

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В АГРАНУЛОЦИТАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ОТ УРОВНЯ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ПРОТЕИНКИНАЗЫ P38 НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ

С.С. БОНДАРЬ, А.В. ЛОГАТКИНА, И.В. ТЕРЕХОВ

Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012

Аннотация. Исследованы молекулярные показатели, отражающие состояние стресс-лимитирующих систем мононуклеарных лейкоцитов цельной крови, а так же влияние на эти системы низкоинтенсивного СВЧ-излучения у пациентов с ишемической болезнью сердца. В работе оценивалась концентрация в клетках компонентов *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути, белков теплового шока (БТШ27, БТШ70, БТШ90), концентрация антиоксидантов и перекисей в зависимости от уровня фосфорилирования терминальной протеинкиназы *MAPK/SAPK*-сигнального пути – *p38*.

Результаты исследования. У пациентов с ишемической болезнью сердца установлена зависимость уровня исследованных факторов от степени фосфорилирования *p38*. Показана чувствительность *p38* к воздействию низкоинтенсивного СВЧ-излучения, проявляющаяся повышением уровня ее фосфорилирования в облученных культурах. Кроме того, в исследовании выявлена чувствительность к низкоинтенсивному СВЧ-облучению содержания в мононуклеарах фосфорилированных форм протеинкиназ *AMPK, AKT1, p70S6K1*, а так же антиоксидантного статуса и протеина *p53*, зависящая от исходного содержания в клетке фосфорилированной формы *p38*. Выявлена способность микроволнового излучения снижать содержание в клетках протеинкиназы *AKT* и *p70* более выраженная при высоком уровне фосфорилирования *p38*.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, *p38, AMPK, AKT1, p70S6K1*, антиоксиданты, микроволны.

DEPENDENCE OF THE CONTENT OF INDIVIDUAL MOLECULES IN AGRANUCOCYTES OF WHOLE BLOOD AT CORONARY HEART DISEASE FROM THE LEVEL OF PHOSPHORYLATION OF PROTEIN KINASE R 38 IN TERMS OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION

S.S. BONDAR', A.V. LOGATKINA, I.V. TEREHOV

Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300012

Abstract. Molecular indicators reflecting the states of stress-limiting systems of mononuclear leucocytes in the blood, as well as the effects of low-intensive microwave radiation in patients with coronary artery disease were studied. The work it was evaluated the content in mononuclear leucocytes whole blood of components *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1* of signaling pathway, heat shock proteins (HSP27, HSP70, HSP90), the concentration of antioxidants and peroxides depending on the level of phosphorylation of the terminal protein kinase *MAPK/SAPK* of signaling pathway – *p38*.

The results of the study. It was revealed the dependence of a level of studied factors from the degree of phosphorylation *p38* in patients with coronary heart disease. It was defined the 38 p sensitivity to the effects of low-intensity microwave radiation, it is manifested by increased level of phosphorylation in the irradiated cultures. This study revealed the sensitivity to low-intensity microwave irradiation of content in the mononuclear cells phosphorylated forms of the protein kinases *AMPK, AKT1, p70S6K1*, as well as the antioxidant status and protein of *p53*-dependent initial content in the cell phosphorylated form *p38*. It was shown a possibility of microwave radiation to reduce the content in the cells of the protein kinase and *p70* ACT more pronounced at high levels of phosphorylation *p38*.

Key words: coronary heart disease, *p38, AMPK, AKT1, p70S6K1*, antioxidants, microwave.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, ИБС в настоящее время являются основной причиной смертности в экономически развитых странах [1, 20]. Высокий уровень стресса, в том числе, психо-эмоционального, а так же обусловленного воздействием разнообразных физических и химических факторов, включая канцерогены и митогены, определяет формирование иммунонейроэндокринных нарушений, сопровождающих нестабильное течение заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений [2-4]. В патогенезе ССЗ в настоящее время значительное место отводится дисфункции эндотелия, нарушениям нервной и гуморальной регуляции, а так же водно-солевого обмена [3-5, 20]. Вместе с тем, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК), в частности, реактивность внут-

рикеточных стресс-лимитирующих систем и их значение в формировании патологических реакций охарактеризовано недостаточно полно [3, 4].

