

**ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ, РАСТВОРИМЫХ ФОРМ КОСТИМУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ И
ОКИСИ АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ
НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ МИКРОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ**

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

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

Аннотация. У пациентов с ишемической болезнью сердца в межклеточной жидкости исследована концентрация цитокинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-24), ИФН- γ , растворимых форм костимуляторных молекул *CD28*, *CD80*, *CD152*, а так же *NO*. Кроме того, в агранулоцитах обследованных больных исследован уровень каспазы-1, индуцибельной и эндотелиальной форм синтаз *NO* (*eNOS*, *iNOS*), протеинкиназы *AKT1* и *AMPK*, так же оценивалась общая антиоксидантная активность клеточного супернатанта.

В проведенном исследовании (*in vitro*) оценено влияние на продукцию указанных медиаторов низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1000 МГц, генерируемого аппаратом низкоинтенсивной физиотерапии «Акватон». Материалом исследования служила цельная венозная кровь пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом.

Проведенный анализ результатов показал, что в сравнении с практически здоровыми лицами у пациентов с ишемической болезнью сердца в межклеточной жидкости имеется снижение уровня *NO*, ИЛ-24, а так же повышение продукции ИЛ-10, ИЛ-22 и концентрации растворимых форм *CD28*, *CD80*, *CD152*.

На фоне однократного облучения культуры клеток цельной крови низкоинтенсивным микроволновым излучением частотой 1000 МГц у пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом отмечено повышение продукции *NO* на 20,6 и 25,5%, ИЛ-24 на 18,6 и 33,6%, снижение внутриклеточного содержания каспазы-1 на 25,8 и 32,5%, повышение уровня ИЛ-10 на 3,5 и 3,1%, ИЛ-22 на 28,7 и 26,5%, увеличение уровня *CD28* на 3,6 и 3,9%, *CD80* на 6,8 и 5,7%, *CD152* на 9,4 и 11,3% соответственно. Кроме того, под влиянием облучения отмечается повышение в межклеточной жидкости уровня антиоксидантов на 49,2 и 37,1%.

Ключевые слова. ИБС, ИЛ-24, ИЛ-10, ИЛ-22, каспаза-1, антиоксиданты, реабилитация, *NO*, *CD152*.

**THE CONDITION OF THE PRODUCTION OF CYTOKINES, SOLUBLE CO-STIMULATORY
MOLECULES, INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS AND NITRIC OXIDE IN PATIENTS
WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSITY
MICROWAVE THERAPY**

A.V. LOGATKINA, S.S. BONDAR, V.V. ARJNIKOV, I.V. TEREKHOV

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

Abstract. The concentration of cytokines of the family IL-10 (IL-10, IL-22, IL-24), interferon-gamma, soluble forms of co-stimulatory molecules CD28, CD80, CD152, as well as NO was investigated in patients with coronary heart disease in interstitial fluid. In addition, the level of caspase-1, inducible and endothelial forms of NO synthasis (eNOS, iNOS), protein kinase AKT1 and AMPK and the total antioxidant activity from the cell culture supernatant were evaluated in the agranulocytic patients.

In the current study (*in vitro*) the impact on production of these mediators of low-intensity microwave radiation frequency of 1000 MHz, generated by an apparatus of low-intensity physiotherapy "Aquatone" was evaluated. Material of this study was whole venous blood of patients with angina pectoris and acute coronary syndrome. The analysis of the results revealed a reduced level of NO, IL-24, as well as increased production of IL-10, IL-22 and the concentration of soluble forms of CD28, CD80, CD152 in patients with coronary artery disease in the interstitial fluid in comparison with practically healthy persons.

At a single irradiation of cell cultures whole blood by low-intensity microwave radiation frequency of 1000 MHz in patients with angina pectoris and acute coronary syndrome there were an increasing of NO production by 20,6 and 25,5%, IL-24 by 18,6 and 33,6%, and a reduction in intracellular caspase-1 by 32,5 and 25,8%, as well as increasing of the levels of IL-10 by 3,5 and 3,1%, IL-22 by 28,7 and 26,5% and reduction of the levels of CD28 by 3,6 and 3,9%, CD80 6,8 and 5,7%, CD152 by 9,4 and 11,3%, respectively. In addition, in terms of irradiation there is an increase in interstitial fluid levels of antioxidants by 37,1 and 49,2%.

Key words: coronary heart disease, IL-24, IL-10, IL-22, NO, caspase-1, CD152, antioxidants, rehabilitation.

В настоящее время *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), является одной из основных причин смерти в экономически развитых странах. Заболеваемость ИБС возрастет по мере увеличения продолжительности жизни, определяя низкие показатели качества жизни больных пожилого и старческого возраста [1, 30]. Одним из патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития жизнеугрожающих осложнений, является субклинический воспалительный процесс, локализующийся в стенке сосуда и приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции и тромбообразованию [2, 3, 32]. Развивающаяся вследствие тромбоза коронарных артерий ишемия миокарда сопровождаемая гибелью сократительных миоцитов, приводит к развитию сердечной недостаточности, являясь причиной смерти таких больных [32].

В настоящее время считается, что одним из основных механизмов прогрессирования атеросклероза является сохранение провоспалительной активации макрофагов сосудистой стенки, обеспечивающих прогрессирование воспалительного процесса и активирующего сосудистый эндотелий, а так же гладкомышечные клетки, посредством продукции цитокинов, в частности *интерлейкинов* (ИЛ) *интерферона-гамма* (ИФН- γ), хемокинов и факторов роста [4, 5, 32, 33].

