

УДК 616-001.18-001.21-092.9:612.017.1

О.Л. Літовченко^{1*}, М.М. Мішина², К.О. Зуб²

Адаптаційні механізми імунної реакції у щурів за умов впливу помірно низьких температур у сполученні з електромагнітним випромінюванням низької частоти

UDC 616-001.18-001.21-092.9:612.017.1

O.L. Litovchenko^{1*}, M.M. Mishyna², K.O. Zub²

Adaptation Mechanisms of Immune Response in Rats Under Influence of Moderately Low Temperatures in Combination with Electromagnetic Radiation

Реферат: Імунна система підтримує баланс між життєдіяльністю організму і впливом екзогенних факторів. Активація імунних механізмів забезпечується вродженою і адаптивною відповіддю, що дозволяє пристосуватися організму до нових умов існування, які характеризуються одночасною дією різних чинників. У експериментальному дослідженні на щурах (протягом 30 діб) було вивчено вплив помірно низьких температур (2–6°C) або у поєднанні з електромагнітним випромінюванням (70 кГц, 600 В/м) на імунну систему з метою встановлення особливостей адаптаційно-імуннологічних реакцій організму. Встановлено, що вплив помірно низьких температур у порівнянні зі сполученою дією з електромагнітним випромінюванням мав більш виражений ефект, який проявлявся активацією системи комплементу (підвищення вмісту C4 та C5), збільшенням концентрацій імуноглобулінів (IgM, IgG) та підвищеною функціональною активністю селезінки (збільшення лімфоїдних фолікулів та їх реактивних центрів). Однак за сполученої дії чинників зміни були менш виражені та модифіковані (зниження вмісту C4), що свідчить про розвиток негативної перехресної адаптації у імунній системі тварин.

Ключові слова: помірно низькі температури, електромагнітне випромінювання, сполучена дія чинників, імунна система, адаптація.

Abstract: The immune system maintains a balance between the body's vital functions and influence of exogenous factors. Immune mechanisms are activated by the innate and adaptive response that allows the body to adapt to new living conditions, characterized by the simultaneous action of various factors. In experimental research in rats (for 30 days) the effect of moderately low temperatures (2–6°C), or in combination with electromagnetic radiation (70 kHz, 600 V/m) on the immune system to establish the features of adaptive-immunological responses of an organism as studied. It was found that the effect of moderately low temperatures compared with the combined influence of electromagnetic radiation had a more pronounced effect, which was manifested by activation of the complement system (increased C4 and C5), raised concentrations of immunoglobulins (IgM, IgG) and enhanced functional activity of spleen (increased lymphoid follicles and their reactive centers). However, under the combined influence of the factors, the changes were less pronounced and modified (decrease in C4 content), that indicated the development of negative cross-adaptation in the immune system of animals.

Key words: moderately low temperatures, electromagnetic radiation, combined action of factors, immune system, adaptation.

В умовах сьогодення імунна система зазнала значних структурних та функціональних змін [13, 23] внаслідок адаптивної еволюції, яка забезпечує формування відповідної раціональної реакції на зовнішній подразник. Імунна система підтримує баланс між нормальною життєдіяльністю організму і наслідками впливу екзогенних факторів. На молекулярному рівні відбувається своєрідна боротьба, в результаті якої шляхом природного відбору виникають мутації. Вони формують генетичну різноманітність генома і реалізують адаптаційні механізми організму. Реактивність імунної системи визначає

Currently, the immune system has undergone significant structural and functional changes [7, 19] due to adaptive evolution, which provides the formation of an appropriate sustainable response to an external stimulus. The immune system maintains a balance between the normal functioning of the body and the effects of exogenous factors. At the molecular level there is a kind of fighting, as a result of which mutations occur by natural selection. They form the genome genetic diversity and implement the adaptive mechanisms of a body. The reactivity of the immune system determines its ability to counteract the external factors.

¹Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

*Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:

вул. Танкопія, 14, м. Харків, Україна 61100;
тел.: (+38 050) 780-24-22
електронна пошта: latyshkaelena@gmail.com

*To whom correspondence should be addressed:

14, Tankopiia str., Kharkiv, Ukraine 61100;
tel.:+380 50 780 2422
e-mail: latyshkaelena@gmail.com

Надійшла 04.07.2019

Прийнята до друку 07.09.2020

Received 04, July, 2019

Accepted 07, September, 2020

© 2020 O.L. Litovchenko, et al. Published by the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

здатність організму протидіяти зовнішнім чинникам.

Імунні механізми, що дозволяють розпізнавати мікробні, токсичні або алергенні агенти, а також зміни умов існування, зокрема температурний режим, несприятливі фактори навколишнього середовища, забезпечуються вродженою і набутою (адаптивною) відповіддю [25]. Остання кодується генними елементами, які в присутності екзогенного фактора піддаються перебудові і в ході реплікації формують антигензв'язуючі молекули з винятковою специфічністю до окремих чужорідних структур [20].

Вроджена і адаптивна імунні системи забезпечують відповідні реакції в організмі, однак їх функціонування тісно взаємопов'язано і складає основу адаптаційних механізмів [25]. Слід зазначити, що вроджена відповідь є первинною лінією захисту організму, а адаптивна – виникає через деякий час, необхідний для клональної експансії антигенспецифічних Т- і В-клітин [18, 20]. Компоненти вродженої системи сприяють активації антигенспецифічних клітин, які активно використовують вроджені ефекторні механізми для забезпечення повного контролю над патогенними агентами, що проникають в організм. Також вроджений і набутий імунітет зв'язані системою комплементу, активованою класичним шляхом. Таким чином, синергізм між вродженою і адаптивною реакціями необхідний для ефективної імунної відповіді [25].

Імунна система надзвичайно чутлива до зовнішніх впливів. Унікальною властивістю організму є адаптація до різноманітних умов, яка забезпечує гомеостаз функціональних систем [3, 13]. Вона є адекватною реакцією на зовнішній подразник, яка змушує будь-яку функціональну систему організму вийти з «зони комфорту», що, в свою чергу, активує механізми пристосування.

Серед безлічі факторів навколишнього середовища, які потенційно можуть впливати на організм, одним із основних для людини є температурний режим. Слід зазначити, що діапазон температурного оптимуму вкрай вузький. За даними V.L. Földváry та співавт. [15], комфортною вважається температура 20–22°C, яка відповідає середній температурі випромінювання і середній температурі повітря, частка їх вкладу складає 1/3 і 2/3 відповідно. При цьому «комфорт» визначається як «відсутність дискомфорту». Однак «зона температурного дискомфорту» – виключно тимчасове поняття, оскільки організму властивий високий пристосувальний потенціал. Згодом «дискомфортні» умови життя і праці стають

Immune mechanisms, enabling the recognition of microbial, toxic or allergenic agents, as well as changes in living conditions, in particular temperature, adverse environmental factors, are provided by innate and acquired (adaptive) response [21]. The latter is encoded by gene elements that undergo rearrangement in the presence of an exogenous factor and, during replication, form antigen-binding molecules with exceptional specificity to individual alien structures [15].

Innate and adaptive immune systems provide the appropriate responses in a body, but their functioning is closely interrelated and forms the basis of adaptation mechanisms [21]. Innate response should be noted to be the primary line of defense of an organism, and an adaptive one occurs some time later, which is required for clonal expansion of antigen-specific T and B cells [13, 15]. The innate system components promote the activation of antigen-specific cells, which actively use innate effector mechanisms to ensure a complete control over pathogenic agents, entering the body. Innate and acquired immunity are also linked by a classically-activated complement system. Thus, a synergism between innate and adaptive responses is needed for an effective immune response [21].

The immune system is extremely sensitive to external influences. A unique feature of an organism is adaptation to various conditions, providing homeostasis of functional systems [7, 8]. It is an adequate response to an external stimulus, which forces any functional system of the body to leave the 'comfort zone', which, in turn, activates the adaptation mechanisms.

