

СОСТОЯНИЕ МИТОГЕН-AКТИВИРУЕМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц

И.В. ТЕРЕХОВ, С.С. БОНДАРЬ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. В мононуклеарных лейкоцитах цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии исследован уровень регуляторов внутриклеточных метаболических процессов, пролиферации и дифференцировки: протеинов *p53*, *p21*, β -катенина, *BCL-2*, циклооксигеназы-2, супероксиддисмутазы (*Cu/Zn*), белка теплового шока *MM 60* кДа, ядерного фактора транскрипции *NF- κ B* и его ингибитора (*I κ B*), протеинкиназы *JNK* и *p38*, а также концентрация цАМФ на фоне воздействия на клетки низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц и митогена, в состав которого входит липополисахарид, фитогемагглютинин и конканавалин.

Показано, что у реконвалесцентов пневмонии под влиянием митогенной стимуляции уже спустя 24 часа имеет место повышение в МНК концентрации ЦОГ-2 в 2,3 раза ($p < 0,0001$), *p53* в 3,4 раза ($p < 0,0001$), *NF- κ B* в 4,6 раза ($p < 0,0001$), *JNK* в 5,5 раза ($p < 0,0001$), *I κ B* в 6,1 раза ($p < 0,0001$), *p21* в 6,4 раза ($p < 0,0001$), β -катенина в 7,0 раз ($p < 0,0001$), *p38* в 14 раз ($p < 0,0001$), *BCL-2* в 62,8 раза ($p < 0,0001$). Вместе с тем, выявлено, что комплексный митоген не влияет на содержание цАМФ, БТШ-60 и СОД.

В условиях спонтанной активности, под влиянием микроволн отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 59,9% ($p < 0,0001$), *p53* на 27,6% ($p = 0,009$), *p38* на 19,2% ($p = 0,0004$), *I κ B* на 17,7% ($p = 0,0004$), *BCL-2* на 13,4% ($p = 0,02$), *NF- κ B* на 12,5% ($p = 0,016$), β -катенина на 9,4% ($p = 0,09$), цАМФ на 9,0% ($p = 0,057$), ЦОГ-2 на 4,1% ($p = 0,06$). В МНК подвергшихся стимуляции, отмечено повышение содержания протеина *p21* в среднем на 13,9% ($p = 0,003$), цАМФ на 13,4% ($p = 0,013$), *p53* на 6,5% ($p = 0,03$), БТШ-60 на 1,2% ($p = 0,05$), β -катенина на 1,1% ($p = 0,03$), СОД на 1,0% ($p = 0,019$).

Заключение. Микроволны характеризуются значимым влиянием на внутриклеточные молекулярные процессы, характер которого определяется функциональным состоянием клеток. При этом низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц стимулирует аденилатциклазную систему и *p53*-сигнальный путь. В митоген-стимулированных культурах, микроволны дополнительно активируют антиоксидантную систему, повышая также экспрессию гена БТШ, что проявляется статистически значимым повышением содержания в МНК БТШ-60, не оказывая дополнительного стимулирующего влияния на *MAPK/SAPK* сигнальный путь и ядерный фактор транскрипции *NF- κ B*.

Ключевые слова: *MAPK*, *p38*, цАМФ, СОД, БТШ-60, *NF- κ B*, *p53*, микроволны, пневмония.

THE STATE OF MITOGEN-ACTIVE SIGNAL WAY IN MONONUCLEAR CELLS OF THE WHOLE BLOOD IN THE POST-CLINICAL PHASE OF PULMONARY PNEUMONIA ON THE INFLUENCE OF MICROWAVE FREQUENCY 1 GHz

I.V. TEREKHOV, S.S. BONDAR

Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. In mononuclear leukocytes of whole blood of convalescents of community-acquired pneumonia, the authors studied the level of regulators of intracellular metabolic processes, proliferation and differentiation: proteins *p53*, *p21*, β -catenin, *BCL-2*, cyclooxygenase-2, superoxide dismutase (*Cu / Zn*), heat shock protein *MM 60* kDa, nuclear transcription factor *NF- κ B* and its inhibitor (*I κ B*), protein kinase *JNK* and *p38*, as well as the concentration of cAMP against the background of exposure to cells of low-intensity electromagnetic radiation of 1 GHz frequency and a mitogen that includes polysaccharide, phytohemagglutinin and concanavalin.