Нарушение баланса пролиферации и апоптоза клеток сопровождается гиперпластическим процессами в сосудистой стенке, приводящими к формированию атеросклеротических бляшек и снижению эластичности стенки [4]. В данных процессах центральную роль играет состояние внутриклеточного сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, регулирующего пролиферативный потенциал клеток, а так же уровень протеинкиназы *AMPK*, определяющий их метаболический статус [30].

При этом провоспалительная активация *иммунокомпетентных клеток* (ИКК) связывается с инфекционным процессом, в частности, вызываемым *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и др. Формирующиеся у таких больных нарушения процесса релаксации и антитромботической устойчивости эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям стенки сосуда, сопровождая и усугубляя морфологические изменения в последующем [4, 36].

Одним из факторов, обеспечивающих в физиологических концентрациях комплексную защиту эндотелия, в частности, вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, оказывающего антитромботическое и противовоспалительное действие, тормозящего пролиферативные процессы в сосудистой стенке, является *оксид азота* (NO), синтез которого осуществляется при участии конститутивных NO-синтаз – клетками эндотелия, а так же индуцибельных – клетками крови, в частности моноцитами и нейтрофилами. При этом нарушение синтеза NO – одна из причин начала ИБС, его прогрессирования и клинической манифестации атеросклеротических процессов [6, 7].

Разработка методов повышения эффективности метаболических путей кардиомиоцитов и их устойчивости к стрессу, в том числе, реперфузионному повреждению, является актуальной научно-практической задачей [8, 9]. Так же актуальной научно-практической задачей является поиск методов повышения противовоспалительного потенциала иммунокомпетентных клеток, с целью минимизации сосудистого воспаления и замедления процессов атеросклероза [10-12].

Показано, что ряд физиотерапевтических факторов, в частности электромагнитные излучения миллиметрового и микроволнового диапазона обладают стресс-лимитирующим эффектом, обладают цитопротективным действием, оказывают иммуномодулирующие эффекты в отношении клеток цельной крови [11-14]. Кроме того, низкоинтенсивное микроволновое и миллиметровое излучение обладает способностью стимулировать продукцию клетками NO, оказывая соответствующее влияние на ферментативные системы, а так же за счет повышения активности синтезируемого медиатора, за счет воздействия излучения на резонансной частоте поглощения молекулы [12-15].

В частности, микроволновое излучение частотой 1000 МГц обладает выраженным регулирующим эффектом в отношении внутриклеточных сигнальных систем, в частности *MAPK/SAPK*, *JAK/STAT* и *PI3K/AKT/mTOR* сигнальных путей, стимулирующим действием на антиоксидантную и модулирующим влиянием на противовоспалительную активность клеток [12, 17-20].

Учитывая центральную роль иммунной системы в регуляции воспаления, контроле пролиферативных процессов и элиминации стареющих, а так же трансформированных клеток, представляется важным исследование описанных молекулярных механизмов в агранулоцитах цельной крови – ключевых участников и регуляторов саногенетических процессов в организме с позиций системного анализа [21].

Цель исследования – изучение содержания в клеточном микроокружении цитокинов семейства ИЛ-10 и ИФН- γ , растворимых форм молекул межклеточных взаимодействий, синтаз NO, каспазы-1, протеинкиназ *AKT1* и *AMPK*, антиоксидантного потенциала, а так же исследование биологического эффекта микроволнового облучения клеток цельной крови больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, перенесшими инфекционно-воспалительный процесс.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 128 пациентов обоего пола в возрасте 47-65 лет (средний возраст 58,5 \pm 5,5 лет). *Первую подгруппу* (СН) составили пациенты ($n=32$) со стенокардией напряжения II-III функционального класса, проходившие плановое стационарное лечение в условиях кардиологического диспансера. Во *вторую подгруппу* (НС) включали пациентов ($n=32$), посту-

павших в клинику с впервые возникшей стенокардией в течение месяца с момента ее появления, а так же больные с прогрессирующей стенокардией напряжения и стенокардией покоя.

Группу сравнения составили пациенты ($n=64$) с бактериальной внебольничной пневмонией (ВП) нетяжелого течения, на 15-20 сутки заболевания, у которых при рентгенологическом исследовании отмечалось разрешение инфильтративных изменений, при этом уровень С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом в сыворотке крови, не превышал 15 мг/л. Группа контроля состояла из практически здоровых лиц обоего пола ($n=40$) в возрасте 50-60 лет (средний возраст $56,5 \pm 4,5$ года).

В ходе исследования, при поступлении пациентов в клинику в плазме крови определяли концентрацию интерлейкина (ИЛ)-10, ИЛ-22, ИЛ-24, растворимых форм молекул *CD28*, *CD80*, *CD152*, *NO*. В агранулоцитах оценивали уровень каспазы-1, а так же уровень 5` аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы (*AMPK*), протеинкиназы *AKT1*, индуцибельной (*iNOS*) и эндотелиальной (*eNOS*) формы синтазы оксида азота. В клеточных супернатантах оценивали общий уровень антиоксидантов (*AOX*).

Исследование биохимических маркеров выполняли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*. При проведении анализа использовали наборы производства *BenderMedsystems (Австрия)*, *R&D Systems Inc. (США)*, *AssayPro (США)*.

Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*. Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте $1000 \pm 0,01$ МГц (плотность потока энергии 50 нВт/см^2) [13, 21-23].

После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат при 37°C с последующим выделением мононуклеаров на градиенте фиколл-верографина ($\rho=1,077$) и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащих $0,5 \cdot 10^7$ клеток. Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20 (Bio-Rad, США)*. Жизнеспособность клеток составляла не менее 90%.

