

Журнал медико-биологических исследований. 2024. Т. 12, № 1. С. 16–23.
Journal of Medical and Biological Research, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 16–23.

Научная статья
УДК 616-092.9(599.323.4+616.24-005.98):615.8
DOI: 10.37482/2687-1491-Z172

Иммунометаболический статус крыс при моно-КВЧ-терапии отека легких

Светлана Вячеславовна Копылова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5527-9075>
Эднер Жакет* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2215-2078>

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
(Нижний Новгород, Россия)

Аннотация. При отеке легких скопление тканевой жидкости в интерстициальных пространствах, а также в полостях альвеол препятствует выполнению дыхательной системой функции газообмена. Неэффективность различных терапевтических подходов, предложенных для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2, оправдывает поиск новых средств, которые способны улучшить исход заболевания. Одним из альтернативных методов лечения данной патологии может стать крайне высокочастотная (КВЧ) терапия. **Цель** исследования – оценить иммунометаболический статус крыс при моно-КВЧ-терапии отека легких. **Материалы и методы.** Оценивались концентрация циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и активность лактатдегидрогеназы в легочной ткани на фоне экспериментального отека легких и курсовой КВЧ-терапии. Исследование проводилось на 60 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 150–200 г. В ходе эксперимента животных разделили на три группы (интактная, контрольная и опытная). В контрольной и опытной группах моделировали отек легких путем внутрибрюшинного введения адреналина гидрохлорида. Курсовая КВЧ-терапия крыс опытной группы проводилась в течение 10 дней с применением биокорректора СЕМ-ТЕСН (40–43 ГГц, Россия) путем воздействия на три акупунктурные точки. **Результаты.** Показано, что отек легких повышал уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови и активность лактатдегидрогеназы в легочной ткани. Воздействие КВЧ-излучения возвращало данные параметры к нормальным значениям. Доказано, что КВЧ-терапия – перспективное средство лечения отека легких и реабилитации после перенесенного заболевания. Выбранные маркеры оценки иммунометаболического статуса могли бы служить дополнением к традиционным методам диагностики исследуемой патологии, в т. ч. и в условиях эксперимента.

Ключевые слова: циркулирующие иммунные комплексы, лактатдегидрогеназа, КВЧ-излучение, отек легких, иммунометаболический статус, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Копылова, С. В. Иммунологический статус крыс при моно-КВЧ-терапии отека легких / С. В. Копылова, Э. Жакет // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 16-23. – DOI: 10.37482/2687-1491-Z172.

Ответственный за переписку: Светлана Вячеславовна Копылова, адрес: 603950, Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23; e-mail: gorelaya@mail.ru

Original article

Immunometabolic Status of Rats in Mono-EHF Therapy for Pulmonary Oedema

Svetlana V. Kopylova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5527-9075>

Edner Jacquet* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2215-2078>

*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

Abstract. In pulmonary oedema, the accumulation of tissue fluid in the interstitial spaces of the lungs as well as in the cavities of the alveoli prevents the respiratory system from performing the gas exchange function. The ineffectiveness of various therapeutic approaches proposed to combat SARS-CoV-2 justifies the search for new therapeutic agents. Extremely high frequency (EHF) therapy could be one of the alternative treatment methods. The **purpose** of this article was to evaluate the immunometabolic status of rats in mono-EHF therapy of pulmonary oedema. **Materials and methods.** The paper evaluated the concentration of circulating immune complexes in the blood serum and the activity of lactate dehydrogenase in the lung tissue at experimental pulmonary oedema and a course of EHF therapy. The study involved 60 rats divided into 3 groups (intact, control and experimental). In the control and experimental groups, pulmonary oedema was simulated by intraperitoneal administration of adrenaline hydrochloride. A 10-day EHF therapy course was given to the experimental group using the CEM-TECH device (40–43 GHz, Russia) by targeting three acupuncture points. **Results.** Pulmonary oedema was shown to increase the level of circulating immune complexes in the blood and the activity of lactate dehydrogenase in the lung tissue. Exposure to EHF radiation restored the normal values of these parameters. EHF therapy proved to be a promising treatment and rehabilitation method for pulmonary oedema. The selected markers for assessing the immunometabolic status could serve as an addition to the traditional methods of diagnosing this pathology, including in experimental conditions.