It was shown that in convalescents of pneumonia under the influence of mitogenic stimulation after 24 hours there is an increase in the MNC of COX-2 concentration by 2.3 times ($p < 0.0001$), *p53* by 3.4 times ($p < 0.0001$), *NF- κ B* 4.6 times ($p < 0.0001$), *JNK* 5.5-fold ($p < 0.0001$), *I κ B* 6.1-fold ($p < 0.0001$), *p21* 6.4-fold ($p < 0.0001$), β -catenin 7.0 times ($p < 0.0001$), *p38* 14 times ($p < 0.0001$), *BCL-2* 62.8 times ($p < 0.0001$). At the same time, it was revealed that the complex mitogen does not affect the content of cAMP, HTS-60 and SOD.

Under conditions of spontaneous activity, under the influence of microwaves, the authors noted an increase in the content of the *p21* protein by an average of 59.9% ($p < 0.0001$), *p53* by 27.6% ($p = 0.009$), *p38* by 19.2% ($p = 0.0004$), *I κ B* by 17.7% ($p = 0.0004$), *BCL-2* by 13.4% ($p = 0.02$), *NF- κ B* by 12.5% ($p = 0.016$), β -catenin by 9.4% ($p = 0.09$), cAMP by 9.0% ($p = 0.057$), COX-2 by 4.1% ($p = 0.06$). In the OLS of the stimula-

tion, an increase in the p21 protein content was observed on average by 13.9% ($p = 0.003$), cAMP by 13.4% ($p = 0.013$), p53 by 6.5% ($p = 0.03$), HSP -60 by 1.2% ($p = 0.05$), β -catenin by 1.1% ($p = 0.03$), SOD by 1.0% ($p = 0.019$).

Conclusion. Microwaves are characterized by a significant effect on intracellular molecular processes, the nature of which is determined by the functional state of the cells. At the same time, low-intensity radiation with a frequency of 1 GHz stimulates the adenylate cyclase system and the p53-signal pathway. In mitogen-stimulated cultures, microwaves additionally activate the antioxidant system, also increasing the expression of the HSP gene, which is manifested by a statistically significant increase in the content of the OLSH-60, without exerting an additional stimulating effect on the MAPK / SAPK signaling pathway and nuclear transcription factor NF- κ B.

Key words: MAPK, p38, SOD, cAMP, HSP, NF-KB, p53, microwaves, pneumonia.

Формирование инфекционно-воспалительного ответа сопровождается пролиферацией и дифференцировкой клеток адаптивного иммунного ответа, в том числе *T* и *B* лимфоцитов. При этом сигналы, регулирующие активность иммунокомпетентных клеток, в том числе, опосредуемые цитокинами и факторами роста, передаются к исполнительному аппарату клетки через митоген-активируемый и стресс активируемый сигнальный путь, завершающийся активацией ядерного фактора транскрипции *NF- κ B*, контролирующего, в том числе, экспрессию генов эффекторных факторов, включая антимикробные белки, компоненты антиоксидантной системы. Кроме того процессы дифференцировки и пролиферации, а так же контроль клеточного цикла находятся под контролем циклинов, циклин-зависимых киназ, их ингибиторов, а также протеина *p53* [2, 13]. Не смотря на многоуровневый контроль процессов дифференцировки и пролиферации, возникающие в отдельных случаях нарушения, обусловленные, воздействием патогенов или неблагоприятных экологических факторов, приводят к дисрегуляции процессов саногенеза, в том числе, торможению репаративных и регенеративных процессов, хронизации инфекционных заболеваний и т.п. Кроме того возникающие нарушения регуляции пролиферации и апоптоза, могут приводить к развитию самостоятельных патологических процессов, в том числе, опухолевой трансформации [2, 10]. Указанное обстоятельство определяет данные молекулярные механизмы мишенями терапевтических воздействий при развитии соответствующей патологии [3, 4, 6].

В настоящее время известно, что микроволновое излучение частотой 1 ГГц, оказывает значимое влияние на состояние внутриклеточных сигнальных путей, в том числе вовлеченных в регуляцию ООФ, а также контролирующих реактивность мононуклеарных клеток, их пролиферацию, дифференцировку, процессы апоптоза и аутофагии [1, 3, 5, 7, 8, 12]. В этой связи учитывая высокую актуальность дальнейшего изучения механизмов биологических эффектов низкоинтенсивных электромагнитных излучений, целью настоящего исследования являлась оценка влияния микроволн частотой 1 ГГц на спонтанное и митоген-стимулированное содержание в МНК реконвалесцентов внебольничной пневмонии компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути, регуляторов пролиферации и апоптоза, а также ПОЛ.