Among the many environmental factors which are potentially capable to affect the body, one of the main for humans is the temperature regimen. It should be noted that the range of temperature optimum is extremely narrow. According to V.L. Földváry *et al.* [10], a comfortable temperature is considered to be 20–22°C, which corresponds to the average radiation temperature and average air temperature, the share of their contribution is 1/3 and 2/3, respectively. Thus 'Comfort' is defined as 'absence of discomfort'. However, the 'temperature discomfort zone' is a purely temporary notion, as the body has a high adaptive potential. Eventually, 'uncomfortable' living and working conditions become very favorable for human existence, due to the organism adaptation [10, 18].

With a moderate decrease in ambient temperature (0–10°C) there is an adaptive transformation of a body, *i. e.* gradual physiological reorganization of an organism, aimed at maintaining the stability of the internal body temperature



вельми сприятливими для існування людини, що обумовлено адаптацією організму [15, 22].

За помірного зниження температури навколишнього середовища (0–10°C) відбувається адаптаційне перетворення організму: поступова фізіологічна перебудова організму спрямована на підтримання сталості внутрішньої температури тіла, необхідної для життєдіяльності органів і тканин [15].

Активация симпатичної нервової та ендокринної систем під впливом холодового стресу відбувається і на функціонуванні імунної системи [11, 21]. Ефекторні функції імунної системи під час впливу стресора залежать від швидкого перерозподілу імунних клітин в організмі.

Пасивний вплив холоду сприяє мобілізації ресурсів фізичних неспецифічних бар'єрів (підвищення в'язкості слизу, зниження рухливості в'язкого епітелію), а також адаптивній імунній реакції у вигляді лімфопроліферативної відповіді [3].

Основною функцією адаптаційних механізмів організму є урівноваження комплексу зовнішніх факторів із різною модальною силою, спрямованістю, природою, механізмами і способами впливу. В реальних умовах людина одночасно піддається сполученому впливу багатьох чинників, тому в даній роботі було вивчено поєднаний вплив декількох чинників, які мають синергічну або антагоністичну дію на різні функціональні системи [14, 24, 25].

В умовах технологічного прогресу стрімко зростає інтерес до вивчення такого явища, як «електромагнітна полюція», яка обумовлена повсюдним використанням електромагнітного випромінювання (ЕМВ) [16, 17, 26]. Важливим, але недостатньо вивченим, є ефект низькочастотного ЕМВ на здоров'я людської популяції. Низькою вважається частота випромінювання від 10 до 100 кГц [26], яка притаманна електричному полю побутових приладів, відеомоніторів, радіохвилі з амплітудною модуляцією сигналів (АМ-хвилі). Крім того, випромінювання саме такої частоти визначається у виробничих умовах. Найбільш чутливою до дії ЕМВ є нервова тканина, особливо позаклітинна рідина, яка має найменший опір. Низькочастотне ЕМВ здатне змінювати мембранний потенціал і порушувати нервоклітинну провідність, що, в першу чергу, відбувається на функціонуванні гіпоталамо-гіпофізо-наднирничкової системи, яка регулює інтенсивність функціонування імунної системи [12, 26].

З огляду на вищевикладене, біологічні об'єкти повинні підтримувати механізми регуляції, необхідні для здійснення імунної реакції. Компоненти

necessary for the organs and tissues functioning [10].

Activation of the sympathetic nervous and endocrine systems under the influence of cold stress affects the immune system functioning [4, 17]. The immune system effector functions during exposure to the stressors depend on a rapid redistribution of immune cells in a body.

The passive effect of cold mobilizes the resources of physical nonspecific barriers (increased mucus viscosity, decreased ciliated epithelium mobility), as well as an adaptive immune response in the form of a lymphoproliferative response [8].

The main function of the body's adaptive mechanisms is to balance a complex of external factors with different modal strength, direction, nature, mechanisms and methods of influence. In reality, a person is simultaneously exposed to the combined influence of many factors, so in this research we studied the combined influence of several factors, having a synergistic or antagonistic effect on various functional systems [9, 20, 21].

With technological progress, there is a growing interest in studying such a phenomenon as 'electromagnetic pollution', which is stipulated with the widespread use of electromagnetic radiation (EMR) [11, 12, 22]. Important, but poorly studied, is the effect of low-frequency EMR on the human population health. The radiation frequency from 10 to 100 kHz is considered to be low [22], which is inherent to the electric field of household appliances, video monitors, radio waves with amplitude modulation of signals (AM waves). In addition, the radiation of this frequency is found in the production environment. The most sensitive to the EMR action is nervous tissue, especially the extracellular fluid, which has the lowest resistance. Low-frequency EMR can alter a membrane potential and disrupt nerve cell conductivity, that primarily affects the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, regulating the immune system intensity [5, 22].

In view of the above, biological objects must support the regulatory mechanisms necessary for the immune response. The components and processes involved into this system have a selective sensitivity to the effects of various exogenous factors. As a result, the adaptive potential of the immune response may be strongly modified under adverse conditions, in particular at low temperatures and under the influence of an electromagnetic field. Thus, taking into account the results of numerous scientific studies devoted to the investigation of only the isolated effects of these factors on the body [17, 27], we believe it is important to assess the nature of changes in immune response and immune system adap-



і процеси, залучені в цю систему, мають вибірково чутливість до впливу різних екзогенних факторів. Як наслідок, адаптаційний потенціал імунної відповіді може зазнавати значних модифікацій за несприятливих умов, зокрема, при низькій температурі та під впливом електромагнітного поля. Таким чином, із урахуванням результатів чисельних наукових досліджень, присвячених дослідженню лише ізольованого впливу даних факторів на організм [21, 28], з нашої точки зору важливою є оцінка характеру змін імунної відповіді та механізмів пристосування імунної системи в рамках адаптації організму до помірно низьких температур (ПНТ) та за умов сполученого впливу ПНТ з електромагнітним випромінюванням низької частоти (ЕМВ НЧ).

Мета роботи – встановити особливості адаптаційних реакцій імунної системи щурів у підготовчому експерименті за умов ізольованого впливу помірно низьких температур та у поєднанні з електромагнітним випромінюванням низької частоти.

Матеріали та методи

Вивчення ізольованого впливу ПНТ та у поєднанні з ЕМВ НЧ у субхронічному досліді тривало 30 діб. Дослідження виконували на 6-місячних щурах-самцях лінії WAG ($n = 54$). Експеримент проводили відповідно Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№3447-IV від 21.02.2006 р.) із дотриманням вимог комісії з етики та біоетики Харківського національного медичного університету, узгоджених із положенням «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних, дослідних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Тварин розподілили на три дослідні групи ($n = 18$): 1 – ізольована дія ПНТ при температурі 2–6°C; 2 – сполучений вплив ПНТ та ЕМВ НЧ із робочою частотою в плоско-паралельному конденсаторі – 70 кГц та напруженістю електричної складової електромагнітного поля в робочому об'ємі конденсатора – 600 В/м; група 3 (контроль) – комфортні температурні умови. Дослід моделювали у спеціальній затравочній камері [4]. Тварини перебували під впливом екологічних факторів кожного дня по 4 години. Для проведення імунологічних досліджень на кожному з етапів (5, 15, 30 діб) експерименту з кожної групи вилучали по шість щурів. Морфологічне дослідження та морфометричний аналіз селезінки проводили наприкінці експерименту (30 діб) відповідно до методичних рекомендацій з гістохімічних досліджень на мікроскопі «Olympus BX-41TF» з використанням програм «Olympus DP-

tation mechanisms to moderately low temperatures (MLT) as well as under the combined influence of MLT with low frequency electromagnetic radiation (LFEMR).

The aim of this study was to establish the features of adaptive responses of the rat immune system in a sub-acute experiment under isolated exposure to moderately low temperatures and in combination with low-frequency electromagnetic radiation.