Keywords: *circulating immune complexes, lactate dehydrogenase, EHF radiation, pulmonary oedema, immunometabolic status, SARS-CoV-2.*

For citation: Kopylova S.V., Jacquet E. Immunometabolic Status of Rats in Mono-EHF Therapy for Pulmonary Oedema. *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 16–23. DOI: 10.37482/2687-1491-Z172

Скопление тканевой жидкости в интерстициальных пространствах, а также в полостях альвеол при отеке легких препятствует газообмену. Внешнее дыхание – одна из жизненно важных функций организма. Нарушение данной функции влечет за собой обширные

повреждения органов и систем [1, 2]. Сбой одного или нескольких процессов в дыхательной системе может привести к развитию респираторной недостаточности в острой или хронической форме [1, 2]. Респираторная недостаточность отрицательно влияет на нормальное

Corresponding author: Svetlana Kopylova, *address:* prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; *e-mail:* gorelaya@mail.ru

функционирование других систем организма. В качестве причин развития острого отека легких называют целый ряд заболеваний как легочной (пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, ингаляционная травма, эмфизема легких, бронхиальная астма и др.), так и внелегочной (тяжелый сепсис и септический шок, острое нарушение мозгового кровообращения, острая почечная недостаточность, острый гломерулонефрит и др.) природы. Кроме того, отек легких зачастую является основной причиной смерти пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 [3–8]. Неэффективность различных терапевтических подходов, предложенных для борьбы с указанным заболеванием, оправдывает поиск новых средств, которые способны улучшить исход заболевания. Одним из них может стать крайне высокочастотная терапия (КВЧ-терапия).

КВЧ-терапия – физиотерапевтический метод, при котором используется фиксированная частота электромагнитного излучения (от 30 до 300 ГГц) низкой интенсивности миллиметрового диапазона длин волн [9]. Ранее нами было показано, что КВЧ-терапия при отеке легких у животных в эксперименте снижала уровень свободной сиаловой кислоты, восстанавливала функциональную активность нейтрофилов, улучшала их фагоцитарный резервный потенциал [10, 11].

Известно, что лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – тетрамерный фермент, образованный двумя типами субъединиц: М (мышечная) и Н (сердечная), – катализирует обратимое превращение лактата в пируват как в аэробном, так и в анаэробном процессе окисления глюкозы. Энзим является одним из маркеров воспаления и индикаторов разрушения тканей, при повреждении клеток он высвобождается в кровотоке, что увеличивает его концентрацию в крови и приводит к образованию энзимных комплексов [12].

Наряду с уровнем ЛДГ маркером воспаления признается и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. ЦИК – это комплекс антигена, компо-

нентов системы комплемента и специфического антитела [13].

Целью работы являлась оценка иммунометаболического статуса экспериментальных животных при моно-КВЧ-терапии отека легких.

Материалы и методы. Исследование выполняли на половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 150–200 г ($n = 60$). Животные поступили из вивария Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (Нижегород, Россия). Их содержали в виварии, оборудованном согласно требованиям СП 2.2.1.3218–14. Эксперимент осуществляли в соответствии с правилами проведения работ и использования экспериментальных животных: приложением к федеральному закону № 52-ФЗ от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) от 18.03.1986 и федеральным законом № 498-ФЗ от 27.12.2018 «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Крысы находились в одинаковых пластиковых клетках с поилками, получали полноценный экструдированный комбикорм и достаточное количество воды (обеспечивался свободный доступ к воде и пище). Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (протокол № 65 от 06.10.2022). Животных разделили на три группы: интактная ($n = 20$), контрольная ($n = 20$) и опытная ($n = 20$).