Методика исследования. В соответствии с целью исследования, обследовано 30 пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией на 17-21 сутки заболевания. Материалом исследования служила венозная кровь (10 мл), забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены и разделявшаяся на 2 группы, в зависимости от использования митогенной стимуляции. Контрольную группу составили образцы, не подвергавшиеся воздействию митогена, тогда как образцы основной группы подвергали воздействию комплексного митогена. В каждой группе выделяли две подгруппы, образцы второй подгруппы подвергали воздействию микроволн, первой – нет.

При проведении исследования использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). Для исследования спонтанной продукции указанных медиаторов, 1 мл цельной крови контрольной группы в стерильных условиях вносили во флаконы, содержащие 4 мл поддерживающей среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл).

Для исследования митоген-стимулированной продукции медиаторов, из флаконов контрольной группы забирали по 1 мл крови разбавленной средой *DMEM* переносили во флаконы с комплексным митогеном в составе 2 мкг липополисахарида, 4 мкг конканавалина А и 4 мкг фитогемагглютинина Р. В соответствии с целью исследования, образцы крови второй подгруппы контрольной и основной групп подвергали воздействию микроволн частотой 1 ГГц плотностью потока мощности 0,05 мкВт/см² в течение 40 мин., затем все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч.

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фиколл-верографина ($\rho=1,077$, МедБиоСпектр, Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (*Sigma-Aldrich*, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный, 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1% коктейля ингибитора протеаз (*Sig-*

ma-Aldrich, США), выдерживали на льду (при $t=+4-5^{\circ}\text{C}$) в течение 15 мин., аликвотировали и замораживали при -76°C .

В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание протеинкиназ *p38*, *JNK* 1 и 2 изоформ, ядерного фактора транскрипции *NF-κB* (в форме димера *p50/p65*) и его ингибитора (*IκB*), протеинов *p53*, *p21*, *BCL-2*, β -катенина, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), *Cu/Zn супероксиддисмутаза* (СОД), белков теплового шока ММ 60 кДа (БТШ-60), циклического аденозин-монофосфата (цАМФ). Иммуноферментный анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*: разрешение фотометрирования не хуже 0,001 ед. оптической плотности (0,03%) и точность измерения не меньше 0,5%.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (x), медианы (Me), 25 и 75 процентиля выборки (25; 75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с использованием W -критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Содержание исследованных факторов в группах, представлено в табл.

Таблица

Уровень исследованных факторов в группах

Фактор	Контрольная группа (подгруппа 1)				Основная группа (подгруппа 1)			
	x	Q_{25}	Me	Q_{75}	x	Q_{25}	Me	Q_{75}
<i>p53</i> , ед/мл	2,12	1,87	2,07	2,65	7,22	6,49	7,28	7,64
β -катенин, нг/мл	7,7	7,13	7,29	8,39	53,6	45,9	54,7	59,6
<i>BCL-2</i> , нг/мл	6,07	5,16	5,48	6,15	381,1	257,0	304,0	469,0
<i>NF-κB</i> , нг/мл	5,62	5,12	5,56	6,14	25,8	23,2	26,1	28,9
<i>IκB</i> , нг/мл	3,91	3,61	3,84	4,18	23,8	19,9	24,4	27,6
<i>JNK</i> , нг/мл	5,11	4,16	5,04	5,93	28,1	24,0	26,5	29,6
<i>p38</i> , нг/мл	3,31	3,06	3,18	3,72	46,4	27,7	41,8	56,2
ЦОГ-2, нг/мл	12,2	10,4	11,2	12,5	27,5	24,9	25,8	29,4
цАМФ, пмоль/мл	5,35	4,61	5,02	5,63	5,43	4,69	5,07	5,69
<i>p21</i> , пг/мл	1,66	1,44	1,55	1,98	10,6	10,1	10,8	11,3
БТШ-60, нг/мл	137,6	129,4	138,5	146,6	137,7	129,4	138,6	146,7
СОД, пг/мл	145,1	118,7	127,5	161,3	145,1	118,7	127,5	161,4

Проведенный анализ свидетельствует о том, что под воздействием митогенной стимуляции уровень ЦОГ-2 в МНК возрастал в 2,3 раза ($p<0,0001$), *p53* в 3,4 раза ($p<0,0001$), *NF-κB* в 4,6 раза ($p<0,0001$), *JNK* в 5,5 раза ($p<0,0001$), *IκB* в 6,1 раза ($p<0,0001$), *p21* в 6,4 раза ($p<0,0001$), β -катенина в 7,0 раз ($p<0,0001$), *p38* в 14 раз ($p<0,0001$), *BCL-2* в 62,8 раза ($p<0,0001$). На этом фоне концентрация цАМФ увеличивалась на 1,5% ($p=0,85$), содержание БТШ-60 на 0,7% ($p=0,99$), тогда как уровень СОД оставался неизменным.