Materials and methods

The study of the isolated effect of MLT and in combination with LFEMR in a subchronic experiment lasted 30 days. The research was performed in 6-month-old male WAG rats ($n = 54$). The experiment was conducted in accordance with the Law of Ukraine ‘On Protection of Animals Against Cruelty’ (№3447-IV of 21.02.2006) in compliance with the requirements of the Commission in Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University, agreed with the ‘European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental, Research and Other Scientific Purposes’ (Strasbourg, 1986). The animals were divided into three experimental groups ($n = 18$): 1 – isolated effect of MLT at 2–6°C; 2 – combined influence of MLT and LFEMR with the operating frequency in the flat-parallel capacitor – 70 kHz and the intensity of the electric component of electromagnetic field in the working volume of the capacitor of 600 V / m; group 3 (control) comfortable temperature conditions. The experiment was modeled in a special exposure chamber [29]. The animals were under the influence of environmental factors for 4 hours daily. For immunological studies at each stage (5, 15, 30 days) of the experiment, six rats were removed from each group. Morphological examination and morphometric analysis of the spleen were performed at the end of experiment (30 days) according to the guidelines for histochemical studies with a microscope ‘Olympus BX-41TF’ using the ‘Olympus DP-Soft’ Version 3:1 software (Olympus, Japan), immunological reactions were determined on the content of serum concentrations of the complement system (Rat: C3, C4, C5) components, immunoglobulins (Rat: IgA, IgM, IgG), which were studied using commercial kits for enzyme-linked immunosorbent assay ‘ELISAKit’ (‘Elabscience’, China).

The results of morphometric analysis were statistically analyzed according to Student’s test, analysis of the complement system and immunoglobulin data was performed with the Mann-Whitney test.



Soft» Version 3:1 («Olympus», Японія), імунологічні реакції визначали за вмістом у сироватці крові концентрацій компонентів системи комплементу (Rat: C3, C4, C5), імуноглобулінів (Rat: IgA, IgM, IgG), що досліджувалися за допомогою комерційних наборів для імуноферментного аналізу «ELISAKit» («Elabscience», Китай).

Статистичний аналіз результатів морфометричного аналізу проводили за критерієм Стюдента, аналіз даних системи комплементу та імуноглобулінів – за критерієм Манна-Уїтні.

Результати та обговорення

Результати морфологічного дослідження селезінки показали, що в селезінці щурів груп 1 та 2 наявні однакові за характером ознаки функціональної активності, а саме: збільшення великих та середніх лімфоїдних фолікулів із чітко вираженими Т- і В- зонами (рис. 1, 2). Переважаною популяцією Т-зон були малі лімфоцити, а В-зон – середні форми лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів, визначалися світлі центри фолікулів. Ці ознаки свідчать про помірно виражену гіперплазію білої пульпи селезінки, що є проявом компенсаторних реакцій на збільшене функціональне навантаження органа внаслідок впливу екзогенних чинників.

Червона пульпа густо клітинна зі скупченням Т-лімфоцитів. Синусоїди повнокровні з сокови-

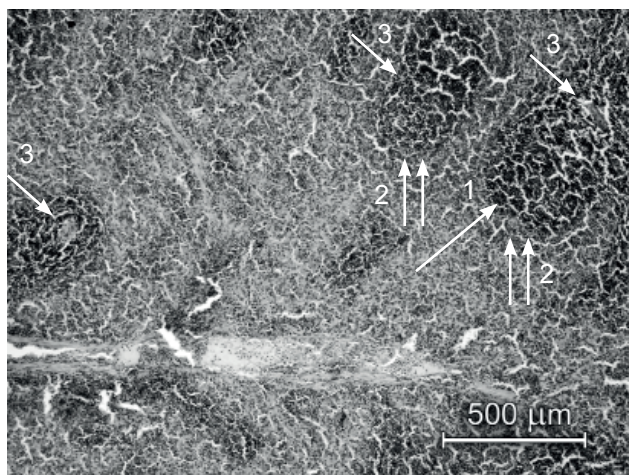


Рис. 1. Морфологічна будова селезінки щурів із ізольованим впливом ПНТ. Великі та середні лімфоїдні фолікули білої пульпи селезінки з чітко вираженими широкими Т- і В-зонами. Забарвлення гематоксилином і еозином. 1 – гермінативний центр фолікула (В-зона); 2 – зовнішня зона (зовнішня зона маргінальної або крайової зони Т- і В-клітини); 3 – періартеріальна зона (Т-зона).

Fig. 1. Morphology of rat's spleen with isolated influence of MLT. Large and medium lymphoid follicles of spleen white pulp with distinctly manifested wide T- and B-zones. Hematoxylin and eosin staining. 1 – follicle germinal center (B-zone); 2 – external zone (outer zone of marginal or terminal zone of T- and B- cells); 3 – peri-arterial zone (T-zone).

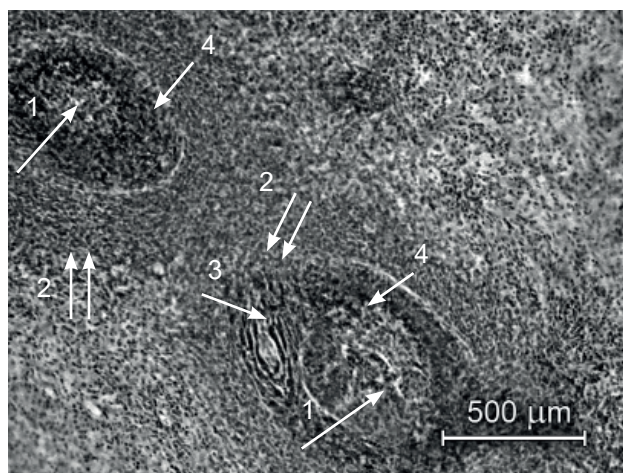


Рис. 2. Морфологічна будова селезінки щурів сполученого впливу ПНТ та ЕМВ НЧ. Великі лімфоїдні фолікули селезінки з широкими Т- і В-зонами. Забарвлення гематоксилином і еозином. 1 – гермінативний центр фолікула (В-зона); 2 – зовнішня зона (маргінальна або крайова зона Т- і В-клітини); 3 – періартеріальна зона (Т-зона); 4 – мантийна зона (В-лімфоцити і макрофаги).

Fig. 2. Morphology of rat's spleen with combined influence of MLT and LFEMR. Large lymphoid splenic follicles with wide T- and B-zones. Hematoxylin and eosin staining. 1 – follicle germinal center (B-zone); 2 – external zone (outer zone of marginal or terminal zone of T- and B- cells); 3 – peri-arterial zone (T-zone); 4 – mantle zone (B-lymphocytes and macrophages).

Results and discussion

The results of morphological examination of the spleen showed that in the spleen of rats of groups 1 and 2 there were the same signs of functional activity, namely, enlargement of large and medium lymphoid follicles with pronounced T- and B-zones (Fig. 1, 2). The predominant population of T-zones was small lymphocytes, and for B-zones these were the medium forms of lymphocytes, plasma cells and macrophages, light centers of follicles. These signs indicate moderate hyperplasia of the white pulp of spleen, which is a manifestation of compensatory responses to an increased functional load of organ due to the influence of exogenous factors.

Red pulp is densely cellular with an accumulation of T-lymphocytes. Sinusoids are plethoric with a juicy endothelium, containing large light nuclei. In the lumens of the sinusoids the erythrocytes, neutrophilic granulocytes and lymphocytes were found.

It is known the spleen is controlled by neuroendocrine system. Its functioning during stress and consequently, the adaptive lymphoproliferative response undergo the changes that lead to modification of the immune response [3, 28].

The results of morphometric analysis showed that the isolated effect of MLT led to an increase in the volume of red pulp, T-zone of follicles and their reactive centers. In animals with a combined



Морфометричний аналіз селезінки лабораторних щурів після впливу помірно низьких температур та електромагнітного випромінювання низької частоти, $X \pm Sx$

Morphometric analysis of laboratory rats' spleen after exposure to MLT and LFEMR, $X \pm Sx$

Показники Indices	Контроль $n = 6/f = 16$ Control $n = 6/f = 16$	ПНТ $n = 6/f = 16$ MLT $n = 6/f = 16$	ПНТ + ЕМВ НЧ $n = 6/f = 16$ MLT + LFER $n = 6/f = 16$
Об'єм білої пульпи, % White pulp volume, %	42,45 ± 0,30	42,31 ± 0,20	41,25 ± 0,14*
Об'єм червоної пульпи, % Red pulp volume, %	51,56 ± 0,49	57,25 ± 0,39*	57,95 ± 0,29*
Т-зона фолікула, кл/мм ² Follicle T-zone, cells/mm ²	9047,17 ± 27,79	9209,57 ± 29,74*	9078,02 ± 20,84
Реактивний центр фолікула, кл/мм ² Follicle reactive center, cells/mm ²	5300,83 ± 38,67	5993,33 ± 42,81*	5209,83 ± 32,57

Примітка: * – відмінності значущі порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Note: * – differences are significant if compared with the control, $p < 0.05$.