Статистическая обработка осуществлялась в программе *Statistica 6,0*. В ходе исследования определяли такие показатели, как: среднее выборочное (x), стандартное отклонение (SD). Количественные значения представляли в виде $M \pm SD$. Статистическую значимость различий (p) оценивали с использованием *H*-критерия Краскела-Уоллиса. Статистическую значимость различий в связанных выборках оценивали с помощью критерия знаков.

Результаты и их обсуждение. Уровень исследованных факторов в группах представлен в табл.1.

Таблица 1

Содержание исследованных факторов в группах

Фактор	Группы							
	Контроль		СН		НС		Сравнение	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
ИЛ-10	13,98	2,4	16,58	2,95	17,54	1,21	14,62	2,15
ИЛ-22	1,04	0,38	1,87	0,44	1,89	0,55	1,4	0,27
ИЛ-24	2,81	0,49	1,48	0,29	1,71	0,22	1,53	0,16
ИНФ-γ	4,02	0,51	3,67	1,17	3,62	1,25	3,39	0,34
sCD80	5,74	3,09	5,9	1,25	6,1	0,85	6,27	1,46
sCD28	23,69	2,56	17,6	6,56	12,31	3,49	7,06	1,23
sCD152	1,77	0,83	3,21	0,6	2,87	0,55	3,77	0,4
AMPK	1,32	0,13	1,27	0,42	1,35	0,28	1,44	0,21
AKT1	2,26	0,14	2,43	0,39	2,59	0,46	2,15	0,24
NO	2,74	0,12	2,42	0,28	2,3	0,3	2,68	0,09
AOX	1,65	0,14	1,47	0,21	1,65	0,11	1,53	0,06
eNOS	9,74	2,48	7,69	1,43	8,63	1,78	14,27	2,2
iNOS	7,05	1,34	7,63	0,8	4,77	1,05	5,36	0,71
Каспаза-1	1,58	0,59	1,02	0,14	0,77	0,27	0,8	0,24

Проведенный анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия средних значений исследованных факторов, за исключением концентрации протеинкиназы *AMPK* ($H=7,1$; $p=0,069$). При этом, в группах наблюдались статистически значимые различия концентрации ИЛ-10 ($H=16,3$; $p=0,001$), ИЛ-22 ($H=16,7$; $p=0,0008$), ИЛ-24 ($H=24,9$; $p=0,00001$), ИНФ- γ ($H=4,3$; $p=0,22$), *sCD80* ($H=22,4$; $p=0,001$), *sCD28* ($H=34,4$; $p=0,00001$), *CD152* ($H=24,8$; $p=0,0001$), *AKT1* ($H=13,3$; $p=0,04$), *NO* ($H=14,9$; $p=0,019$),

AOX ($H=10,7$; $p=0,013$), *eNOS* ($H=25,8$; $p=0,00001$), *iNOS* ($H=24,4$; $p=0,00001$), каспазы-1 ($H=13,6$; $p=0,0035$).

Проведенный анализ показал, что у больных из группы СН уровень ИЛ-10 превышал контрольные значения на 18,6% ($p=0,066$), ИЛ-22 на 79,8% ($p=0,026$), при этом уровень ИЛ-24 у таких больных был снижен в сравнении с контролем на 47,4% ($p=0,0003$), а ИФН- γ на 8,8% ($p=0,4$). У больных с НС, в сравнении с контролем, отмечалось повышение уровня ИЛ-10 на 25,5% ($p=0,0065$), ИЛ-22 на 81,1% ($p=0,0065$), при снижении продукции ИЛ-24 на 39,1% ($p=0,062$), а ИФН- γ на 9,9% ($p=0,37$). В группе сравнения уровень ИЛ-10 был повышен на 4,56% ($p=0,6$), а ИЛ-22 на 34,1% ($p=0,4$), при этом в сравнении с контролем, продукция ИЛ-24 была снижена на 45,6% ($p=0,00003$), а ИФН- γ на 15,7% ($p=0,3$).

Уровень костимуляторных молекул *CD28* у пациентов с СН был снижен на 25,7% ($p=0,19$), при этом концентрация *CD80* была повышена на 2,7% ($p=0,001$), а *CD152* на 81,1% ($p=0,021$). У пациентов с НС, уровень *CD28* был снижен на 48,0% ($p=0,0057$), при повышении *CD80* и *CD152* на 6,2 ($p=0,004$) и 62,1% ($p=0,011$) соответственно. В группе сравнения отмечалось повышение уровня *CD152* на 112,9% ($p=0,0001$), *CD80* на 9,2% ($p=0,0001$), при этом уровень *CD28* у таких больных был снижен на 70,2% ($p=0,0001$). На этом фоне у обследованных больных с СН отмечалось снижение продукции *NO* на 11,8% ($p=0,0007$), а антиоксидантного статуса на 10,6% ($p=0,088$). В группе НС снижение уровня *NO* составило 16,2% ($p=0,00004$), на фоне увеличения *AOX* на 0,19% ($p=0,7$). В группе сравнения отмечено снижение уровня *NO* на 2,1% ($p=0,8$) и *AOX* на 7,3% ($p=0,015$).