Учитывая единство стресс-лимитирующих механизмов внутриклеточной защиты, развитие стресса, связанного с патологическим процессом у пациентов с ИБС, негативно отражается на иммунной регуляции и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, приводит к их активации и провоспалительной активности, ухудшающей течение основного заболевания. При этом нормализация реактивности ИКК на цитокины, *активные формы кислорода* (АФК) и митогены, является необходимым условием восстановления межклеточных взаимодействий и нормализации адгезионной и трофической функции эндотелия [2-5, 19].

В формировании нормальной клеточной активности определяющую роль играет *MAPK/SAPK*-сигнальный путь, определяющий клеточный ответ на различные стрессоры химической и физической природы [21, 28]. В свою очередь, метаболический статус клетки, ее устойчивость к стрессам, выживание и рост определяется состоянием *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути [22]. При этом очевидно, что в процессах клеточной жизнедеятельности задействованы многие механизмы саногенеза, что требует использования для их изучения системного подхода [6, 7].

В настоящее время продолжается поиск новых факторов, обеспечивающих регулирующее влияние на внутриклеточные сигнальные пути и эффекторные внутриклеточные механизмы, нормализующих клеточную реактивность на провоспалительные цитокины, факторы роста, АФК, способствующих повышению антиоксидантного потенциала клеточной системы, эффективности репаративных и регенеративных процессов на клеточном и тканевом уровне. Одним из таких факторов, обладающих высоким саногенным потенциалом, является электромагнитное излучение микроволнового и миллиметрового диапазона [8-11]. Так, микроволновое резонансное излучение частотой 1000 МГц плотностью потока мощности менее 100 нВт/см², оказывают модулирующее действие на клеточные взаимосвязи, опосредованное изменением продукции цитокинов и факторов роста [11-13].

Цель исследования. Изучение особенностей влияния низкоинтенсивного микроволнового излучения на содержание в мононуклеарах цельной крови компонентов *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути, протеинкиназы *AMPK*, факторов, регулирующих клеточный цикл, *белков теплового шока* (БТШ), уровня АФК, а так же антиоксидантного статуса клеток цельной крови практически здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования обследовано 40 пациентов обоего пола со стенокардией напряжения II-III *функционального класса* (ФК) в возрасте 73,1±7,5 лет. Критериями исключения пациентов из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний, декомпенсация углеводного обмена, обострение хронической неинфекционной патологии внутренних органов, хроническая сердечная недостаточность IV ФК (*NYHA*).

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7-00 до 7-30) из локтевой вены в объеме 5,0 мл. Путем разделения образцов крови на две части формировали подгруппы исследования. Первая (1) подгруппа включала необлученные образцы крови, 2-я – образцы, подвергнутые облучению электромагнитным излучением плотностью потока мощности 100 нВт/см² частотой 1000 МГц [14].

Для проведения исследования 1 мл цельной крови пациента вносили во флакон, содержащий 4 мл *поддерживающей среды* (*DMEM*), гепарин (2,5 ед./мл), гентамицин (100 мкг/мл), и *L*-глутамин (0,6 мг/мл), после чего образцы крови 1-й подгруппы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10939) [4, 11, 15]. После облучения флаконы помещались в термостат при 37 °С с последующим центрифугированием при 10000 *G* в течение 3 мин и осаждением клеток. Мононуклеары выделяли с использованием пробирок *Vacutainer* (*Becton Dickinson*, США), содержащих 2,0 мл фиколла ($\rho=1,077$) и разделительный гель.

Подготовка лизатов мононуклеаров осуществлялась в соответствии с рекомендациями производителей наборов реагентов для проведения ИФА. При этом для приготовления лизатов использовали 1 мл клеточной суспензии содержащей $1 \cdot 10^6$ клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20* (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность клеток использованных в исследовании составляла более 90%.

В ходе исследования в клеточных супернатантах методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) оценивалась *общая антиоксидантная способность* (АОХ) и *концентрация перекисей* (*PEROX*). В клеточных лизатах мононуклеаров цельной крови, методом ИФА оценивали концентрацию фосфорилированной по треонину/тироzinу в положении 180/182 протеинкиназы *p38*, *AKT1*, фосфорилированной по серину в положении 473, цАМФ-активируемой протеинкиназы (*AMPK*), рибосомальной протеинкиназы *p70S6K1*, фосфорилированной формы белка ретинобластомы (*Rb*). В клеточных лизатах так же оценивали содержание белков *p53*, *p21*, *p27*, БТШ27, 70, 90, а так же цАМФ, цГМФ.

При проведении исследований использовались наборы реактивов для ИФА производства *CUSABIO BIOTECH* (Китай), при работе с культурами клеток цельной крови использовали наборы «Ци-

токин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г.Новосибирск). Анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)* в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов.