тим ендотелієм, який містив великі світлі ядра. У просвітах синусоїд визначалися еритроцити, нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити.

Відомо, що роботу селезінки контролює нейроендокринна система. Її функціонування в умовах стресу і, отже, адаптивна лімфопроліферативна відповідь зазнає змін, які призводять до модифікації імунної реакції [10, 29].

Результати морфометричного аналізу довели, що ізольований вплив ПНТ призводить до збільшення об'єму червоної пульпи, Т-зони фолікулів та їх реактивних центрів. У тварин із поєднаним впливом чинників (група 2) також виявлено збільшення об'єму червоної пульпи, але при цьому об'єм білої пульпи менший порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Щільність клітин у реактивному центрі фолікулів мала лише тенденцію до зниження (таблиця).

Слід зазначити, що в селезінці відбувається синтез деяких компонентів системи комплементу, стан якої є важливим діагностичним критерієм неспецифічної резистентності організму – цільної ланки імунної відповіді, а функціональна активність компонентів системи комплементу – необхідною складовою нормальної імунної відповіді [3, 29].

Концентрація центрального компонента системи комплементу С3 (рис. 3) за дії ПНТ з 5 до 15 доби мала тенденцію до поступового зниження порівняно з контролем. Зниження концентрації С3 притаманне також щурам групи 2 (сполучений вплив чинників), але менш виражене. Однак,

effect of factors (group 2), an increase in the volume of red pulp was also found, but the volume of white pulp was smaller compared to the control group ($p < 0.05$). The cell density in the reactive center of the follicles had only a tendency to decrease (Table).

Some components of the complement system should be noted to be synthesized in the spleen, the condition of which is an important diagnostic criterion of nonspecific resistance of the organism, *i. e.* the main link of the immune response, and the functional activity of the complement system components being a necessary component of normal immune response [8, 28].

The concentration of the complement system C3 central component (Fig. 3) under the effect of MLT from days 5 to 15 tended to gradually decrease if compared to the control. The reduced C3 concentration is also characteristic of group 2 rats (combined effect of factors), but it was less pronounced. However, comparing this index in the animals with combined action of factors, the MLT and control, it was found that on day 30 of the experiment the difference was 10 and 17.4%, respectively, indicating the possible antagonism in the mechanisms of biological action of MLT and LFEMR. The absence of a significant difference in the concentration of C3 can be explained by the fact that of the total number of all components of the complement system, the content of C3 is about 70% [7]. Assuming this fact, we can suppose that this concentration of C3 is sufficient to activate the cascade of the complement system in response to the effects of exogenous stimuli.

On day 5 of observation, the concentration of the C4 complement component in both groups of experimental animals (under the influence of MLT and the combined action of LFEMR) was almost the same and lower than the control ($p < 0.05$) (Fig. 4). On day 15, the effect of MLT stimulated the synthesis of C4, namely the concentration of the C4 component increased significantly ($p < 0.05$) by 141% relative to control, then decreased without reaching the control values, a significant difference made 38% ($p < 0.05$). Under the conditions of isolated action of MLT there was revealed a decrease in the



порівнюючи даний показник у тварин зі сполученої дією факторів, ПНТ та контролем, встановлено, що на 30-ту добу експерименту різниця склала 10 та 17,4% відповідно, що свідчить про можливий антагонізм у механізмах біологічної дії ПНТ та ЕМВ НЧ. Відсутність статистично значущої різниці у концентрації С3 можна пояснити тим, що від загальної кількості всіх компонентів системи комплементу вміст С3 складає біля 70% [13]. Враховуючи цей факт, можна припустити, що такої концентрації С3 достатньо, для активації каскаду системи комплементу у відповідь на вплив екзогенних подразників.

На 5-ту добу спостереження концентрація компонента комплементу С4 в обох групах експериментальних тварин (за впливу ПНТ та сполученої дії ЕМВ НЧ) була майже однаковою та нижчою за контроль ($p < 0,05$) (рис. 4). При цьому на 15-ту добу вплив ПНТ стимулював синтез С4: концентрація С4-компонента значуще ($p < 0,05$) збільшилася – на 141% відносно контролю, після знизилася не досягнувши контрольних значень, статистично значуща різниця склала 38% ($p < 0,05$). За умов ізольованої дії ПНТ виявлено зниження концентрації С3-компонента при підвищенні активності С4-компонента комплементу на 15-ту добу спостереження і поступове зниження активності С4 на 30-ту добу може вказувати на активацію комплементу за альтернативним шляхом, що забезпечує «першу лінію оборони».

У експериментальних тварин групи 2 (сполучений вплив ПНТ та ЕМВ НЧ) впродовж всього експерименту відбувалося зниження показника С4: на 5-ту добу – 34%, 15-ту добу – 57%, а на 30-ту добу різниця між групами 2 та 3 склала 88% ($p < 0,05$). Причиною дефіциту С4 може бути інтенсивне його споживання, що можливо пов'язане з активацією системи комплементу за класичним шляхом та адсорбцією компонента на імунних комплексах [6].

Концентрація С5-компонента комплементу у сироватці крові щурів групи 1 (ізольований вплив ПНТ) на 5 та 15-ту доби мала статистично незначуще ($p > 0,05$) зниження, а на 30-ту добу спостерігалася її підвищення на 145% відносно контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 5). Слід відзначити, що концентрація С5 за сполученого впливу чинників мала таку саму тенденцію на 5 та 15-ту доби ($p > 0,05$), а на 30-ту добу спостерігалася її статистично значуще підвищення на 103% відносно контрольної групи ($p < 0,05$). За умов тривалого стресу, який був спровокований як ізольованою дією ПНТ, так і у сполученні з ЕМВ НЧ, відбулося подальше посилення активації системи комплементу у вигляді агрегації більш

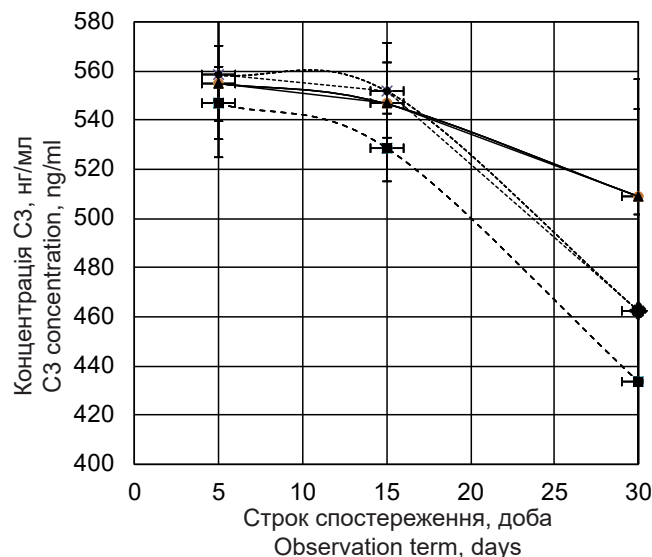


Рис. 3. Концентрація С3 компонента комплементу за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 3. Concentration of C3 complement component under effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days. ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

concentration of C3-component with increasing activity of C4-component of complement on day 15 of observation and a gradual decrease in C4 activity on day 30 may indicate an activation of complement in an alternative way, providing ‘first line of defense’.