Проведенный анализ так же показал, что в агранулоцитах цельной крови больных из группы СН уровень *eNOS*, в среднем, был ниже уровня здоровых лиц на 21,1% ($p=0,24$), а уровень *iNOS* – был в среднем на 8,3% выше ($p=0,7$). У пациентов из группы НС, уровни *eNOS* и *iNOS* были ниже контрольных на 11,3 ($p=0,7$) и 32,3% ($p=0,00001$) соответственно. В группе сравнения, уровень *eNOS* превышал контрольные в среднем на 46,5% ($p=0,0001$), тогда как содержание *iNOS* было ниже контрольных показателей в среднем на 2,1% ($p=0,0002$). Кроме этого в агранулоцитах пациентов с СН отмечено снижение уровня протеинкиназы *AMPK* на 3,9% ($p=0,75$), при увеличении содержания *AKT1* на 7,4% ($p=0,6$). У больных с НС, уровень исследованных протеинкиназ был повышен в среднем на 2,4 ($p=0,7$) и 14,4% ($p=0,14$) соответственно. В группе сравнения, уровень *AMPK* был выше на 9,1% ($p=0,43$), а *AKT1* ниже в среднем на 4,7% ($p=0,8$). Уровень каспазы-1 у пациентов с СН, по сравнению с практически здоровыми лицами, был в среднем снижен на 35,8% ($p=0,44$), в группе НС – на 51,4% ($p=0,0001$), у пациентов группы сравнения – на 49,7% ($p=0,000001$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ИБС протекает на фоне повышения продукции ИЛ-10 и ИЛ-22, увеличения циркуляции растворимых форм рецепторных молекул *CD152* и *CD80*, повышения внутриклеточного содержания протеинкиназы *AKT1*. Для таких больных так же характерно снижение продукции ИЛ-24, ИФН- γ , концентрации растворимой формы *CD28*, продукции *NO* и внутриклеточного содержания каспазы-1.

Вместе с тем, нестабильное течение ИБС, в сравнении со стабильным течением заболевания, ассоциировалось со снижением *iNOS* и повышением внутриклеточного уровня *AMPK*, наблюдавшееся на фоне более выраженного повышения уровня ИЛ-10 и ИЛ-22, а так же экспрессии *CD80*, менее выраженного, чем в группе СН, повышения экспрессии *CD152*, на фоне более глубокого снижения продукции *NO*, экспрессии *CD28* и уровня ИФН- γ . Таким образом, утяжеление клинической формы ИБС ассоциировано со снижением продукции *NO*, активацией провоспалительных и сопровождающих их, противовоспалительных механизмов, а так же сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR* и снижением содержания в клетке синтаз *NO*.

Уровень исследованных факторов на фоне облучения культуры клеток цельной крови обследованных пациентов низкоинтенсивным микроволновым излучением представлен в табл. 2.

Содержание исследованных факторов в группах после облучения

Фактор	Группы							
	Контроль		СН		НС		Сравнение	
	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>
ИЛ-10	14,0	2,4	16,64	2,95	17,6	1,23	14,64	2,15
ИЛ-22	1,08	0,38	1,93	0,44	1,94	0,55	1,45	0,25
ИЛ-24	2,85	0,49	1,51	0,29	1,77	0,22	1,58	0,16
ИФН-γ	4,07	0,51	3,7	1,16	3,65	1,25	3,44	0,34
<i>sCD80</i>	25,79	3,09	5,94	1,25	6,14	0,84	6,33	1,46
<i>sCD28</i>	23,73	2,56	17,66	6,55	12,36	3,49	7,11	1,23
<i>sCD152</i>	1,8	0,83	3,24	0,6	2,91	0,55	3,82	0,4
<i>AMPK</i>	1,28	0,13	1,24	0,43	1,33	0,28	1,41	0,22
<i>AKT1</i>	2,21	0,14	2,4	0,39	2,57	0,46	2,13	0,24
<i>NO</i>	2,79	0,12	2,47	0,27	2,35	0,3	2,75	0,09
<i>AOX</i>	1,69	0,14	1,55	0,21	1,71	0,11	1,58	0,06
<i>eNOS</i>	9,78	2,48	7,72	1,43	8,66	1,78	14,31	2,2
<i>iNOS</i>	7,08	1,34	7,66	0,8	4,81	1,04	5,4	0,71
Каспаза-1	1,55	0,58	0,99	0,14	0,75	0,27	0,75	0,24

Проведенный анализ показал, что на фоне однократного облучения культуру клеток цельной крови больных со СН уровень ИЛ-10 повышался на 3,54% ($p=0,011$), ИЛ-22 на 28,7% ($p=0,011$), ИЛ-24 на 18,6% ($p=0,011$), а ИФН- на 8,2% ($p=0,011$). В группе НС под влиянием облучения отмечалось повышение продукции ИЛ-10 на 3,14% ($p=0,011$), ИЛ-22 на 26,5% ($p=0,011$), ИЛ-24 на 33,6% ($p=0,011$), а ИФН- γ на 7,2% ($p=0,011$). В группе сравнения уровень ИЛ-10 возрос на 1,84% ($p=0,011$), ИЛ-22 на 41,6% ($p=0,011$), ИЛ-24 на 37,3% ($p=0,011$), а ИФН- γ на 14,7% ($p=0,011$). В контрольной группе СВЧ-стимулированный прирост ИЛ-10 составил 1,36% ($p=0,011$), ИЛ-22 – 34,6% ($p=0,011$), ИЛ-24 – 15,3% ($p=0,011$), ИФН- γ – 9,7% ($p=0,011$).

Уровень растворимой формы костимуляторной молекулы *CD28* под влиянием облучения в группе СН повышался на 3,6% ($p=0,011$), *CD80* на 6,8% ($p=0,011$), а *CD152* на 9,35% ($p=0,011$). В группе НС отмечалось повышение уровня *CD28* на 4,0% ($p=0,011$), при увеличении *CD80* и *CD152* на 5,7 ($p=0,011$) и 11,3% ($p=0,011$) соответственно. В группе сравнения отмечалось повышение концентрации растворимой формы *CD152* на 12,8% ($p=0,011$), *CD80* на 9,2% ($p=0,011$), при сокращении уровня *CD28* на 7,7% ($p=0,011$). В контрольной группе СВЧ-стимулированный прирост *CD28* составил 1,6% ($p=0,011$), *CD80* – 7,5% ($p=0,011$), *CD152* – 15,2% ($p=0,011$).