У животных контрольной и опытной групп после проверки их общего состояния моделировали отек легких путем внутрибрюшинного введения (в правый нижний квадрант живота под углом 45°) адреналина гидрохлорида в дозе 0,25 мг/кг. После введения адреналина у всех крыс наблюдался отек легких, выражавшийся в виде одышки и выделения пены изо рта. В качестве средства для моно-КВЧ-терапии

использовали биокорректор СЕМ-ТЕСН (Россия) с частотой излучения 40–43 ГГц. Облучение животных начинали через 1 сут. после индукции отека легких, проводили 10 сеансов КВЧ-терапии на три точки акупунктуры, по 5 мин в каждой. Точки акупунктуры выбирали в месте пересечения угла грудной клетки и угла лопатки на спине, а также за ухом [14].

Забор крови и образцов легочной ткани осуществляли на 11-е сутки после начала эксперимента. Эвтаназию животных проводили путем цервикальной дислокации.

Определение концентрации ЦИК в сыворотке крови. Цельную кровь, собранную в сухие пробирки, подвергали свертыванию в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем сгусток отделяли от сыворотки центрифугированием (около 10 мин, 1000 об/мин). После этого сыворотку пипеткой переносили в пробирки с раствором полиэтиленгликоля для фотометрического определения оптической плотности преципитата при длине волны 450 нм [15]. Использовали следующие реагенты: боратный буфер (0,1 М, рН = 8,3) и полиэтиленгликоль (молекулярная масса 6000 г/моль, 3,75 %-й раствор). Сыворотку в объеме 0,3 мл смешивали с 0,6 мл боратного буфера, затем 0,3 мл этого раствора переносили в пробирку и смешивали с 2,7 мл раствора полиэтиленгликоля. Через 60 мин измеряли оптическую плотность конечного раствора относительно контрольного образца в кювете толщиной 10 мм при длине волны 450 нм. Уровень ЦИК рассчитывали по разнице оптической плотности пробирки с раствором полиэтиленгликоля и контрольной пробирки, умноженной на 1000 и выраженной в международных единицах на литр.

Определение активности ЛДГ в гомогенате легкого. Удаленное легкое дважды промывали 5 мл фосфатного буфера с рН = 7,4. Затем легкие гомогенизировали. Полученный материал переносили в пробирку на 4 мл и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин. Затем супернатант помещали в новую пробирку.

Активность ЛДГ в гомогенате легких определяли по реакции восстановления пирувата

до молочной кислоты, протекающей с участием никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), с помощью набора «ЛДГ-UTS» (ООО «Эйлитон», Россия) путем измерения скорости снижения концентрации НАДН при длине волны 340 нм с интервалом в 1 мин [16].

Статистический анализ. Концентрацию ЦИК и активность ЛДГ определяли в трех повторностях. На рисунках приведены средние значения и стандартные ошибки среднего ($M \pm m$). Статистический анализ производили с использованием непараметрического U -критерия Манна–Уитни (R Core Team, версия 4.2.0). Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. Для изучения влияния КВЧ-терапии на развитие патологии оценивались уровень ЦИК в сыворотке крови и активность ЛДГ в легочной ткани крыс всех групп.

У интактной группы средний уровень ЦИК в сыворотке крови составил $28,23 \pm 3,29$ МЕ/л, в то время как у контрольной – увеличился в 2,57 раза ($p < 0,0001$) и равнялся $72,54 \pm 4,89$ МЕ/л. Все животные опытной группы, получавшие моно-КВЧ-терапию, показали результат, сопоставимый с таковым у интактных животных (рис. 1).

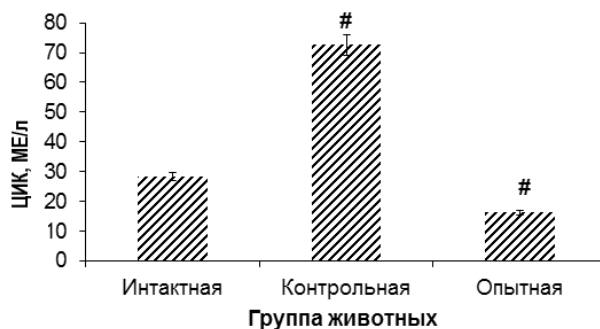


Рис. 1. Влияние моно-КВЧ-терапии на концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови при отеке легких у крыс (# – установлена статистическая значимость различий относительно интактной группы ($p < 0,05$))