In experimental animals of group 2 (combined effect of MLT and LFEMR) throughout the experiment there was a decrease in C4: on day 5 that was 34%, on day 15 it made 57%, and on day 30 the difference between groups 2 and 3 was 88% ($p < 0.05$). The cause of C4 deficiency may be its intensive consumption, which may be associated with the activation of the complement system in a classical way and the adsorption of the component on immune complexes [23].

The concentration of C5-component of complement in the serum of rats of group 1 (isolated effect of MLT) on days 5 and 15 had an insignificant ($p > 0.05$) decrease, and on day 30 there was an increase by 145% relative to the control group ($p < 0.05$) (Fig. 5). It should be noted that the concentration of C5 under the combined influence of the factors had the same tendency on days 5 and 15 ($p > 0.05$), and on day 30 there was a significant rise by 103% relative to the control group ($p < 0.05$). Under the prolonged stress, which was provoked both by the isolated action of MLT and in combination with LFEMR, there was a further increase in the activation of the comple-



пізнього компонента C5, що бере участь у формуванні мембраноатакуючого комплексу.

Важливо, що за умов сполученого впливу чинників спостерігалось зниження C3 і C4-компонентів, що могло порушити послідовність реакцій системи комплементу. Однак підвищення концентрації C5-компонента свідчить про більш ймовірну активацію системи [1] і вказує на недостатність функціонування стрес-лімітуючих систем [5].

Таким чином, у системі, яка функціонує за принципом обмеженого протеолізу, встановлена значущість відмінностей середніх значень у зростанні концентрації ефекторних молекул компонентів комплементу C4 на 15-ту добу і C5 на 30-ту добу за дії ПНТ. Такі зміни свідчать про стимулюючий характер подразника на систему комплементу, що слід розглядати як адаптаційну імунологічну реакцію, яка розвивається у відповідь на зміну сталості внутрішнього середовища організму. У тварин групи 2 відзначався протилежний ефект відносно концентрації компонента C4, яка протягом всього експерименту поступово знижувалася. Таку різницю можна пояснювати додатковим впливом ЕМВ НЧ, яке за літературними даними проявляє себе супресором з боку імунної системи [7, 8, 27].

Аналіз рівня імуноглобулінів у експериментальних тварин показав, що в обох дослідних групах спостерігалися статистично незначущі зміни концентрації IgA (рис. 6).

На відміну від IgA було встановлено збільшення концентрації IgM за дії ПНТ, яке мало нелінійний характер з максимальним збільшенням на 36% відносно контролю на 15-ту добу спостереження ($p < 0,05$) (рис. 7). У тварин за умов сполученого впливу зовнішніх чинників зміни IgM мали такий самий характер, як й за умов ізольованої дії: лише на 5-ту добу концентрація у сироватці крові зменшилася на 24% ($p < 0,05$), а на 15-ту добу була максимальною – 92% відносно значень контрольної групи ($p < 0,05$). До кінця експерименту у тварин обох дослідних груп концентрація IgM поступово підвищувалася. Відомо, що IgM є макроглобуліном, який першим синтезується у відповідь на дію екзогенного чинника, активуючи систему компліменту [13]. Вищенаведені результати доводять, що пригнічення продукції IgM на 5-ту добу могло активізувати систему компліменту за альтернативним шляхом. Також не можна виключити того, що на початкових етапах дослідження надлишкова продукція IgM у другій половині експерименту могла викликати компенсаторну реакцію організму на наявну нестачу імуноглобулінів цього класу.

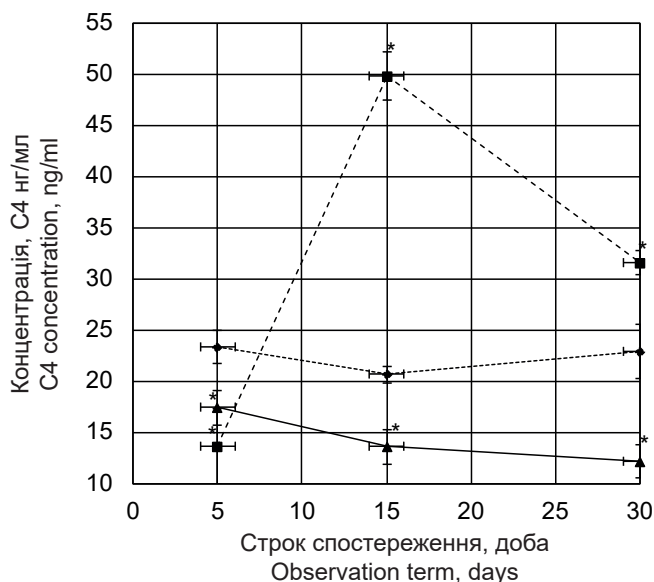


Рис. 4. Концентрація C4 компонента комплементу за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 4. Concentration of C4 complement component under effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days. ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

ment system in the form of aggregation of the later component C5, which participated in the formation of membrane attacking complex.

It is important that under the combined influence of the factors there was a reduction in C3 and C4

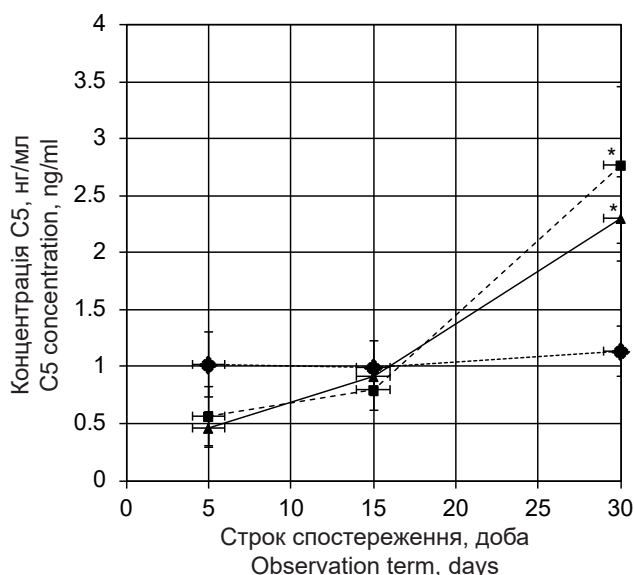


Рис. 5. Концентрація C5 компонента комплементу за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 5. Concentration of C5 complement component under effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days. ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

Результати дослідження IgG показали (рис. 8), що на 5-ту добу спостереження у сироватці крові лабораторних тварин обох дослідних груп (1 та 2) даний показник статистично значуще не відрізняється від контролю ($p > 0,05$), а на 15 та на 30-ту доби підпорядкувався нелінійним залежностям із чіткими протилежними максимальними змінами. За дії ПНТ концентрація IgG на початку спостереження (5 діб) статистично незначуще збільшилася порівняно з контролем, на 15-ту добу значуще знизилася на 29% ($p < 0,05$), а на 30-ту добу збільшилася та досягла максимуму з різницею у 75%, яка навіть вища за початкові та контрольні значення ($p < 0,05$).

Встановлено, що за сумісної дії ПНТ та ЕМВ НЧ концентрація IgG до 15-ї доби поступово зростала, але з різною мірою. Отже, на 15-ту добу даний показник досяг максимуму більше

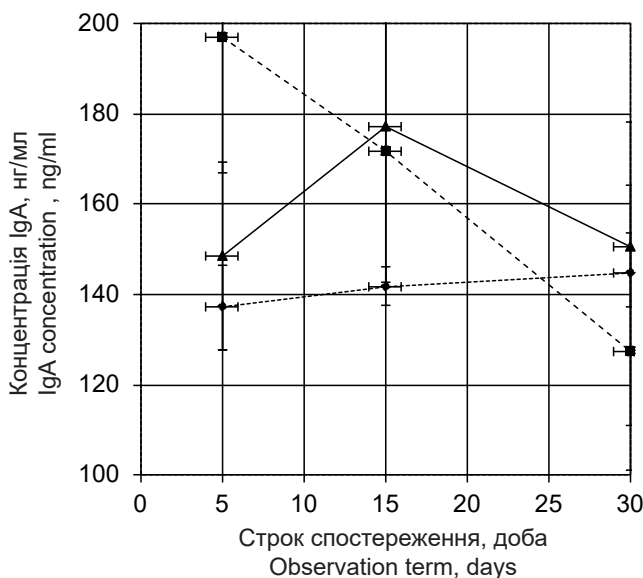


Рис. 6. Концентрація IgA за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 6. Concentration of IgA under the effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days: ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

ніж 92% порівняно з групою 3 та 173% з групою 1 ($p < 0,05$), а до 30-ї доби він знизився, але був на 17,5% вище за контроль ($p < 0,05$). IgG підвищувався згодом, ніж IgM, але концентрація залишалася підвищеною довше, оскільки вона може бути мінімальною протягом багатьох років, але повторний вплив того ж антигену, може спровокувати швидке підвищення. Набута імунна реакція супроводжується формуванням імунної пам'яті, яка забезпечує більш ефективну

components, which could disrupt the sequence of the complement system reactions. However, an increase in the concentration of the C5 component indicates a more likely activation of the system [1] and demonstrates a lack of functioning of stress-limiting systems [16].