На этом фоне в группе СН отмечалось повышение продукции *NO* в среднем на 20,7% ($p=0,011$), а *AOX* на 49,2% ($p=0,011$). В группе НС рост концентрации *NO* составил в среднем 25,1% ($p=0,011$), при увеличении показателя *AOX* на 37,1% ($p=0,011$). В группе сравнения отмечено повышение уровня *NO* на 24,7% ($p=0,011$), на фоне роста уровня *AOX* на 35,6% ($p=0,011$). В группе контроля продукция *NO* возросла на 19,4% ($p=0,011$), а *AOX* на 25,5% ($p=0,011$).

Проведенный анализ показал, что в агранулоцитах пациентов группы СН, под влиянием микроволнового излучения, уровень *eNOS* в среднем повышался на 4,7% ($p=0,011$), а уровень *iNOS* – на 4,2% ($p=0,011$). В группе НС, под влиянием СВЧ-излучения, уровень *eNOS* и *iNOS* возрастал на 3,6 ($p=0,011$) и 8,9% ($p=0,011$) соответственно. В группе сравнения уровень *eNOS* повышался на 3,1% ($p=0,011$), а *iNOS* на 7,6% ($p=0,011$). Вместе с тем, в облученных культурах отмечалось снижение внутриклеточного уровня отдельных маркеров. В частности, в агранулоцитах пациентов группы СН, содержание *AMPK* сократилось на 24,6% ($p=0,011$), *AKT1* на 12,4% ($p=0,011$), при уменьшении уровня каспазы-1 на 25,8% ($p=0,011$). В группе НС в уровень исследованных факторов в агранулоцитах был снижен в среднем на 20,3% ($p=0,011$), 7,7% ($p=0,011$) и 32,5% ($p=0,011$) соответственно. В группе сравнения, содержание *AMPK* было снижено на 22,5% ($p=0,011$), *AKT1* на 11,6% ($p=0,011$), а каспазы-1 на 65,8% ($p=0,011$). В группе контроля уровень *AMPK* под влиянием облучения снижался на 30,3% ($p=0,011$), *AKT1* – на 21,3% ($p=0,011$), а каспазы-1 на 21,5% ($p=0,011$).

Соотношение средних значений уровней исследованных маркеров патологического процесса в группах представлено на рис.

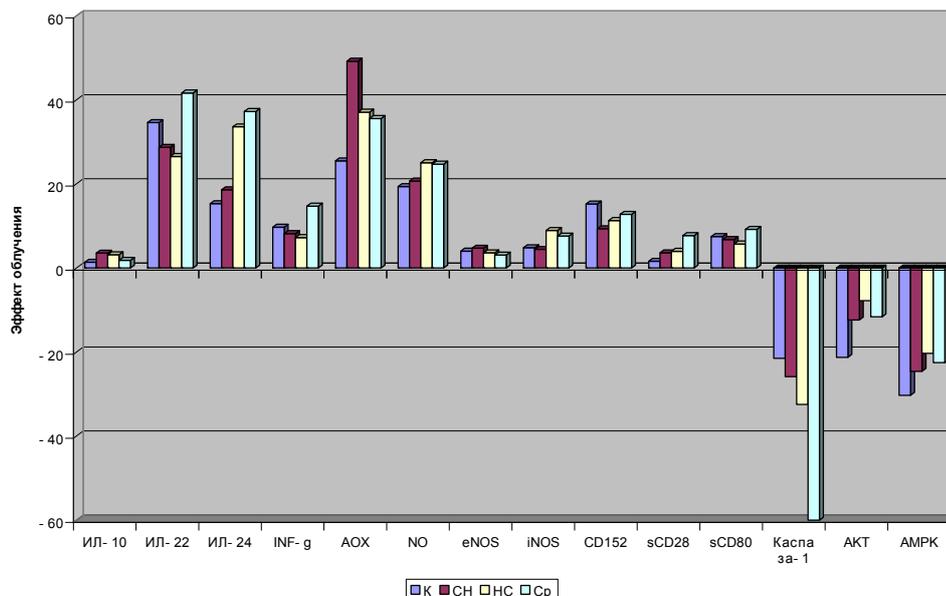


Рис. Соотношение эффектов микроволнового излучения в группах
 Примечание: по оси ординат – эффект облучения (%)

Таким образом, проведенный анализ показал, что однократное облучение культуры клеток цельной крови сопровождается в большей степени повышением уровня ИЛ-22, ИЛ-24, антиоксидантного статуса, продукции *NO*, а так же повышением экспрессии на клетках корцептора *CD152*. При этом повышение антиоксидантного статуса более выражено у пациентов из группы CH, а ИЛ-24 и *NO* у пациентов с HC. Так же, уровень *eNOS* более выражено возрастает у пациентов с CH, а *iNOS* – в группе HC. Вместе с тем, микроволновое облучение способствует снижению внутриклеточного уровня в агранулоцитах каспазы-1, и протеинкиназы *AMPK* и *AKT1*. Проведенный анализ показал, что уровень каспазы-1 в большей степени снижается у пациентов из группы сравнения и HC, *AKT1* и *AMPK* у больных из группы CH и группы сравнения.