Статистическую обработку проводили в программе *STATISTICA 7.0*. Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий в независимых и связанных выборках, оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни и *W*-критерия Вилкоксона соответственно. Результаты исследования, в виду значительного объема, представлены в виде среднего (*x*) и выборочного среднеквадратичного отклонения (*s*).

Результаты и их обсуждение. Исследование уровня *p38* показало, что среднее содержание данного фактора в клетках составляет $0,44 \pm 0,1$ ед. Уровень *p38*, соответствующий 1-му и 4-му квартилям выборочной совокупности, составил 0,30 и 0,55 ед., 10% и 90% процентилям – 0,23 и 0,70 ед. Таким образом, результаты анализа позволили сформировать две группы исследования: с низким (группа 1) и высоким (группа 2) содержанием *p38*. При этом в первую группу ($n=16$) были включены образцы клеточных культур с содержанием фосфорилированной формы *p38* 0,23 ед. и менее, во вторую ($n=24$) – образцы с содержанием *p38* 0,7 ед. и более.

Содержание исследованных факторов в группах представлено в табл.1.

Таблица 1

Содержание исследованных факторов в группах исследования

Фактор	Группа 1		Группа 2		Межгрупповые различия, %
	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	
цАМФ	6,07	1,28	5,72	0,18	-58,0
цГМФ	2,51	0,28	2,12	0,14	-155,4
АМРК	1,29	0,33	1,4	0,23	88,6
АКТ1	2,35	0,25	2,15	0,22	-87,7
p70S6K1	3,19	1,17	5,0	1,67	567,0
p53	2,3	0,34	3,4	0,43	460,3
p21	0,79	0,31	0,98	0,13	236,7
p27	1,42	0,45	1,53	0,19	76,4
Rb	2,71	0,68	4,91	0,32	813,1
БТШ27	28,9	2,52	25,2	1,6	-129,5
БТШ70	140,6	15,8	146,1	11,9	39,4
БТШ90	6,19	0,87	7,21	1,06	164,0
АОХ	1,59	0,22	1,55	0,06	-29,3
PEROX	149,2	62,1	181,9	41,1	219,2
p38	0,23	0,05	0,7	0,15	2084,9

Проведенный анализ показал, что в группе с низким уровнем *p38* отмечается повышенный уровень циклических нуклеотидов, в особенности цГМФ, БТШ27, протеинкиназы *АКТ1*, антиоксидантов. Вместе с тем, в группе с высоким уровнем данного фактора наблюдается снижение фосфорилирования белка ретинобластомы, протеинкиназы *p70S6K1*, содержания протеинов *p53* и *p21*, а так же БТШ90.

Таким образом, более высокий уровень фосфорилирования *p38* ассоциируется с повышенным содержанием в клетке фосфорилированной формы белка *Rb*, протеинкиназ *p70S6K1*, *АМРК*, протеинов *p53* и *p21*, БТШ90, а так же снижением уровня циклических нуклеотидов, БТШ27, протеинкиназы АКТ. Указанные особенности так же сочетаются с повышенным уровнем перекисей и снижением антиоксидантного статуса.

В табл.2. представлены результаты оценки статистической значимости выявленных межгрупповых различий.

Статистическая значимость межгрупповых различий

Фактор	Сумма рангов группы 1	Сумма рангов группы 2	U-критерий	Z-критерий	2-х сторонний точный p
цАМФ	345,0	396,0	143,0	0,98	0,34
цГМФ	437,0	304,0	51,0	3,7	0,000
АМРК	237,0	504,0	101,0	-2,22	0,026
АКТ1	392,5	348,5	95,5	2,38	0,016
p70S6K1	207,5	533,5	71,5	-3,09	0,001
Rb	140,0	601,0	4,0	-5,09	0,000
p53	136,0	605,0	0,0	-5,2	0,000
p21	227,5	513,5	91,5	-2,5	0,011
p27	297,0	444,0	161,0	-0,44	0,67
АОХ	375,5	365,5	112,5	1,88	0,06
PEROX	74,0	157,0	38,0	-1,01	0,34
БТШ27	449,5	291,5	38,5	4,07	0,000
БТШ70	254,0	487,0	118,0	-1,71	0,09
БТШ90	229,0	512,0	93,0	-2,45	0,013

Проведенный анализ показал, что межгрупповые различия средних значений концентрации цАМФ, протеина p27, а так же БТШ70 не являлись статистически значимыми. Так же не выявлено статистически значимых различий уровня перекисей и концентрации антиоксидантов. Напротив, уровень цГМФ, протеинкиназы p70S6K1, белков p53 и Rb, а так же БТШ27 характеризовался статистически значимыми межгрупповыми различиями.

