьянова Л. А. и Фалеев А. С. Исследование поглощения ММ-волн в коже экспериментальных животных. *Электроника СВЧ*, **7**, 97–103 (1971).
4. Виленская Р. П., Гельвич Э. А., Голант М. Б. и Смолянская А. З. О характере воздействия ММ-излучения на синтез колицина. *Научн. докл. высш. шк. Сер. биол. науки*, **7**, 69–71 (1972).
5. Смолянская А. З., Виленская Р. Л. и Голант М. Б. Действие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на функциональную активность

- некоторых генетических элементов бактериальных клеток. *Успехи физ. наук*, **110** (3), 458–460 (1973).
6. Смолянская А. З., Гельвич Э. А., Голант М. Б. и Махов А. М. Резонансные явления при действии электромагнитных волн миллиметрового диапазона на биологические объекты. *Успехи совр. биологии*, **87** (3), 381–392 (1979).
 7. Бержанская Л. Ю., Белоплотова О. Ю. и Бержанский В. Н. Влияние электромагнитного излучения КВЧ-диапазона на биолюминесценцию бактерий. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*, **2**, 63–67 (1993).
 8. Дрокина Т. В. и Попова Л. Ю. Действие миллиметровых электромагнитных волн на люминесценцию бактерий. *Биофизика*, **43** (3), 522–525 (1998).
 9. Голант М. Б., Брюхова А. К., Двадцатова Е. А., Ландау Н. С., Реброва Т. Б. и Охохонина Г. М. Возможность регулирования жизнедеятельности микроорганизмов при воздействии на них электромагнитных колебаний миллиметрового диапазона. В сб. *Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты*, под ред. Н. Д. Девяткова (ИРЭ АН СССР, М., 1983), сс. 115–122.
 10. Лушников К. В., Гапеев А. Б., Садовников В. Б. и Чемерис Н. К. Влияние крайневых частотного электромагнитного излучения низкой интенсивности на показатели гуморального иммунитета здоровых мышей. *Биофизика*, **46** (4), 753–760 (2001).
 11. Лушников К. В., Гапеев А. Б. и Чемерис Н. К. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на иммунную систему и системная регуляция гомеостаза. *Радиц. биология. Радиоэкология*, **42** (5), 533–545 (2002).
 12. Лушников К. В., Гапеев А. Б., Шумилина Ю. В., Шибаев Н. В., Садовников В. Б. и Чемерис Н. К. Снижение интенсивности клеточного иммунного ответа и неспецифического воспаления при действии электромагнитного излучения крайне высоких частот. *Биофизика*, **48** (5), 918–925 (2003). EDN: OOKAXD
 13. Коломышева М. П., Гапеев А. Б., Садовников В. Б. и Чемерис Н. К. Подавление неспецифической резистентности организма при действии крайневых частотного электромагнитного излучения низкой интенсивности. *Биофизика*, **47** (1), 71–77 (2002).
 14. Гапеев А. Б., Лушников К. В., Шумилина Ю. В. и Чемерис Н. К. Фармакологический анализ противовоспалительного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот. *Биофизика*, **51** (6), 1055–1068 (2006). EDN: OPRJEZ
 15. Гапеев А. Б., Швед Д. М., Михайлик Е. Н., Корыстов Ю. Н., Левитман М. Х., Шапошникова В. В., Садовников В. Б., Алехин А. И., Гончаров Н. Г. и Чемерис Н. К. Исследование противоопухолевого действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот на модели солидной карциномы Эрлиха. *Биофизика*, **54** (6), 1128–1136 (2009). EDN: LOZDTH
 16. Жукова Е. С., Щербатюк Т. Г., Позднякова М. А. и Умнягина И. А. *Способ моделирования физической нагрузки для оценки работоспособности лабораторных крыс при дисбиотических нарушениях кишечника*. Патент РФ № 2796316 от 22.05.2023.
 17. Буреш Я., Бурешова О. и Хьюстон Д. П. *Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения* (Высш. шк., М., 1991).
 18. Жукова Е. С., Щербатюк Т. Г. и Позднякова М. А. Взаимосвязь между ростом злокачественной опухоли и особенностями поведения лабораторных животных. *Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды*, **2** (1), 44–47 (2021). DOI: 10.26787/nydha-2713-203X-2021-2-1-44-47
 19. Гапеев А. Б. Исследование механизмов биологического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот: успехи, проблемы и перспективы. *Биомедицинская радиоэлектроника*, **6**, 20–30 (2014). EDN: SEAPHZ
 20. Clarkson J. M., Martin J. E., and McKeegan D. E. F. A review of methods used to kill laboratory rodents: issues and opportunities. *Lab. animals*, **56** (5), 419–436 (2022). DOI: 10.1177/00236772221097472
 21. Кулагина Т. П., Ариповский А. В. и Гапеев А. Б. Изменение жирнокислотного состава клеток тимуса, печени, плазмы крови и мышечной ткани у мышей с солидной формой карциномы Эрлиха. *Биохимия*, **77** (2), 231–239 (2012). EDN: OWXONN
 22. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е. и Зыбина Н. Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма* (ИКФ «Фолиант», СПб., 2000).
 23. Kamada N. and Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*, **146** (6), 1477–1488 (2014). DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.060
 24. Littman D. R. and Pamer E. G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*, **10** (4), 311–323 (2011). DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.004
 25. Palm N. W., De Zoete M. R., Flavell R. A., and Haven N. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol.*, **159**, 122–127 (2016). DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.014
 26. Zegarra-Ruiz D. F., Kim D. V., Norwood K., Kim M., Wu W. H., Saldana-Morales F. B., Hill A. A., Majumdar S., Orozco S., Bell R., Round J. L., Longman R. S., Egawa T., Bettini M. L., and Diehl G. E. Thymic development of gut-microbiota-specific T cells. *Nature*, **594** (7863), 413–417 (2021). DOI: 10.1038/s41586-021-03531-1
 27. Ennamorati M., Vasudevan C., Clerkin K., Halvorsen S., Verma S., Ibrahim S., Prosper S., Porter C., Yeliseyev V., Kim M., Gardecki J., Sassi S., Tearney G., Cherayil B. J., Bry L., Seed B., and Jain N. Intestinal microbes influence