В настоящем исследовании, у больных с ИБС отмечено снижение продукции окиси азота, сопровождающееся дефицитом конститутивных и индуцибельных синтаз оксида азота. При этом для больных HC, характерно более выраженное снижение продукции *NO* на фоне уменьшения внутриклеточного уровня как индуцибельной, так и конститутивной форм синтаз оксида азота.

В проведенном исследовании на фоне провоспалительной активации и снижения уровня *NO*, так же выявлено повышение внутриклеточного уровня протеинкиназы *AKT1*, увеличивающееся у пациентов с нестабильным течением заболевания. При этом *AKT1* являясь одним из ключевых факторов *PI3K/AKT/mTOR*-сигнального пути, отвечает за регуляцию таких процессов, как пролиферация, метаболизм глюкозы, ангиогенез. Повышение активности данного сигнального пути, в особенности у больных с нестабильным течением заболевания, на фоне провоспалительной стимуляции цитокинами, определяет формирование пролиферативных стимулов.

Так же у обследованных больных имеет место повышение активности протеинкиназы *AMPK*, осуществляющей регуляцию энергетического метаболизма клетки, обеспечивая мобилизацию энергии за счет угнетения энергетически емких процессов, таких как синтез белка и жирных кислот, стимулируя катаболические процессы, связанные с распадом жирных кислот, усиливая транспорт глюкозы в клетку. Активация данной протеинкиназы осуществляется в случае энергетического дефицита, в частности, смещения равновесия АТФ/АДФ в сторону последнего. Таким образом, повышение уровня *AMPK* у пациентов с HC, очевидно, определяется внутриклеточным энергетическим дефицитом и направлено на мобилизацию энергии.

Протекая на фоне активации провоспалительных механизмов иммунного ответа, у таких больных имеет место активация противовоспалительной системы, в частности, у пациентов с ИБС, в сравнении с практически здоровыми лицами повышается продукция ИЛ-10 и ИЛ-22, особенно у пациентов с нестабильным течением заболевания. У больных с HC, уровень ИЛ-22 существенно превышает таковой у пациентов со стабильной формой заболевания, а так же у перенесших инфекционно-воспалительный процесс. Кроме того, проведенный анализ показал, что у больных с ИБС, в сравнении с практически здоровыми лицами, имеет место снижение продукции ИЛ-24 и ИФН- γ , определяющих антипролиферативную клеточную стратегию. Указанное обстоятельство определяет повышение пролиферативной стимуляции клеток цельной крови у обследованных больных.

Ограничению провоспалительной стимуляции, в частности продукции цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1 α и β , ИЛ-18) способствует снижение уровня каспазы-1 у обследованных больных, как в основной группе, так и группе сравнения. Можно полагать, что одним из саногенетических механизмов ограничения провоспалительной активации, является снижение уровня каспазы-1 под влиянием цитокинов семейства ИЛ-10.

На фоне воздействия на клетки провоспалительных цитокинов отмечается повышение экспрессии на иммунокомпетентных клетках молекул *CD152* и *CD80*, что определяет торможение иммунного ответа. Наиболее выражено такое повышение у пациентов группы сравнения. При этом нестабильное течение ИБС, в отличие от СН, сопровождается повышением экспрессии *CD80* в большей степени, чем *CD152*. Таким образом активация АПК отмечающаяся у больных в группе СН, сопровождается также активацией Т-клеток и поддержанием иммунного ответа. однако в целом, у обследованных больных отмечается дезактивирующий характер взаимодействий Т-лимфоцитов и АПК. Проведенный анализ так же показал, что межклеточные взаимоотношения у обследованных больных, протекают на фоне снижения антиоксидантного потенциала межклеточной среды, в особенности у пациентов из группы СН.

Проводимое на этом фоне облучение культуры клеток микроволновым излучением сопровождается повышением внутриклеточного уровня как индуцибельной, так и конститутивной синтаза *оксида азота* и продукции самого *NO*. Кроме того, облучение способствует дальнейшему снижению внутриклеточного уровня каспазы-1, а, следовательно, синтеза провоспалительных цитокинов семейства ИЛ-1. Так же облучение способствует снижению активности протеинкиназы *AKT1*, т.е. ограничению пролиферативного потенциала иммунокомпетентных клеток цельной крови. Снижение под влиянием микроволн активности *AMPK* является следствием повышения уровня внутриклеточной энергетике и накопления в клетке АТФ. Указанные эффекты наиболее сильно проявляются у практически здоровых лиц.

Кроме того, саногенетические эффекты микроволн проявляются повышением продукции ИЛ-22, ИЛ-24 и ИФН- γ , способствующих ограничению провоспалительных и пролиферативных процессов. Стимуляция экспрессии *CD152*, так же способствует ограничению провоспалительной активации ИКК. Кроме этого, микроволновое облучение способствует повышению антиоксидантного статуса клеток цельной крови. Выявленные эффекты облучения, способствующие ограничению пролиферативной активности, стабилизации метаболического и энергетического баланса клетки, очевидно, реализуются с участием *MAPK/SAPK*, *JAK/STAT* и *AKT/mTOR*-сигнальных путей, чувствительных к микроволновому излучению [12, 13, 24, 25, 30].

Таким образом, эффекты микроволнового облучения клеток цельной крови реализуются за счет модуляции внутриклеточных процессов, и проявляются повышением уровня продукции *NO*, провоспалительных цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-22, а так же цитокинов, ограничивающих пролиферативную активность клеток – ИЛ-24. Принимая во внимание особенности биологического эффекта микроволн на активность *MAPK/SAPK*-сигнального пути и стимуляцию повышения внутриклеточного уровня фосфорной формы *p38MAPK* под влиянием облучения, наблюдающееся повышение концентрации ИЛ-24 в клеточном супернатанте, очевидно, определяется повышенной активностью указанного сигнального пути [34, 35]. Это же обстоятельство, очевидно, определяет цитостатические эффекты микроволн, наблюдаемые *in vitro* [26].