Результаты анализа биологических эффектов низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови, в зависимости от внутриклеточного содержания фосфорилированной формы p38 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Эффекты облучения в группе с низким внутриклеточным содержанием p38

Фактор	Исходная концентрация		СВЧ-воздействие		Эффект облучения, %
	x	s	x	s	
цАМФ	6,07	1,28	5,93	1,20	-22,9*
цГМФ	2,51	0,28	2,48	0,20	-10,6*
АМРК	1,29	0,33	1,16	0,28	-100,2**
АКТ1	2,35	0,25	2,28	0,27	-30,1*
p70S6K1	3,19	1,17	3,03	0,95	-51,4**
p53	2,3	0,34	2,38	0,37	35,0*
p21	0,79	0,31	0,81	0,34	19,6*
p27	1,42	0,45	1,43	0,46	5,9
Rb	2,71	0,68	2,82	0,77	42,4*
БТШ27	28,9	2,52	29,1	2,62	6,5
БТШ70	140,6	15,8	142,3	16,2	12,1*
БТШ90	6,19	0,87	6,26	0,86	11,6*
АОХ	1,59	0,22	1,70	0,19	68,3**
PEROX	149,2	62,1	155,5	65,1	41,8*
p38	0,23	0,05	0,24	0,04	57,8**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что наименее подвержены воздействию микроволн концентрация протеина p27, цГМФ и БТШ-27. Максимальный эффект облучения проявлялся в отношении содержания фосфорилированной формы АМРК и уровня антиоксидантов. При этом в первом случае отмечалось снижение внутриклеточной концентрации АМРК, во втором – повышение антиоксидантного статуса клеточного супернатанта.

Отрицательное влияние облучения отмечено в отношении концентрации циклических нуклеотидов, особенно цАМФ, а так же протеинкиназ *p70S6K1* и *AKT1*. Вместе с тем, облучение сопровождалось повышением внутриклеточного уровня протеинов *p53*, *p21* и *p27*, а так же уровня фосфорилирования *Rb*. В облученных культурах на фоне минимального внутриклеточного уровня *p38* наблюдалось повышение содержания в клетке белков теплового шока высокой молекулярной массы и увеличение концентрации в супернатанте перекисей.

Эффекты облучения в культурах с высоким исходным уровнем *p38* представлены в табл. 4.

Таблица 4

Эффекты облучения в группе с высоким внутриклеточным содержанием *p38*

Фактор	Исходная концентрация		СВЧ-воздействие		Эффект облучения, %
	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	
цАМФ	5,72	0,18	5,81	0,26	16,4*
цГМФ	2,12	0,14	2,25	0,16	59,9**
АМРК	1,4	0,23	1,43	0,22	21,2*
АКТ	2,15	0,22	2,08	0,25	-31,2*
<i>p70S6K1</i>	5,0	1,67	4,88	1,39	-24,5*
<i>p53</i>	3,36	0,43	3,41	0,41	14,5*
<i>p21</i>	0,98	0,13	1,06	0,15	85,1**
<i>p27</i>	1,53	0,19	1,56	0,19	20,3*
<i>Rb</i>	4,91	0,32	4,66	0,54	-50,4*
БТШ27	25,2	1,6	26,0	3,04	32,0*
БТШ70	146,1	11,9	144,5	11,7	-10,8*
БТШ90	7,21	1,06	6,89	1,24	-44,4*
АОХ	1,55	0,06	1,58	0,07	20,1*
PEROX	181,9	41,1	169,3	42,5	-69,3**
<i>p38</i>	0,7	0,15	0,68	0,16	-23,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови с исходно высоким уровнем *p38* характеризовалось максимальным повышением концентрации белка *p21* и снижением уровня перекисей и БТШ27. Кроме того, в клетках отмечалось повышение уровня циклических нуклеотидов, в особенности цГМФ. Облучение так же сопровождалось повышением концентрации *p53* и *p27*, а так же уровня фосфорилирования АМРК. Описанные изменения сопровождалось снижением уровня фосфорилирования *Rb*, АКТ1 и *p70S6K1*, а так же содержания БТШ70 и 90. Проведенный анализ так же показал, что в облученных культурах на фоне снижения в супернатанте концентрации перекисей имеет место повышение антиоксидантного статуса.