Таким образом, воздействие на МНК митогенов и ЛПС сопровождается активацией митоген-активируемого сигнального пути в большей степени, чем стресс-активируемого, не затрагивая при этом сигнальный путь G-белков, что отражается в повышении содержания в клетке соответствующих терминальных протеинкиназ на фоне минимальной динамики уровня цАМФ. Так же обращает на себя внимание значительное повышение содержания в МНК протеина *BCL-2*, обладающего антиапоптозным влиянием, причем эффекты митогена в отношении протеинов *p21* и *p53*, определяющих остановку клеточного цикла, на порядок ниже, свидетельствуя о стимуляции пролиферативной активности МНК, а также о возможном нарушении баланса пролиферации и клеточной гибели.

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание в МНК исследованных факторов представлено на рис.1.

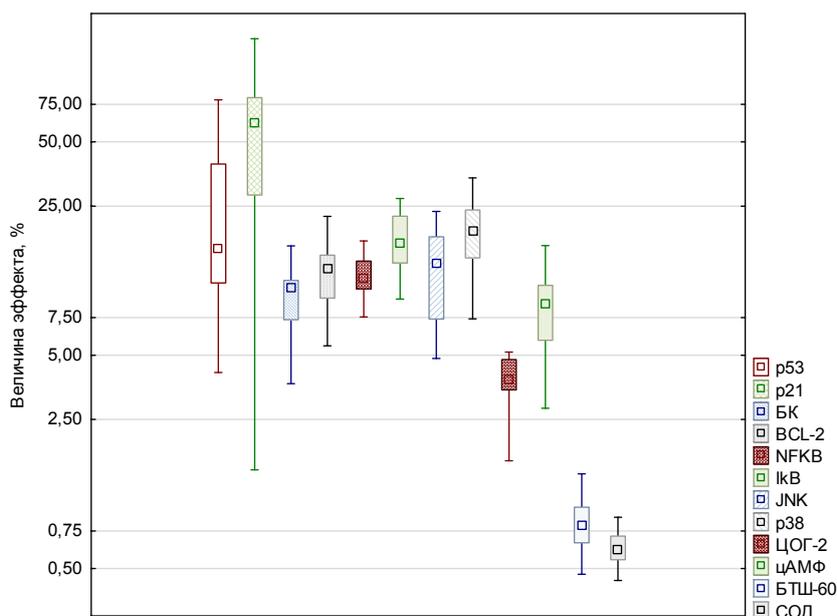


Рис. 1. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях спонтанной активности клеток цельной крови

Примечание: \top – максимальное значение, \perp – минимальное значение 25%, \square – медиана, \square – 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Проведенный анализ влияния микроволн на биохимические процессы в МНК показал, что под влиянием облучения отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 59,9% ($p < 0,0001$), *p53* на 27,6% ($p = 0,009$), *p38* на 19,2% ($p = 0,0004$), *IκB* на 17,7% ($p = 0,0004$), *BCL-2* на 13,4% ($p = 0,02$), *JNK* на 13,0% ($p = 0,16$), *NF-κB* на 12,5% ($p = 0,016$), β -катенина на 9,4% ($p = 0,09$), цАМФ на 9,0% ($p = 0,057$), ЦОГ-2 на 4,1% ($p = 0,06$), БТШ-60 на 0,9% ($p = 0,11$), а СОД на 0,7% ($p = 0,07$).