Кроме того, облучение стимулирует усиление антиоксидантной защиты, способствуя понижению активности ИКК, за счет торможения межклеточных взаимодействий АПК и эффекторных ИКК у пациентов с ИБС. Формирующиеся эффекты микроволнового облучения могут наследоваться в поколениях соматических клеток за счет эпигенетических механизмов, влияние на которые оказывает низкоинтенсивное микроволновое излучение [27, 28].

Выводы.

1. Ишемическая болезнь сердца сопровождается повышением продукции ИЛ-10, ИЛ-22, снижением продукции ИЛ-24 и ИФН- γ . В агранулоцитах цельной крови таких больных отмечается снижение уровня индуцибельной и эндотелиальной форм синтаза *оксида азота*, в клеточных супернатантах отмечается дефицит *NO*.

2. Нестабильное течение ИБС, в сравнении с пациентами с субклиническим воспалением, и стабильным течением, отличается максимальным уровнем продукции ИЛ-10, ИЛ-22, а так же внутриклеточным содержанием в агранулоцитах протеинкиназы *AKT1*, а так же минимальной продукцией *NO*, на фоне минимального внутриклеточного уровня каспазы-1, и *iNOS*. Стабильное течение ИБС отличается минимальным внутриклеточным уровнем *eNOS*, *AMPK*, сниженной концентрацией в клеточных супернатантах ИЛ-24, а так же антиоксидантов.

3. Субклиническое течение инфекционно-воспалительного процесса характеризуется снижением внутриклеточного уровня *AKT1*, *iNOS*, повышением содержания в клетке *AMPK* и *eNOS*. Кроме того у таких пациентов отмечается выраженное снижение продукции ИФН- γ , уровня *CD28*, а так же существенное повышение уровня растворимой формы молекул *CD152*, *CD80*, на фоне минимального повышения продукции ИЛ-10 и снижения *NO*.

4. Облучение культуры клеток цельной крови микроволновым излучением сопровождается повышением продукции *NO*, усилением антиоксидантного потенциала, повышением продукции ИЛ-22 и ИЛ-24, а так же усилением экспрессии *CD152*. Облучение так же стимулирует антипролиферативные эффекты, снижая в клетках уровень протеинкиназы *AKT1*, способствует ограничению провоспалительной активации клеток за счет снижения в клетках содержания каспазы-1.

Литература

1. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. Москва: «Геотар-Медиа», 2007. 1232 с.
2. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. №2(8). С. 36–41.
3. 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.
4. Арлеевский И.П., Чернова О.А., Ганеева Л.А. Микоплазменные инфекции и инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4. С. 16–23.
5. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета / Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н., Дяченко А.О. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2014. №8 (112). С. 84–91.
6. 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>.
7. Лычкова А.Э. Оксид азота и вегетативная нервная система // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 72–95.
8. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / под ред. И.Н. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
9. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 7–9.
10. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2012. № 4-2. С. 371–375.
11. Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Борисова О.Н., Атлас Е.Е. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/13371.
12. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения / Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л. [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т.1. № 5. С. 34–37.
13. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Собченко А.А. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 71–77.
14. Регуляция свободнорадикальных процессов моделирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток / Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В. и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 77–79.
15. Терагерцовое излучение на частоте 400 ГГц оксида азота и агрегационная активность тромбоцитов больных нестабильной стенокардией / Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Тупикин В.Д. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2006. № 5-6. С. 1–5.
16. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) / Брилли Г.Е., Петросян В.И., Сеницын Н.И. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. №2. С. 29–31.
17. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / Терехов И.В., Солдухин К.А., Никифоров В.С. [и др.] // Физиотерапевт. 2013. №1. С. 26–32.
18. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.

19. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии / Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. [и др.] // Цитокины и воспаление. 2012. Т.11. №4, С. 67–72.
20. Терехов И.В., Бондарь С.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на состояние противовирусной защиты клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и у здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 55–60.
21. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Стародубов В.И. и др.; под ред. Хадарцева А.А., Еськова В.М., Яшина А.А., Козырева К.М.. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
22. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502/ Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л. [и др.] № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.: ил.
23. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования не-теплого СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // Физиотерапевт. 2011. №4. С. 12–17.
24. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. №10(4). С. 737–741.
25. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т.14, №6. С. 541–544.
26. 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.
27. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процесс дегидратационной самоорганизации гистона H1 / Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. № 3(часть 1). С. 27–31.
28. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного поля на структурообразование коровых гистонов H3.2 и H4 / Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 5. С. 36–41.
29. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation*. 2007. №115. P. 1285–1295.
30. Hardie D.G., Hawley S.A. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited // *BioEssays*. 2001. №23. P. 1112–1119.
31. Li M.C., He S.H. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2004. №10(5). P. 620–625.
32. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. [et al.] European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J Hypertens*. 2009. №27(11). P. 2121–2158.
33. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. [et al.] Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture // *Circul*. 1995. №90. P.775–778.
34. Otkjaer K., Holtmann H., Kragstrup T.W. [et al.] The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA // *PLoS One*. 2010. №5. P.8671.
35. Poindexter N.J., Walch E.T., Chada S., Grimm E.A. Cytokine induction of interleukin-24 in human peripheral blood mononuclear cells // *J Leukoc Biol*. 2005. №78(3). P. 745–752.
36. Miyazaki M., Babazono A., Kadowaki K. [et al.] Is Helicobacter pylori infection a risk factor for acute coronary syndromes? // *J Infect*. 2006. №52(2). P. 86–91.