Таким образом, в облученных культурах с исходно высоким уровнем *p38* более выражено изменялся уровень цГМФ, *p21*, *p27*, БТШ27, а так же пероксидов. При этом в облученных культурах с высоким уровнем *p38*, наблюдалось повышение содержания цАМФ, цГМФ, АМРК, снижение уровня фосфорилирования *Rb*, понижение концентрации БТШ70 и 90, пероксидов, а так же дальнейшее снижение уровня фосфорилирования *p38*.

В культурах с исходно низким уровнем *p38* имело место повышение уровня фосфорилирования *Rb*, БТШ70 и 90, АФК, а так же увеличение в клеточном супернатанте концентрации антиоксидантов. Кроме того, облучение стимулировало повышение уровня фосфорилирования *p38*, и снижение уровня АМРК и содержания в цАМФ и цГМФ.

Таким образом, наиболее выраженные эффекты облучения отмечались в клетках с исходно низким уровнем *p38*, проявляясь снижением уровня АМРК, повышением антиоксидантного статуса и уровня фосфорилирования *p38*. В культурах с исходно высоким уровнем фосфорилирования *p38*, облучение стимулировало повышение содержания белка *p21*, цГМФ, способствовало снижению АФК и фосфорилирования белка *Rb*.

Митоген-активируемая протеинкиназа *p38* играет важную роль в формировании клеточной реактивности на осмотический и оксидативный стресс, ультрафиолет, а так же повреждения ДНК, являясь важным компонентом внутриклеточной стресс-лимитирующей системы [21, 28]. Активируя транскрипционные факторы, включая *AP-1* и *NF-κB*, терминальные протеинкиназы *MAPK/SAPK*-сигнального пути способствуют повышению продукции клетками цитокинов, факторов роста, БТШ, а так же антиоксидан-

тов. Вместе с тем, высокая активность *p38*, является причиной повышенной провоспалительной и пролиферативной реактивности клеток, отягощающей течение аутоиммунной патологии, способствуя сокращению продолжительности клеточной жизни за счет индукции апоптоза [23, 24]. В этих случаях блокада активности *p38* существенно облегчает течение заболеваний и улучшает прогноз [23]. Таким образом, учитывая особенности активации данного фактора, более высокий уровень ее фосфорилирования, можно считать косвенным отражением более выраженного клеточного стресса [24, 25].

В настоящем исследовании на модели межклеточных взаимодействий клеток цельной крови пациентов с ИБС, была исследована зависимость содержания в мононуклеарах фосфорилированной формы митоген-активируемой протеинкиназы *p38* и показателей, определяющих клеточный метаболизм.

При этом в клетках с низким исходным уровнем *p38* отмечался сравнительно высокий уровень цАМФ, цГМФ, более высокий уровень фосфорилирования протеинкиназы *AKT1*, повышенное содержание БТШ27, а так же высокий уровень антиоксидантов, что, очевидно, являлось отражением физиологической метаболической активности клеток цельной крови. Повышенный уровень *AKT1* в сочетании со снижением уровня *AMPK*, отражает баланс энергетических и метаболических потребностей клеток цельной крови в условия достаточности энергетических субстратов и минимального уровня стрессоров.

В клетках с высоким уровнем фосфорилирования *p38*, наблюдается повышение содержания белков *p53*, *p21*, *p27*, БТШ70 и 90, протеинкиназы *p70* и *AMPK*. При этом повышение уровня *AMPK*, очевидно, отражает повышенную потребность клеток в энергии, а протеинов белков теплового шока – формирование стресс-реакции. Указанные изменения сопровождались повышением в клеточном микроокружении уровня перекисей и снижения концентрации антиоксидантов. Таким образом, повышение уровня фосфорилирования терминальной протеинкиназы *p38*, указывающая на активацию *MAPK/SAPK*-сигнального пути, очевидно определяется развитием оксидативного стресса, закономерно сопровождается формированием стресс-лимитирующих реакций, в частности повышения уровня БТШ, усилением контроля клеточного цикла, оптимизацией метаболического и энергетического статуса клетки [26-28].