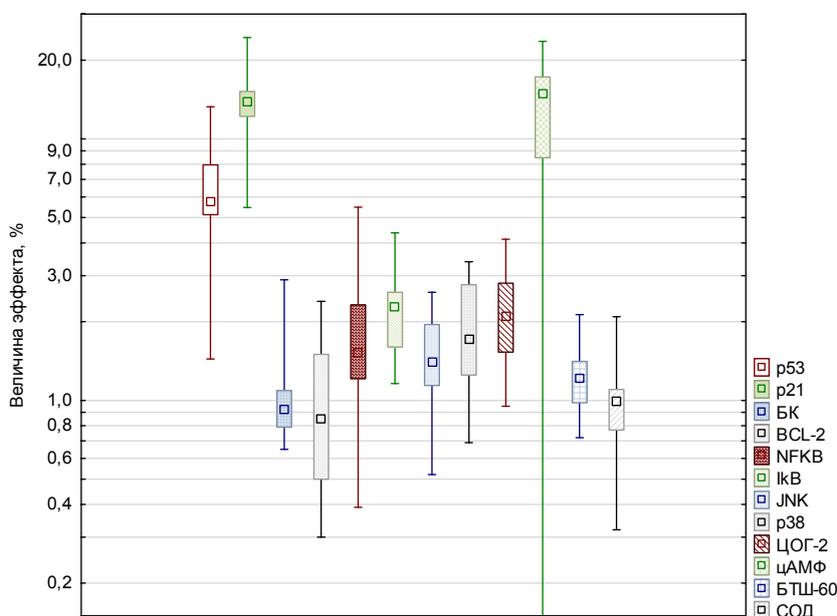


Рис. 2. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях митогенной стимуляции клеток цельной крови

Примечание: \top – максимальное значение, \perp – минимальное значение 25%, \square – медиана, \square – 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Таким образом, микроволны в наибольшей степени стимулируют повышение содержания в МНК молекул регулирующих клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз, в наименьшей степени – содержание белков теплового шока, СОД и ЦОГ-2. При этом способствуя повышению уровня *IκB*, микроволны ограничивают стимулирующее влияние терминальных компонентов *MAPK/SAPK*-зависимых сигнальных путей, активирующих фактор транскрипции *NF-κB* [11]. Вместе с тем, стимулируя накопление в клетке цАМФ, микроволны, очевидно, так же оказывают активирующее влияние на аденилатциклазу, что может являться независимым от *MAPK/SAPK*-сигнального пути механизмом регуляции внутриклеточной активности.

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях митогенной стимуляции клеток цельной крови представлено на рис. 2.

Проведенный анализ полученных результатов оценки влияния микроволн на биохимические процессы в МНК показал, что под влиянием облучения в МНК, подвергнутых митогенной стимуляции отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 13,9% ($p=0,003$), цАМФ на 13,4% ($p=0,013$), *p53* на 6,5% ($p=0,03$), *IκB* на 2,3% ($p=0,47$), ЦОГ-2 на 2,2% ($p=0,23$), *p38* на 1,9% ($p=0,24$), *NF-κB* на 1,9% ($p=0,63$), *JNK* на 1,5% ($p=0,21$), БТШ-60 на 1,2% ($p=0,05$), β-катенина на 1,1% ($p=0,03$), *BCL-2* на 1,0% ($p=0,46$), СОД на 1,0% ($p=0,019$).

Таким образом, в условиях воздействия на клетки цельной крови митогенов, в том числе, ЛПС, микроволны проявляют значимое тормозящее влияние на пролиферативный потенциал, повышая уровень протеинов *p21* и *p53*. Кроме этого под влиянием облучения имеет место активация АОЗ, проявляющаяся повышением содержания в клетках СОД, а также БТШ-60. Повышение накопления в облученных клетках, подвергшихся стимуляции митогеном, цАМФ при минимальном изменении содержания компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути и ядерного фактора транскрипции *NF-κB* позволяет говорить о том, что физиологические эффекты микроволн в данном случае реализуются преимущественно за счет активации аденилатциклазной сигнальной системы. Указанное обстоятельство определяет возможность активации процессов саногенеза реализующихся с участием цАМФ/*CREB*-сигнального пути [9].

Заключение. Микроволны характеризуются значимым влиянием на внутриклеточные молекулярные процессы в МНК, характер которого определяется функциональным состоянием клеток. В условиях спонтанной активности МНК, активируя *MAPK/SAPK* и *NF-κB* сигнальные пути, микроволны повышают чувствительность клеток к цитокинам и факторам роста, продукция которых так же усиливается под воздействием микроволн [4]. При воздействии на клетки митогенов, стимулирующих функциональную активность макрофагов, *T* и *B*-лимфоцитов, микроволны дополнительно активируют антиоксидантную систему, повышая также экспрессию гена БТШ, что проявляется статистически значимым повышением содержания БТШ-60, не оказывая при этом дополнительного стимулирующего влияния на *MAPK/SAPK*-сигнальный путь и ядерный фактор транскрипции *NF-κB*. При этом низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц вне зависимости от активации клеток митогенами, стимулирует аденилатциклазную систему и *p53*-сигнальный путь, способствуя сохранению баланса пролиферации и клеточной гибели, повышению антибактериальной и противовирусной защиты [9].