Fig. 1. Effect of mono-EHF therapy on the concentration of circulating immune complexes in the blood serum in pulmonary oedema in rats (# – statistical significance of differences in relation to the intact group was established ($p < 0.05$))

С целью анализа степени разрушения клеток легочной ткани, а также эффективности моно-КВЧ-терапии мы оценивали активность ЛДГ в биоптате. Так, активность ЛДГ в легочной ткани крыс интактной группы составила $206,57 \pm 19,40$ МЕ/л, контрольной – $749,71 \pm 26,3$ МЕ/л, что соответствовало увеличению активности фермента в 3,6 раза ($p < 0,0001$). В опытной группе исследуемый показатель снизился до $199,46 \pm 13,6$ МЕ/л (рис. 2). Следует заметить, что у крыс, получавших моно-КВЧ-терапию, активность ЛДГ была сопоставима с показателем у условно здоровых животных ($p = 0,9118$).

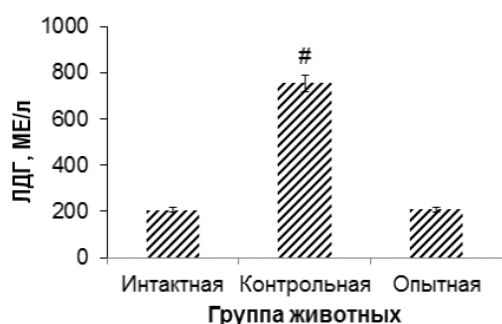


Рис. 2. Влияние моно-КВЧ-терапии на активность лактатдегидрогеназы в легочной ткани при отеке легких у крыс (# – установлена статистическая значимость различий относительно интактной группы ($p < 0,05$))

Fig. 2. Effect of mono-EHF therapy on lactate dehydrogenase activity in rat lung tissue in pulmonary oedema (# – statistical significance of differences in relation to the intact group was established ($p < 0.05$))

Обсуждение. Выбранная нами экспериментальная модель кардиогенного отека легких характеризуется тахикардией, одышкой, повышением проницаемости мембран альвеолокапилляров с последующей перфузией жидкости в них и интерстицию. Осложнением данного состояния является острое воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

В ходе вышеописанного эксперимента генерация острого воспаления подтверждалась статистически значимым повышением уровня ЦИК в сыворотке крови и активности ЛДГ в легочной ткани ($p < 0,0001$) у крыс с отеком легких по сравнению с интактной группой.

Вероятно, возникал дисбаланс в работе вегетативной нервной системы: в результате гипоксии формировалась гиперактивность симпатической нервной системы на фоне ослабления активности парасимпатической. На уровне периферического звена это выражалось в снижении активности блуждающего нерва и, как следствие, противовоспалительных систем организма [17–19].

После применения моно-КВЧ-излучения исследуемые показатели вернулись к нормальным значениям, что указывает на купирование воспалительного процесса и восстановление нормального уровня кислорода [10, 11].

Воздействие КВЧ-излучения в акупунктурных точках позволяло стимулировать кожные рецепторы, что вызывало антагонистический эффект компонентов вегетативной нервной системы (в пределах нормальных значений), тем самым способствовало поддержанию гомеостаза (ослабляя воспаление и запуская восстановление тканей).

Таким образом, КВЧ-терапия – перспективное средство лечения и реабилитации больных отеком легких. Выбранные маркеры оценки иммунометаболического статуса послужат дополнением к традиционным методам диагностики данной патологии, в т. ч. и в условиях эксперимента.

Можно предположить, что использование КВЧ-излучения приведет к снижению уровня смертности среди пациентов с отеком легких различного генеза, в т. ч. и инфицированных SARS-CoV-2.