На этом фоне в облученных культурах, вне зависимости от исходного содержания в них *p38*, отмечается синхронное с изменением уровня ее фосфорилирования, изменение концентрации перекисей, содержания БТШ70 и 90, уровнем фосфорилирования белка *Rb*. Возрастанием уровня, на фоне снижения степени фосфорилирования *p38*, отличается концентрация цАМФ, цГМФ. Кроме того, снижение фосфорилирования в облученных культурах *p38* ассоциировано с повышением фосфорилирования *AMPK*. Проведенный анализ так же показал, что вне зависимости от исходного уровня фосфорилирования *p38*, а так же динамики его изменений в облученных клетках, микроволновое излучение способствует повышению уровня антиоксидантов. Так же облучение способствует снижению содержания в клетках протеинкиназы *AKT1* и *p70SK1*, при чем для последнего фактора снижение более выражено в случае повышенного уровня *p38*.

Заключение. Стресс-лимитирующие, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты микроволн определяются снижением содержания в клетке фосфорилированной формы *p38* в случае исходно высокого ее содержания, повышение уровня антиоксидантов, а так же усиление экспрессии БТШ [11, 13, 16-17]. Влияние облучения на клеточный метаболизм в условиях стресса заключается в мобилизации энергии, замедлении энергоемких процессов синтеза белка и усилении контроля клеточного цикла. Кроме того, облучение способствует повышению клеточной чувствительности и реактивности на гормональные стимулы и нейромедиаторы, за счет повышения внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов [11, 12, 17]. Данные эффекты, очевидно, реализуются за счет стимуляции активности аденилатциклазы, либо блокирования фосфодиэстеразы.

Выявленное сочетание ингибирования *AKT/p70S6K1* с подавлением продукции перекисей и повышением уровня антиоксидантов, определяют формирование антивозрастного и противоопухолевого действия микроволн [15-17, 22].

Пролиферативные эффекты микроволн, в частности, заживление ран и т.п., очевидно, определяются повышением фосфорилирования белка *Rb*, имеющим место при низком уровне стресса, что стимулирует переход клеток из фазы клеточного цикла *G1* в *S* [30-32].

Выявленные эффекты микроволнового излучения, полученные на модели мононуклеарных лейкоцитов цельной крови, учитывая роль в клеточной жизнедеятельности *MAPK/SAPK*-сигнального пути, очевидно, могут быть интерполированы на другие типы клеток, что подтверждается проведенными исследованиями [30, 32]. Очевидно, что микроволны оказывают как непосредственное, так и опосредованное влияние на внутриклеточные процессы, однако данный вопрос требует более детального изучения.

Литература

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваск тер и проф. 2011. №4. С. 4–9.
2. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 15–17.

3. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Аржников В.В., Терехов И.В. Иммунонейроэндокринные взаимосвязи у пациентов с ишемической болезнью сердца // Электронный научный журнал APRIORI. Серия: Естественные и технические науки (электронный ресурс). 2015. № 6. URL: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>.
4. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Бондарь С.С. Молекулярные механизмы формирования патологических изменений и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца // Проблемы развития науки, медицины, образования (теория и практика) I международная заочная научно-практическая конференция: Сборник научных трудов. 2013. С. 217–219.
5. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 2-1 (90). С. 165–170.
6. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов и др.; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
7. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритрона. проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12. № 3-4. С. 5–9.
8. Гапеев А.Б. Исследование механизмов биологического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот: успехи, проблемы, перспективы // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 6. С. 20–30.
9. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор) // Биомедицинская радиоэлектроника. 2015. № 1. С. 31–47.
10. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. Механизмы биологического действия электромагнитного излучения крайне высоких частот на клеточном уровне // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 2-4. С. 44–62.
11. Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л., Солодухин К.А., Аржников В.В., Бондарь С.С. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1. № 5. С. 34–37.
12. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров [и др.] // Физиотерапевт. 2013. №1. С.26–32.
13. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / К.А. Солодухин, В.С. Никифоров, М.С. Громов [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т.14. №6. С. 541–544.
14. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502/ Влашкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. и др. № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опублик. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.: ил.
15. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Ультраструктурные проявления регенеративных процессов в клетках Сертоли при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях стресса у крыс // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2015. № 3 С. 40–44.
16. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии / Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 71–77.
17. Морфофункциональные аспекты противоопухолевого эффекта низкоинтенсивного микроволнового резонансного излучения в эксперименте / Гудцова Т.Н., Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 11. С. 595–600.
18. Гистофункциональные преобразования в эндокринных и иммунных органах под влиянием различных режимов электромагнитного излучения / Родзаевская Е.Б., Полина Ю.В., Уварова И.А. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 36–40.
19. Ушаков И.Б. Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука, 2007. 493 с.
20. Vax J., Baumgartner H., Ceconi C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur Heart J. 2012. №33. P. 1635–1701.
21. Schieven G. L. The biology of p38 kinase: a central role in inflammation // Curr. Top. Med. Chem. 2005. №5. P. 921–928.
22. Selman C., Tullet J.M., Wieser D. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span // Science. 2009. №326. P. 140–144.
23. Bagley M.C., Davis T., Murziani P.G.S., Widdowson C.S., Kipling D. Use of p38 MAPK Inhibitors for the Treatment of Werner Syndrome Pharmaceuticals. 2010. №3. P.1842–1872. DOI:10.3390/ph3061842