- development of thymic lymphocytes in early life. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117** (5), 2570–2578 (2020). DOI: 10.1073/pnas.1915047117
28. Cheng H.-Yu., Ning M.-X., Chen D.-K., and Ma W.-T. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens. *Front Immunol.*, **10**, 607 (2019). DOI: 10.3389/fimmu.2019.00607
 29. Terrisse S., Goubet A. G., Ueda K., Thomas A. M., Quiniou V., Thelemaque C., Dunsmore G., Clave E., Gamat-Huber M., Yonekura S., Ferrere G., Rauber C., Pham H. P., Fahrner J. E., Pizzato E., Ly P., Fidelle M., Mazzenga M., Costa Silva C. A., Armanini F., Pinto F., Asnicar F., Daillère R., Derosa L., Richard C., Blanchard P., Routy B., Culine S., Opolon P., Silvain A., Ginhoux F., Toubert A., Segata N., McNeel D. G., Fizazi K., Kroemer G., and Zitvogel L. Immune system and intestinal microbiota determine efficacy of androgen deprivation therapy against prostate cancer. *J. Immunother. Cancer*, **10** (3), e004191 (2022). DOI: 10.1136/jitc-2021-004191
 30. Rosa Neto J. C., Calder P. C., Curi R., Newsholme P., Sethi J. K., and Silveira L. S. The immunometabolic roles of various fatty acids in macrophages and lymphocytes. *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (16), 8460 (2021). DOI: 10.3390/ijms22168460
 31. Vanacker N., Blouin R., Ster C., and Lacasse P. Effect of different fatty acids on the proliferation and cytokine production of dairy cow peripheral blood mononuclear cells. *J. Dairy Sci.*, **105** (4), 3508–3517 (2022). DOI: 10.3168/jds.2021-21296
 32. Aronoff D. M., Canetti C., and Peters-Golden M. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP. *J. Immunol.*, **173** (1), 559–565 (2004). DOI: 10.4049/jimmunol.173.1.559
 33. Serezani C. H., Chung J., Ballinger M. N., Moore B. B., Aronoff D. M., and Peters-Golden M. Prostaglandin E2 suppresses bacterial killing in alveolar macrophages by inhibiting NADPH oxidase. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **37** (5), 562–570 (2007). DOI: 10.1165/rcmb.2007-0153OC
 34. Li S., Sun Y., Liang C.-P., Thorp E. B., Han S., Jehle A. W., Saraswathi V., Pridgen B., Kanter J. E., Li R., Welch C. L., Hasty A. H., Bornfeldt K. E., Breslow J. L., Tabas I., and Tall A. R. Defective phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in atherosclerotic lesions of ob/ob mice and reversal by a fish oil diet. *Circ. Res.*, **105** (11), 1072–1082 (2009). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199570
 35. Lan W., Ren Y., Wang Z., Liu J., and Liu H. metabolic profile reveals the immunosuppressive mechanisms of methionyl-methionine in lipopolysaccharide-induced inflammation in bovine mammary epithelial cell. *Animals (Basel)*, **11** (3), 833 (2021). DOI: 10.3390/ani11030833
 36. Гапеев А. Б., Сирота Н. П., Кудрявцев А. А. и Чемерис Н. К. Реакции тимоцитов и спленоцитов мыши на действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот в норме и при системном воспалительном процессе. *Биофизика*, **55** (4), 645–651 (2010). EDN: MVKVDH
 37. Li J., Hu S. B., He Y. M., Zhuo C. F., Zhou R. L., Chen F., Li H. Y., and Deng Z. Y. 9c11tCLA modulates 11t18:1 and 9t18:1 induced inflammations differently in human umbilical vein endothelial cells. *Sci. Rep.*, **8** (1), 1535 (2018). DOI: 10.1038/s41598-018-19729-9
 38. Guo X., Li H., Xu H., Halim V., Zhang W., Wang H., Ong K. T., Woo S.-L., Walzem R. L., Mashek D. G., Dong H., Lu F., Wei L., Huo Y., and Wu C. Palmitoleate Induces Hepatic Steatosis but Suppresses Liver Inflammatory Response in Mice. *PLoS ONE*, **7** (6), e39286 (2012). DOI: 10.1371/journal.pone.0039286
 39. Huang X., Yi S., Hu J., Du Z., Wang Q., Ye Z., Su G., Kijlstra A., and Yang P. Linoleic acid inhibits in vitro function of human and murine dendritic cells, CD4(+)T cells and retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **259** (4), 987–998 (2020). DOI: 10.1007/s00417-020-04972-6
 40. Hidalgo M. A., Carretta M. D., and Burgos R. A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors. *Front Physiol.*, **12**, 668330 (2021). DOI: 10.3389/fphys.2021.668330
 41. Niu W., Yang F., Fu Z., Dong Y., Zhang Z., and Ju J. The role of enteric dysbacteriosis and modulation of gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel disease. *Microb. Pathog.*, **165**, 105381 (2021). DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105381
 42. Fan S.-T., Nie S.-P., Huang X.-J., Wang S., Hu J.-L., Xie J.-H., Nie Q.-X., and Xie M.-Y. Protective properties of combined fungal polysaccharides from cordyceps sinensis and ganoderma atrum on colon immune dysfunction. *Int. J. Biol. Macromol.*, **114**, 1049–1055 (2018). DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.004
 43. Wan Y. D., Zhu R. X., Bian Z. Z., and Pan X. P. Improvement of gut microbiota by inhibition of P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *Med. Sci. Monit.*, **25**, 4609–4616 (2019). DOI: 10.12659/MSM.914538
 44. Chen Y., Liang J., Ouyang F., Chen X., Lu T., Jiang Z., Li J., Li Y., and Zeng J. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. *Front Neurol.*, **10**, 661 (2019). DOI: 10.3389/fneur.2019.00661
 45. Чепур С. В., Плужников Н. Н., Чубарь О. В., Фатеев И. В., Бакулина Л. С., Литвиненко И. В. и Шириева А. И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. *Успехи соврем. биологии*, **141** (3), 227–247 (2021). DOI: 10.31857/S0042132421030042