Список литературы

1. Сабиров И.С., Мамедова К.М., Султанова М.С., Кожоева М.З., Ибадуллаев Б.М. Роль и значение гипоксического компонента в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2021. № 62-2(62). С. 21–28. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-62-2-21-28>
2. Грунни М.А. Патопфизиология легких: моногр. М.: Изд. дом Бином, 2022. 304 с.
3. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin // Nature. 2020. Vol. 579, № 7798. P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Tan W., Zhao X., Ma X., Wang W., Niu P., Xu W., Gao G.F., Wu G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases – Wuhan, China 2019–2020 // China CDC Wkly. 2020. Vol. 2, № 4. P. 61–62.
5. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2020. Т. 75, № 2. С. 115–117. <http://dx.doi.org/10.15690/vramn1347>
6. Aguiar D., Lobrinus J.A., Schibler M., Fracasso T., Lardi C. Inside the Lungs of COVID-19 Disease // Int. J. Leg. Med. 2020. Vol. 134, № 4. P. 1271–1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>
7. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-S. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8, № 4. P. 420–422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
8. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клин. практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
9. Terrone M., Avakyan R. Extremely High-Frequency Therapy in Oncology // J. Altern. Complement. Med. 2010. Vol. 6, № 11. P. 1211–1216. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0208>
10. Жакет Э., Сацкая Ж.А., Тарасова Д.А. Влияние КВЧ-терапии на функциональную активность нейтрофилов у крыс с отеком легких // Актуальные научные исследования: сб. ст. IV Междунар. науч.-практ. конф. Пенза, 2022. С. 27–29.
11. Жакет Э., Сацкая Ж.А., Тарасова Д.А. Состояние свободных сиаловых кислот и функциональной активности нейтрофилов, а также влияние КВЧ-терапии на эти показатели у крыс с отеком легких // Биосистемы: организация, поведение, управление: тез. докл. 75-й Всерос. с междунар. участием шк.-конф. молодых ученых. Н. Новгород, 2022. С. 72.
12. Kumar V., Gill K.D. Determination of Total Lactate Dehydrogenase Activity in Serum Sample // Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide. Springer Singapore, 2018. P. 129–130. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6_32
13. Алиева Т.Р. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, уровней иммуноглобулинов классов Е и G и гистамина в крови и лимфе при анафилактическом шоке и феномене Артюса в эксперименте // Казан. мед. журн. 2018. Т. 99, № 1. С. 59–63. <https://doi.org/10.17816/КМЖ2018-059>
14. Тарадайник Т.Е., Тарадайник Н.П., Сингина Г.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты ветеринарной акупунктуры как способа коррекции физиологического состояния животных // С.-х. биология. 2016. Т. 51, № 2. С. 172–181. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.2.172rus>
15. Лесник Э.В., Гинда С.С. Циркулирующие иммунные комплексы как биомаркеры эндогенной интоксикации при туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 486–494. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCI-1790>
16. Марсянова Ю.А., Звягина В.И. Влияние сукцината на некоторые показатели биоэнергетического обмена в семенных пузырьках и эпидидимисе у самцов крыс в условиях хронической гипоксии // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2021. Т. 24, № 2. С. 49–54. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08>
17. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути // Гены и клетки. 2020. Т. 15, № 1. С. 23–28. <https://doi.org/10.23868/202003003>
18. Pavlov V.A., Tracey K.J. The Vagus Nerve and the Inflammatory Reflex – Linking Immunity and Metabolism // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol. 8, № 12. P. 743–754. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>

19. De Virgiliis F., Di Giovanni S. Lung Innervation in the Eye of a Cytokine Storm: Neuroimmune Interactions and COVID-19 // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. Vol. 16, № 11. P. 645–652. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0402-y>