Thus, in a system that operates on the principle of limited proteolysis, the significance of differences in mean values in increasing the concentration of effector molecules of complement components C4 on day 15 and C5 on day 30 under the MLT effect has been established. Such changes indicate the stimulating nature of the stimulus to the complement system, which should be considered as an adaptive immunological reaction, developing in response to the changes in the stability of the body internal environment. In animals of group 2, the opposite effect was obser-

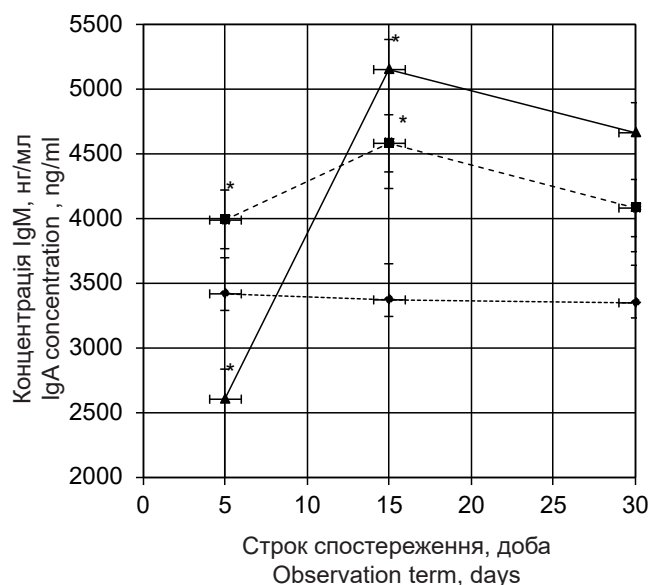


Рис. 7. Концентрація IgM за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 7. Concentration of IgM under the effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days. ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

ved with respect to the concentration of component C4, which gradually decreased throughout the experiment. This difference can be explained by the additional effect of LFEMR, which according to the published data is the immune system suppressor [24–26].

Analysis of the level of immunoglobulins in experimental animals showed that in both experimental groups there were insignificant changes in IgA concentration (Fig. 6).



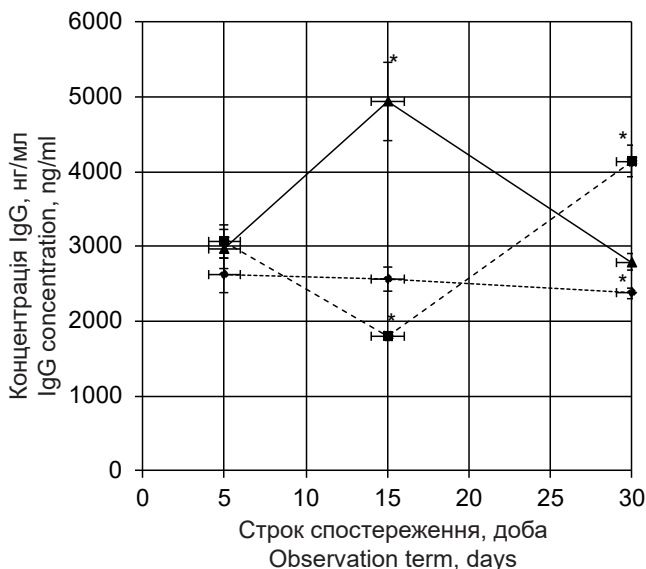


Рис. 8. Концентрація IgG за дії ПНТ та ЕМВ протягом 30 діб: ◆ – контроль; ■ – ПНТ; ▲ – ПНТ + ЕМВ; * – різниця значуща порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Fig. 8. Concentration of IgG under the effect of MLT and electromagnetic radiation during 30 days. ◆ – control; ■ – MLT; ▲ – MLT + LFEMR; * – difference is significant if compared with the control group ($p < 0.05$).

відповідь на повторний вплив чинника, навіть через деякий час після первинної сенсibiliзації [18, 20], тобто IgG відповідає за адаптивний імунний статус.

Таким чином, на 15-ту добу спостереження в умовах сполученого впливу ПНТ та ЕМВ НЧ концентрація IgM та IgG у сироватці крові лабораторних тварин однаково підвищувалася, а на 30-ту добу поступово знижувалася. За дії тільки ПНТ на 15-ту добу біологічний ефект був інший: концентрація IgG знижувалася, а IgM підвищувалася. Таке порушення можна розцінити як спробу організму збалансувати нестачу IgG компенсаторною гіперпродукцією IgM.

У експериментальних тварин обох груп поряд із активацією альтернативного шляху системи комплементу також були виявлені ознаки залучення класичного шляху, який активується в результаті імунної відповіді організму під дією антитіл, що відносяться до імуноглобулінів класів IgG та IgM. Активація класичного шляху комплементу є яскравим прикладом продукування неспецифічних факторів захисту імунної системи, що підтверджується високою активністю C4 на 15-ту добу за дії ПНТ і C5 на 30-ту добу за дії ПНТ та ЕМВ НЧ. Саме активація C5 компонента комплементу починає термінальний етап активації комплементу з наступним формуванням літичного комплексу. На перший погляд, одночасна активація обох шляхів комплементу може зда-

In contrast to IgA, there was an increase in the concentration of IgM under the action of MLT, which was nonlinear in nature with a maximum rise by 36% relative to the control on day 15 of observation ($p < 0.05$) (Fig. 7). In animals under combined exposure to external factors, IgM changes were the same as for the isolated action, *i. e.* only on day 5 the concentration in blood serum decreased by 24% ($p < 0.05$), and on day 15 it was the maximum, namely 92% relative to the values of the control group ($p < 0.05$). By the end of the experiment in animals of both experimental groups, the concentration of IgM gradually increased. It is known that IgM is a macroglobulin that is first synthesized in response to an exogenous factor, activating the complement system [7]. The above results prove that an inhibition of IgM production on day 5 could activate the complement system in an alternative way. It is also possible that at the initial stages of the research, an excess IgM production in the second half of the experiment could cause a compensatory response to the existing lack of immunoglobulins of this class.

The results of the IgG study showed (Fig. 8) that on day 5 of observation in the serum of laboratory animals of both experimental groups (1 and 2) this index did not differ significantly *versus* the control ($p > 0.05$), and on days 15 and 30 it was subjected to nonlinear dependences with clear opposite maximum changes. Under the action of MLT, the concentration of IgG at the beginning of observation (5 days) increased insignificantly if compared with the control, on day 15 it decreased significantly by 29% ($p < 0.05$), and on day 30 it increased and reached a maximum with a difference of 75%, which was even higher than the initial and control values ($p < 0.05$).

It was found that with the combined action of MLT and LFEMR, the concentration of IgG gradually increased by day 15, but to varying degrees. Thus, on day 15 this value reached a maximum of more than 92% if compared with group 3 and it did 173% with group 1 ($p < 0.05$), and by day 3 it decreased, but was 17.5% higher than the control ($p < 0.05$). IgG increased later than IgM, but the concentration remained elevated longer because it may be minimal for many years, but a repeated exposure to the same antigen may provoke a rapid rise. Acquired immune response is accompanied by the formation of immune memory, which provides a more effective response to a repeated exposure to the factor, even some time after the initial sensitization [13, 15], *i. e.* IgG is responsible for adaptive immune status.