24. Kumar S., Boehm J., Lee J. C. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases // *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2003. №2. P. 717–726.
25. Huot J., Houle F., Marceau F., Landry J. Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells // *Circ. Res*. 1997. №80. P. 383–392.
26. Leszczynski D., Joenvaara S., Reivinen J., Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood–brain barrier-related effects // *Differentiation*. 2002. №70. P. 120–129.
27. Stankiewicz W., Zdanowski R., Skopinska-Rosewska E., Ujazdowska D., Kieliszek J., Skopiński P., Bodera P., Sommer E. The effect of 900MHz microwave GSM signal on the proliferation of endothelial cells in vitro // *Centr Eur J Immunol*. 2011. №36(4).P. 215–219.
28. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // *Endocrine Reviews*. 2001. №22(2). P. 153–183. DOI:10.1210/er.22.2.153
29. Thobe B.M., Frink M., Hildebrand F., Schwacha M.G., Hubbard W.J., Choudhry M.A., Chaudry, I.H. The role of MAPK in Kupffer cell toll-like receptor (TLR) 2-, TLR4-, and TLR9-mediated signaling following trauma-hemorrhage // *J. Cell. Physiol*. 2007. №210. P.667–675. DOI: 10.1002/jcp.20860.
30. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011. №30(2). P.80–85.
31. Funk R. H., Monsees T. K. Effects of electromagnetic fields on cells: Physiological and therapeutical approaches and molecular mechanisms of interaction. A review // *Cells Tiss. Org*. 2006. №182. P. 59–78.
32. Saliev T., Mustapova Z., Bulanin D., Kulsharova G., Mikhailovsky S. Therapeutic potential of electromagnetic fields for tissue engineering and wound healing // *Cell Proliferation*. 2014. №47(6). P. 485–493.

References

- Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Ekonomicheskij ushcherb ot serdechno-sosudistykh za-bolevaniy v Rossiyskoy Federatsii. *Kardiovask ter i prof*. 2011;4:4-9. Russian.
- Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(1):15-7. Russian.
- Bondar' SS, Logatkina AV, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Immunoneyroendokrinnye vzaimosvyazi u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki (Elektronnyy resurs)*. 2015;6: [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>.
- Khadartsev AA, Logatkina AV, Bondar' SS. Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya patologicheskikh izmeneniy i ikh korrektsiya u bol'nykh ishemicheskoy bolezney serdtsa. *Problemy razvitiya nauki, meditsiny, obrazovaniya (teoriya i praktika) I mezhdunarodnaya zaochnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya: Sbornik nauchnykh trudov*. 2013. Russian.
- Koryakina LB, Pivovarov YI, Kuril'skaya TE. Disfunktsiya sosudistogo endoteliya pri arterial'noy gipertonii i ishemicheskoy boleznii serdtsa (obzor literatury). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2-1(90):165-70. Russian.
- V.I. Starodubov, et al. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka in-formatsii). Pod red. Khadartseva AA, Es'kova VM, Yashina AA, Kozyreva KM. Tula: OOO RIF «INFRA». 2008. Russian.
- Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN. Sanogenez i sanogennye reaktsii eritrona. *problemy meditsiny i obshchee predstavlenie o sanogeneze*. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2005;12(3-4):5-9. Russian.
- Gapeev AB. Issledovanie mekhanizmov biologicheskogo deystviya nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokikh chastot: uspekhi, problemy, perspektivy. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2014;6:20-30. Russian.
- Betskiy OV, Lebedeva NN. Biologicheskije efekty nizkointensivnykh millimetrovykh voln (obzor). *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2015;1:31-47. Russian.
- Gapeev AB, Chemeris NK. Mekhanizmy biologicheskogo deystviya elektromagnitnogo iz-lucheniya krayne vysokikh chastot na kletochnom urovne. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2007;2-4:44-62. Russian.
- Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, Solodukhin KA, Arzhnikov VV, Bondar' SS. Molekulyar-nye mekhanizmy immunoreabilitatsii pri ispol'zovanii nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2011;1(5):34-7. Russian.
- Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Osobennosti biologicheskogo efekta nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya v usloviyakh antigennoy stimulyatsii mononuklearov tsel'noy krovi. *Fizioterapevt*. 2013;1:26-32. Russian.

13. Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, et al. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. *Meditinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.
14. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI, et al. Sposob terapevticheskogo vozdeystviya na biologicheskie ob"ekty elektromagnitnymi volnami i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya: pat. 2445134 Ros. Federatsiya: MPK: A61N500, A61N502/ № 2010138921/14; 8. Russian.
15. Korolev YN, Geniatulina MS, Nikulina LA, Mikhaylik LV. Ul'trastrukturnye proyavleniya regenerativnykh protsessov v kletkakh Sertoli pri deystvii nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya v usloviyakh stressa u krysa. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* 2015;3:40-4. Russian.
16. Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, et al. Metabolicheskie efekty nizkointensivnoy detsimetrovoy fizioterapii pri arterial'noy gipertonii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(2):71-7. Russian.
17. Gudtskova TN, Zhukova GV, Garkavi LK, et al. Morfofunktsional'nye aspekty protivopukholevogo effekta nizkointensivnogo mikrovolnovogo rezonansnogo izlucheniya v eksperimente. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010;150(11):595-600. Russian.
18. Rodzaevskaya EB, Polina YV, Uvarova IA, et al. Gistofunktsional'nye preobrazovaniya v endokrinnykh i immunnykh organakh pod vliyaniem razlichnykh rezhimov elektromagnitnogo izlucheniya. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009;5(1):36-40. Russian.
19. Ushakov IB, Shtemberg AS, Shafirkin AV. *Reaktivnost' i rezistentnost' organizma mlekopitayushchikh*. Moscow: Nauka; 2007. Russian.
20. Bax J, Baumgartner H, Ceconi C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
21. Schieven G L. The biology of p38 kinase: a central role in inflammation. *Curr. Top. Med. Chem*. 2005;5:921-8.
22. Selman C, Tullet JM, Wieser D. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*. 2009;326:140-4.
23. Bagley MC, Davis T, Murziani PGS, Widdowson CS, Kipling D. Use of p38 MAPK Inhibitors for the Treatment of Werner Syndrome Pharmaceuticals. 2010;3:1842-72. DOI:10.3390/ph3061842
24. Kumar S, Boehm J, Lee J. C. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2003;2:717-26.
25. Huot J, Houle F, Marceau F, Landry J. Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells. *Circ. Res*. 1997;80:383-92.
26. Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*. 2002;70:120-9.
27. Stankiewicz W, Zdanowski R, Skopinska-Rosewska E, Ujazdowska D, Kieliszek J, Skopiński P, Boder P, Sommer E. The effect of 900MHz microwave GSM signal on the proliferation of endothelial cells in vitro. *Centr Eur J Immunol*. 2011;36(4):215-9.
28. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*. 2001; 22(2):153-83. DOI:10.1210/er.22.2.153
29. Thobe BM, Frink M, Hildebrand F, Schwacha MG, Hubbard WJ, Choudhry MA, Chaudry IH. The role of MAPK in Kupffer cell toll-like receptor (TLR) 2-, TLR4-, and TLR9-mediated signaling following trauma-hemorrhage. *J. Cell. Physiol*. 2007;210:667-75. DOI: 10.1002/jcp.20860.
30. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011;30(2):80-5.
31. Funk RH, Monsees TK. Effects of electromagnetic fields on cells: Physiological and therapeutic approaches and molecular mechanisms of interaction. A review. *Cells Tiss. Org*. 2006;182:59-78.
32. Saliev T, Mustapova Z, Bulanin D, Kulsharova G, Mikhaylovsky S. Therapeutic potential of electromagnetic fields for tissue engineering and wound healing. *Cell Proliferation*. 2014;47(6):485-93.

Библиографическая ссылка:

Бондарь С.С., Логаткина А.В., Терехов И.В. Зависимость содержания отдельных молекул в агранулоцитах цельной крови при ишемической болезни сердца от уровня фосфорилирования протеинкиназы p38 на фоне низкоинтенсивного свч-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-6. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-6.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). DOI: 10.12737/18561.