References

1. Sabirov I.S., Mamedova K.M., Sultanova M.S., Kozhueva M.Z., Ibadullaev B.M. Rol' i znachenie gipoksicheskogo komponenta v razvitii oslozhneniy novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) [The Role and Significance of the Hypoxic Component in the Development of Complications of the New Coronavirus Infection (COVID-19)]. *Sci. Herit.*, 2021, no. 62-2, pp. 21–28. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-62-2-21-28>
2. Grippi M.A. *Pulmonary Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkin, 1995. 352 p. (Russ. ed.: Grippi M.A. *Patofiziologiya legkikh*. Moscow, 2022. 304 p.).
3. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Tan W., Zhao X., Ma X., Wang W., Niu P., Xu W., Gao G.F., Wu G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases – Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly*, 2020, vol. 2, no. 4, pp. 61–62.
5. Kubanov A.A., Deryabin D.G. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: The Disease Is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage Is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 115–117 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.15690/vramn1347>
6. Aguiar D., Lobrinus J.A., Schibler M., Fracasso T., Lardi C. Inside the Lungs of COVID-19 Disease. *Int. J. Leg. Med.*, 2020, vol. 134, no. 4, pp. 1271–1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>
7. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-S. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420–422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
8. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Ysubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Klinicheskaya praktika*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 7–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
9. Teppone M., Avakyan R. Extremely High-Frequency Therapy in Oncology. *J. Altern. Complement. Med.*, 2010, vol. 6, no. 11, pp. 1211–1216. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0208>
10. Jacquet E., Satskaya Zh.A., Tarasova D.A. Vliyanie KVCh-terapii na funktsional'nyuyu aktivnost' neytrofilov u krysa s otekomy legkikh [Influence of EHF-Therapy on the Functional Activity of Neutrophils in Rats with Pulmonary Edema]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya* [Current Research]. Penza, 2022, pp. 27–29.
11. Jacquet E., Satskaya Zh.A., Tarasova D.A. Sostoyanie svobodnykh sialovykh kislot i funktsional'noy aktivnosti neytrofilov, a takzhe vliyanie KVCh-terapii na eti pokazateli u krysa s otkom legkikh [Free Sialic Acid Status and the Functional Activity of Neutrophils, as Well as the Effect of EHF-Therapy on These Parameters in Rats with Pulmonary Oedema]. *Biosistemy: organizatsiya, povedenie, upravlenie* [Biosystems: Organization, Behaviour, Management]. Nizhny Novgorod, 2022, p. 72.
12. Kumar V., Gill K.D. Determination of Total Lactate Dehydrogenase Activity in Serum Sample. *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide*. Springer Singapore, 2018, pp. 129–130. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6_32
13. Alieva T.R. Opredelenie kontsentratsii tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov, urovney immunoglobulinov klassov E i G i gistamina v krovi i limfe pri anafilakticheskom shoke i fenomene Artyusa v eksperimente [Determination of the Concentration of Circulating Immune Complexes, Immunoglobulin E and G and Histamine in the Blood and Lymph in Experimental Anaphylactic Shock and Arthus Phenomenon]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 1, pp. 59–63. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-059>
14. Taradainik T.E., Taradainik N.P., Singina G.N. Basic and Practical Aspects of Veterinary Acupuncture for Physiological Correction in Animals (Review). *Agric. Biol.*, 2016, vol. 51, no. 2, pp. 172–181. <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2016.2.172rus>

15. Lesnic E.V., Ghinda S.S. The Circulating Immune Complexes as a Biomarker of the Endogenous Intoxication in Pulmonary Tuberculosis. *Russ. J. Infect. Immun.*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 486–494 (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCI-1790>

16. Marsyanova Y.A., Zvyagina V.I. Influence of Succinate on Some Indicators of Bioenergy Metabolism in Seminal Vesicles and Epididymis in Male Rats Under Conditions of Chronic Hypoxia. *Probl. Biol. Med. Pharm. Chem.*, 2021, vol. 24, no. 2, pp. 49–54. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08>

17. Tuchina O.P. Neyro-immunnye vzaimodeystviya v kholinergicheskom protivovospalitel'nom puti [Neuro-Immune Interactions in Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway]. *Geny i kletki*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 23–28. <https://doi.org/10.23868/202003003>

18. Pavlov V.A., Tracey K.J. The Vagus Nerve and the Inflammatory Reflex – Linking Immunity and Metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, vol. 8, no. 12, pp. 743–754. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>

19. De Virgiliis F., Di Giovanni S. Lung Innervation in the Eye of a Cytokine Storm: Neuroimmune Interactions and COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.*, 2020, vol. 16, no. 11, pp. 645–652. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0402-y>

Поступила в редакцию 13.03.2023 / Одобрена после рецензирования 17.10.2023 / Принята к публикации 23.10.2023.

Submitted 13 March 2023 / Approved after reviewing 17 October 2023 / Accepted for publication 23 October 2023.