Thus, on day 15 of observation under the combined exposure to MLT and LFEMR, the concent-



тися неможливою, але проведені в останні роки дослідження дозволили встановити, що на тлі деяких захворювань виявляються ознаки активації обох шляхів комплементу [2]. Так, одночасна активація класичного і альтернативного шляхів була продемонстрована на експериментальній моделі нефриту у мишей [9]. Результати вивчення загальних закономірностей участі системи комплементу в формуванні імунної відповіді у здорових осіб продемонстрували ознаки активації обох вказаних шляхів активації комплементу внаслідок впливу різних тригерних факторів [19]. Однак публікацій, в яких визначався стан компонентів комплементу за дії ПНТ та ЕМВ НЧ, нами знайдено не було.

Порушення механізмів реалізації захисту організму внаслідок впливу подразників обумовлено характером взаємовідносин між різними системами імунітету та їх складовими, зокрема між антитілами і комплементом. Визначення цих закономірностей дозволяє по-новому підійти до оцінки імунного стану.

Висновки

Показано, що за умов впливу помірно низьких температур та у поєднанні їх з електромагнітним випромінюванням низької частоти в організмі лабораторних щурів активуються адаптаційні механізми імунної системи.

1. У селезінці тварин після ізольованого впливу ПНТ та сполученої дії з ЕМВ НЧ відзначалася гіперплазія білої пульпи. Результати морфометричного аналізу довели, що після дії ПНТ у організмі відбувалися більш виражені зміни щільності реактивного центру та Т-зони фолікула, що підтверджує активацію компенсаторних реакцій у організмі.

2. Виявлено, що за дії ПНТ на 30-ту добу значно підвищується концентрація IgG та C5 компонента комплементу, змінюються показники компонентів C3, C4 комплементу з одночасною нормалізацією концентрації IgM. Це вказує на пригнічення гуморальної ланки імунітету на початку експерименту та подальшу її активацію наприкінці дослідження.

3. Дефект імунної відповіді на сполучений вплив чинників із боку системи комплементу у вигляді дефіциту компонента C4, за наявності достатньої концентрації імуноглобулінів IgM, IgG свідчить про недостатність активації класичного шляху комплементу. Внаслідок виявлених змін можливе зниження резистентності організму до дії чинників.

4. Помірно низькі температури порівняно зі сполученою дією електромагнітного випроміню-

вання IgM and IgG in the serum of laboratory animals increased equally, and on day 30 it gradually decreased. Under the action of just MLT on day 15, the biological effect was different, *i. e.* the concentration of IgG decreased, and the one of IgM increased. This disorder can be considered as an attempt of the body to balance IgG deficiency by compensatory hyperproduction of IgM.

In experimental animals of both groups, along with an activation of alternative pathway of the complement system, there were also the signs of involvement of classical pathway, which was activated by the body's immune response under antibodies to immunoglobulins of IgG and IgM classes. Activation of the classical complement pathway is a striking example of the production of non-specific immune defense factors, as evidenced by a high activity of C4 on day 15 under the effect of MLT as well as C5 on the day 30 under the one of MLT and LFEMR. It is the activation of the C5 component of complement that begins the complement activation terminal stage with the subsequent formation of the lytic complex. At first glance, the simultaneous activation of both complement pathways may seem impossible, but recent studies have shown that some diseases show the signs of activation of both complement pathways [6]. Thus, the simultaneous activation of the classical and alternative pathways was demonstrated in an experimental model of nephritis in mice [2]. The results of studying the general patterns of participation of the complement system in the immune response formation in healthy individuals showed the signs of activation of both of these pathways of complement activation due to the influence of various trigger factors [14]. However, we did not find any publications that determined the state of complement components under the action of MLT and LFEMR.

Disorders in mechanisms of protection of an organism due to the influence of stimuli are stipulated with the nature of relationship between different immune systems and their components, in particular between antibodies and complement. Determining these patterns allows a new approach to assess the immune status.

Conclusions

Under the influence of moderately low temperatures and in combination with low-frequency electromagnetic radiation in the body of laboratory rats, the adaptive mechanisms of the immune system were shown to be activated.

1. White pulp hyperplasia was observed in the spleen of animals after isolated exposure to MLT and combined action with LFEMR. The results of



вання низької частоти більш інтенсивно впливають на імунний статус щурів. Після сполученої дії чинників відбувалася модифікація ефектів, тобто характер змін був схожий, але менш виражений. Виявлений факт вказує на ефект антагонізму, наслідком якого є розвиток негативної перехресної адаптації в імунній системі тварин, яка може бути причиною зниження резистентності організму до інших чинників.

Отже, адаптаційні імунологічні реакції за умов ізольованого та сполученого впливу чинників проявлялися по-різному, проте основною їхньою ознакою було посилення роботи функціонально активних елементів. Імунологічна реакція супроводжувалася гіперплазією лімфоїдної тканини з подальшим посиленням вироблення антитіл і активацією системи комплементу.

Перспективним є встановлення закономірностей формування адаптаційних біологічних ефектів на сполучений вплив помірно низьких температур та електромагнітного випромінювання, зокрема визначення частки внеску кожного з вивчених чинників у загальний ефект за допомогою сучасних математичних методів, заснованих на штучному інтелекті (fuzzy-c-means).

Література

1. Авдеева НН, Быстрова НА. Иммунометаболические изменения на системном уровне в условиях использования различных методов многокомпонентной общей анестезии при холецистэктомии. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18(12): 11–6.
2. Демьянова КА, Козловская НЛ, Боброва ЛА, та ін. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Вестник РАМН. 2017; 72(1): 42–52.
3. Дранник ГН. Современные представления о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета и их взаимодействие (часть 2). Ліки України. 2013; 6: 42–7.
4. Завгородній ІВ, М'ясоєдов ВВ, Векшин ВО, та ін. винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Затравочна камера. Патент України №83559. 10.09.2013
5. Оганесян ЛП, Мкртчян ГМ, Сукиасян СГ, и др. Комплемент как патогенный фактор при посттравматическом стрессе. Биологический журнал Армении. 2019; 61(1): 48–53.
6. Сердобинцев КВ. Система комплемента. Патология, диагностика, лечение (часть 2). Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2016; (3): 33–40.
7. Ташпулатова ГА, Хамідова ГМ, Ахмедова ХЮ. Динаміка показників клітинного імунітету у експериментальних тварин при дії електромагнітного випромінювання радіочастотного діапазону. Вісник проблем біології і медицини. 2014; (1): 190–3.

morphometric analysis proved that after the MLT effect in the body there were more pronounced changes in the density of the reactive center and the follicle T-zone, that confirmed the activation of compensatory reactions in the body.

2. It was revealed that under the action of MLT on day 30 the concentration of IgG and C5 component of complement significantly increased, there were changes in the components of C3, C4 complement with simultaneous normalization of the concentration of IgM. This indicated the suppression of the immune system humoral part at the beginning of the experiment and its subsequent activation at the end of the study.

3. Defect in an immune response to a combined influence of the factors from the complement system in the form of the component C4 deficiency, in the presence of a sufficient concentration of IgM and IgG immunoglobulins indicated a lack of activation of the classical complement pathway. As a result of the revealed changes a decreased resistance of an organism to the action of factors is possible.

4. Moderately low temperatures compared to the combined effect of low frequency electromagnetic radiation had a more intense effect on the immune status of rats. After the combined action of the factors, the effects were modified, *i. e.* the nature of the changes was similar, but less pronounced. The revealed fact indicated the effect of antagonism, the consequence of which was the development of negative cross-adaptation in the immune system of animals, which might cause a decrease in the body's resistance to other factors.

Thus, adaptive immunological reactions under isolated and combined influence of the factors were manifested differently, but their main feature was the strengthening of functionally active elements. The immunological response was accompanied by hyperplasia of lymphoid tissue with a subsequent increase in antibody production and activation of the complement system.