Литература

1. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.
2. Петросян В.И., Чесноков Б.П., Бриль Г.Е. Онко-радиоволны биосферы: аква-фазоволновая модель развития злокачественных новообразований Ч.1. Радиофизические основы модели // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 1. С. 3–13.
3. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. №61(6). С. 380–384.
4. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. №93(3). С. 23–28.
5. Хадарцев А.А. Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
6. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. URL: cmp.esrae.ru/17-145 (дата обращения: 06.02.2017).

7. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул при артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2017. № 12.
8. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).
9. Chakraborty K., Maity P.C., Sil A.K., Takeda Y., Das S. cAMP stringently regulates human cathelicidin antimicrobial peptide expression in the mucosal epithelial cells by activating cAMP-response element-binding protein, AP-1, and inducible cAMP early repressor // *J Biol Chem*. 2009. №284(33). P. 21810–21827. doi: 10.1074/jbc.M109.001180.
10. Chellappan S.P., Giordano A., Fisher P.B. Role of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in cellular differentiation and development // *Curr Top Microbiol Immunol*. 1998. № 227. P. 57–103.
11. Hay R.T., Vuillard L., Desterro J.M., Rodriguez M.S. Control of NF-kappa B transcriptional activation by signal induced proteolysis of I kappa B alpha // *Philosophical Transactions of the Royal Society In: Biological Sciences*. 1999. №354(1389). P. 1601–1609.
12. 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.
13. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation // *Gene*. 2013. V. 513(1). P. 1–13.

References

1. Zilov VG, Hadarcev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' soderzhaniya v mononuklearnih lejkocitah cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyh kinaz i ih inhibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):578-81. Russian.
2. Petrosyan VI, Chesnokov BP, Brill' GE. Onko-radiovolny biosfery: akva-fazovolnovaya model' razvitiya zlokachestvennyh novoobrazovaniy CH.1. Radiofizicheskie osnovy modeli [Cancer-radio-waves of the biosphere: Aqua fasovannoy model for the development of malignant tumors Part 1. Radiophysical basis of the model]. *Biomedicinskaya radioehlektronika*. 2014;1:3-13. Russian.
3. Terekhov IV, Bondar' SS, Hadarcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke ehffektov nizkointen-sivnogo SVCH-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular factors of antiviral protection in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low-level microwave radiation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(6):380-4. Russian.
4. Terekhov IV, Hadarcev AA, Bondar' SS. Sostoyanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2016;93(3):23-8. Russian.
5. Hadarcev AA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine: Monografiya [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. AN. Lishchuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
6. Hadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2016;3. Available from: cmp.esrae.ru/17-145. Russian.
7. Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar' SS. Vliyanie ingibitora angio-tenzin-prevrashchayushchego fermenta na koncentraciyu v plazme krovi citokinov i vazoaktivnyh molekul pri arterial'noj gipertenzii [Effect of angiotensin-converting enzyme concentration in plasma cytokines and vasoactive molecules in arterial hypertension]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;12. Russian.
8. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkciya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.
9. Chakraborty K, Maity PC, Sil AK, Takeda Y, Das S. cAMP stringently regulates human cathelicidin antimicrobial peptide expression in the mucosal epithelial cells by activating cAMP-response element-binding

protein, AP-1, and inducible cAMP early repressor. *J Biol Chem.* 2009;284(33):21810-27. doi: 10.1074/jbc.M109.001180.

10. Chellappan SP, Giordano A, Fisher PB. Role of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in cellular differentiation and development. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1998;227:57-103.

11. Hay RT, Vuillard L, Desterro JM, Rodriguez MS. Control of NF-kappa B transcriptional activation by signal induced proteolysis of I kappa B alpha. *Philosophical Transactions of the Royal Society In: Biological Sciences.* 1999;354(1389):1601-9.

12. 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.

13. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene.* 2013;513(1):1-13.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В., Бондарь С.С. Состояние митоген-активируемого сигнального пути в мононуклеарных клетках цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-2.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16102. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>