Protective Effect of Low-Intensity Extremely High-Frequency Electromagnetic Radiation on an Experimental Model of Intestinal Dysbacteriosis in Laboratory Rats

A.B. Gapeyev*, T.P. Kulagina*, E.S. Zhukova**, A.V. Aripovsky***, and M.A. Pozdnyakova**

**Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

***Nizhny Novgorod Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603005 Russia*

****Research and Production Company "A-BIO", Institutskaya ul. 4, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

An experimental model of dysbacteriosis caused by gentamicin sulfate, an antibiotic, was used to investigate the effect of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high-frequencies (42.2 GHz, 0.1 mW/cm², pulse modulation by a meander with a frequency of 1 Hz, exposure duration 30 min per day for 10 consecutive days, starting from the fourth day after the induction of dysbacteriosis) on the fatty acid composition of the thymus, blood plasma, activity of antioxidant enzymes, the amount of malondialdehyde and lactate in blood of laboratory rats. A significant decrease in the amount of myristic, palmitic, stearic, palmitoleic, oleic and linoleic fatty acids in the thymus in animals was shown. The activity of antioxidant enzymes, the amount of fatty acids and malondialdehyde in the blood remained unchanged. Lactate level in blood plasma decreased. Irradiation was shown to result in normalization of the fatty acid composition of the thymus and the amount of lactate in plasma in animals with dysbacteriosis. Due to its high efficacy, low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation knowing certain parameters in dysbiosis opens up fundamentally new possibilities that could use these frequency spectrum bands to prevent and treat a number of pathological conditions associated with dysbiosis.

Keywords: low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation, intestinal dysbiosis, thymus, fatty acids, lactate, antioxidant status