It is promising to establish the patterns of formation of adaptive biological effects on the combined effect of moderately low temperatures and electromagnetic radiation, in particular to determine the share of each of the studied factors in the overall effect using modern mathematical methods based on artificial intelligence (fuzzy-c-means).

References

1. Avdeyeva NN, Byistrova NA. [Systemic immunometabolic changes in conditions of various methods of multicomponent general anesthesia during cholecystectomy]. Zdorovye i obrazovanie v XXI Veke. 2016;18(12):11–6. Russian.



8. Томашевська ЛА, Кравчун ТЄ, Лемешко ЛП, та ін. До питання про біологічні ефекти дії електромагнітних випромінювань. Гігієна населених місць. 2013; 62: 193–9.
9. Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol.* 2007; 27(1): 69–80.
10. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity.* 2013; 39(5): 806–18.
11. Cortelli P, Giannini G, Favoni V, et al. Nociception and autonomic nervous system *Neurol Sci.* 2013; 34 (Suppl 1): 41–6.
12. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev.* 2018; 98(1): 477–504.
13. Dhabhar FS. The short-term stress response – Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2018 Apr 01 [cited 05.04.2019]; 49:175–92. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300293>
14. Ferguson LV, Kortet R, Brent J. Eco-immunology in the cold: the role of immunity in shaping the overwintering survival of ectotherms. *J Exp Biol* [Internet]. 2018 Jun 01 [cited 05.04.2019]; 221(13): jcb163873. Available from: <https://jeb.biologists.org/content/jexbio/221/13/jeb163873.full.pdf>
15. Földváry VL, Cheung T, Zhang H, et al. Development of the ASHRAE Global Thermal Comfort Data base II. *Build Environ.* 2018; 142(5): 502–12.
16. Kottou S, Nikolopoulos D, Vogiannis E, et al. How safe is the environmental electromagnetic radiation? *J Phys Chem Biophys* [Internet]. 2014 May 21 [cited 05.04.2019]; 4 (3): 146. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/how-safe-is-the-environmental-electromagnetic-radiation-2161-0398.1000146.pdf>
17. Lewicka M, Henrykowska GA, Pacholski K, et al. The effect of electromagnetic radiation emitted by display screens on cell oxygen metabolism - in vitro studies. *Arch Med Sci.* 2015; 11(6): 1330–9.
18. Martin SF. Adaptation in the innate immune system and heterologous innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71: 4115–30.
19. Melis JP, Strumane K, Ruuls SR, et al. Complement in the rapy and disease: regulating the complement system with antibody-based the rapeutics. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt A): 117–30.
20. Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 137–61.
21. Park B, Kim SJ. Cooling the skin: understanding a specific cutaneous thermosensation. *J Lifestyle Med.* 2013; 3(2): 91–7.
22. Park S, Kyung G, Choi P, et al. Effects of display curvature and task duration on proofreading performance, visual discomfort, visual fatigue, mental workload, and user satisfaction. *Appl Ergon.* 2019; 78: 26–36.
23. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(4): 959–71.
24. Piňosová M, Andrejiova M, Lumnitzer E. Synergistic effect of risk factors and work environmental quality. *Quality – Access to Success.* 2018; 19(165): 154–9.
25. Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12(4): 282–94.
26. Redlarski G, Lewczuk B, Żak A, et al. The influence of electromagnetic pollution on living organisms: historical trends and forecasting changes. *Biomed Res Int* [Internet] 2015 Feb 25 [cited 05.04.2019]; 3: ID234098. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/234098/>
27. Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus-nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol.* 2007; 27(1): 69–80.
28. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity.* 2013; 39(5): 806–18.
29. Cortelli P Giannini G, Favoni V, et al. Nociception and autonomic nervous system. *Neurol Sci.* 2013; 34(Suppl 1): 41–6.
30. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev.* 2018; 98(1): 477–504.
31. Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, et al. [Comparative analysis of changes in complement system in conditions of catastrophic antiphospholipid syndrome and atypical hemolytic-uremic syndrome]. *Vestnik RAMN.* 2017; 72(1): 42–52. Russian.
32. Dhabhar FS. The short-term stress response – mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 05.04.2019]; 49: 175–92. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300293>
33. Drannik GN. [Modern views of mechanisms of innate and acquired immunity and their interaction (part 2)]. *Liky Ukrainy.* 2013; 6:42–7. Russian.
34. Ferguson LV, Kortet R, Brent J, Sinclair J. Eco-immunology in the cold: the role of immunity in shaping the overwintering survival of ectotherms. *J Exp Biol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 05.04.2019]; 221(13): jeb163873. Available from: <https://jeb.biologists.org/content/jexbio/221/13/jeb163873.full.pdf>
35. Földváry VL, Cheung T, Zhang H, et al. Development of the ASHRAE global thermal comfort data base II. *Build Environ.* 2018; 142(5): 502–12.
36. Kottou S, Nikolopoulos D, Vogiannis E, et al. How safe is the environmental electromagnetic radiation? *J Phys Chem Biophys* [Internet]. 2014 May 21 [cited 05.04.2019]; 4: 146. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/how-safe-is-the-environmental-electromagnetic-radiation-2161-0398.1000146.pdf>
37. Lewicka M, Henrykowska GA, Pacholski K, et al. The effect of electromagnetic radiation emitted by display screens on cell oxygen metabolism - in vitro studies. *Arch Med Sci.* 2015; 11(6): 1330–9.
38. Martin SF. Adaptation in the innate immune system and heterologous innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71: 4115–30.
39. Melis JP, Strumane K, Ruuls SR, et al. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt A): 117–30.
40. Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31:137–61.
41. Ovhannisyanyan LP, Mkrtychyan GM, Sukiasyan SG, et al. [Complement as pathogenic factor within posttraumatic stress]. *Biologicheskii Zhurnal Armenii.* 2019; 61(1): 48–53 Russian.
42. Park B, Kim SJ. Cooling the skin: understanding a specific cutaneous thermosensation. *J Lifestyle Med.* 2013; 3(2): 91–7.
43. Park S, Kyung G, Choi P et al. Effects of display curvature and task duration on proofreading performance, visual discomfort, visual fatigue, mental workload, and user satisfaction. *Appl Ergon.* 2019; 78:26–36.
44. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (4): 959–71.
45. Piňosová M, Andrejiova M, Lumnitzer E. Synergistic effect of risk factors and work environmental quality. *Quality – Access to Success.* 2018; 19(165):154–9.
46. Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(4): 282–94.
47. Redlarski G, Lewczuk B, Żak A, et al. The influence of electromagnetic pollution on living organisms: historical trends and forecasting changes. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Mar



27. Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures. *Sci Total Environ.* 2013;454–455: 393–400.
28. Touitou Y, Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012; 14(4): 381–99.
29. Vitorica GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 429–57.
- 26 [cited 05.04.2019]; 2015 (3): ID234098. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/234098/>
23. Serdobintsev KV. [Complement system. Pathology, diagnostics, treatment (part 2)]. *Allergologia I Immunologia v Peditrii.* 2016; (3): 33–40. Russian.
24. Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures. *The Science of the total environment.* 2013; 454–455:393–400.
25. Tashpulatova GA, Khamidova GM, Akhmedova XY. [Dynamics of cells immunity parameters in experimental animals under the effect electromagnetic radiation of radio frequent diapason]. *Visnik Problem Biologii i Medytsyny.* 2014; (1): 190–3. Ukraine.
26. Tomashevskaya LA, Kravchun TE, Lemeshko LP, et al. [About the biological effects of electromagnetic radiation]. *Hihiena Naselenykh Mists.* 2013; 62:193–9. Ukrainian.
27. Touitou Y, Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol – , two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012; 14(4): 381–99.
28. Vitorica GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 429–57.
29. Zavgorodnii IV, Miasoevov VV, Vekshin VO, Bachinskiy RO, Teslenko OS, Pertsev DP, Nikulina GL, inventors. Kharkiv National Medical University, patentowner. Poisoning chamber. Ukraine patent №83559. 10.09.2013