References

1. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Belenkova YN, Oganova RG. Moscow: «Geotar-Media». 2007. Russian.
2. Biletskiy SV, Biletskiy SS. Endotelial'naya disfunktsiya i patologiya serdechno-sosudistoy sistemy. *Vnutrennyaya meditsina*. 2008;2(8):36-41. Russian.
3. Koryakina LB, Pivovarov YI, Kuril'skaya TE. Disfunktsiya sosudistogo endoteliiya pri arterial'noy gipertonii i ishemicheskoy bolezni serdtsa (obzor literatury). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2-1(90):165-70. Russian.
4. Arleevskiy IP, Chernova OA, Ganeeva LA. Mikoplazmennye infektsii i infarkt miokarda. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2003;4:16-23. Russian.

5. Belen'kova YA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Rol' vospaleniya v razvitii neblagopriyatnogo prognoza u bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST, podvergshikhся chreskoznomu koronar-nomu vmeshatel'stvu, na fone narushennoy tolerantnosti k glyukoze i sakharnogo diabeta. Rossiyskiy kardiolo-gicheskiy zhurnal. 2014;8(112):84-91. Russian.
6. 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 8 p.] Available from: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>. Russian.
7. Lychkova AE. Oksid azota i vegetativnaya nervnaya sistema. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44(1):72-95. Russian.
8. Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy. Pod red. Makarovoy IN. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. Russian.
9. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinerge-tiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.
10. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, et al. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4-2:371-5. Russian.
11. Khadartseva KA, Belyaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. Vozmozhnosti vneshnego upravleniya fizi-ologicheskimi i patologicheskimi protsessami v organizme cheloveka (kratkiy obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Sep 28];3 Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. DOI. 10.12737/13371. Russian.
12. Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, et al. Molekulyarnye mekhanizmy immunoreabilitatsii pri ispol'zovanii nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2011;1(5):34-7. Russian.
13. Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolicheskie efekty nizko-intensivnoy detsimetrovoy fizioterapii pri arterial'noy gipertonii. Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):71-7. Russian.
14. Savin EI, Khadartsev AA, Ivanov DV, et al. Regulyatsiya svobodnoradikal'nykh protsessov modeli-ruyushchim vozdeystviem elektromag-nitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;5:77-9. Russian.
15. Kirichuk VF, Andronov EV, Tupikin VD, et al. Teragertsovoe izluchenie na chastote 400 GGts oksida azota i agregatsionnaya aktivnost' trombotsitov bol'nykh nestabil'noy stenokardiey. Biomeditsinskaya radioe-lektronika. 2006;5-6:1-5. Russian.
16. Brill' GE, Petrosyan VI, Sinitsyn NI, et al. Podderzhanie struktury vodnogo matriksa – vazhneyshiy mekhanizm gomeostaticheskoy regulyatsii v zhivykh sistemakh (kontseptual'naya model' i ee bazovoe eksperi-mental'noe obosnovanie). Biomeditsinskaya radioelektronika. 2000;2:29-31. Russian.
17. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS et al. Osobennosti biologicheskogo effekta nizkointen-sivnogo SVCh-oblucheniya v usloviyakh antigennoy stimulyatsii mononuklearov tsel'noy krovi. Fizioterapevt. 2013;1:26-32. Russian.
18. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya. Vest-nik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Jun 30];1. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025. Russian.
19. Terekhov IV, Solodukhin KA, Itskovich VO, et al. Osobennosti biologicheskogo deystviya nizkoin-tensivnogo SVCh-izlucheniya na produktsiyu tsitokinov kletkami tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii. Tsitokiny i vospalenie. 2012;11(4):67-72. Russian.
20. Terekhov IV, Bondar' SS. Osobennosti biologicheskogo deystviya nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na sostoyanie protivovirusnoy zashchity kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i u zdo-rovyykh lits. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):55-60. Russian.
21. Starodubov VI, et al. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i ob-rabotka informatsii). Pod red. Khadartseva AA, Es'kova VM, Yashina AA, Kozyreva KM. Tula: OOO RIF «IN-FRA»; 2008. Russian.
22. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, 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.
23. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Issledovanie vozmozhnosti ispol'zovaniya neteplovogo SVCh-izlucheniya v reabilitatsionnom periode u bol'nykh vnebol'nichnoy pnevmoniey. Fizioterapevt. 2011;4: 12-17. Russian.
24. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

25. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. *Meditinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.
26. 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.
27. Brill' GE, Egorova AV, Bugaeva IO, et al. Vliyanie nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya na protsess degidratatsionnoy samoorganizatsii gistona N1. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;3(1):27-31. Russian.
28. Brill' GE, Egorova AV, Bugaeva IO, et al. Vliyanie nizkointensivnogo elektromagnitnogo polya na strukturoobrazovanie korovykh gistonov N3.2 i N4. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2013;5:36-41. Russian.
29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-95.
30. Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bio-Essays*. 2001;23:1112-9.
31. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(5):620-5.
32. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
33. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circul*. 1995;90:775-8.
34. Otkjaer K, Holtmann H, Kragstrup TW, et al. The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA // *PLoS One*. 2010;5:8671.
35. Poindexter NJ, Walch ET, Chada S, Grimm EA. Cytokine induction of interleukin-24 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol*. 2005;78(3):745-52.
36. Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J Infect*. 2006;52(2):86-91.

Библиографическая ссылка:

Логаткина А.В., Бондарь С.С., Аржников В.В., Терехов И.В. Продукция цитокинов, растворимых форм костимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). DOI: 10.12737/18560.