

**УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РЕПАРАЦИИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ДНК И ГИСТОНОВ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ**

С.С. БОНДАРЬ, И.В. ТЕРЕХОВ

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия*

**Аннотация.** В исследовании обсуждается содержание в мононуклеарных лейкоцитах отдельных компонентов, принимающих участие в эпигенетической регуляции, а так же репарации ДНК. В работе исследовано содержание в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии протеина *RAD50*, *DNMT3A*, деацетилазы гистонов, *GADD45A*, ацетилазы гистонов, а так же особенности влияния на их уровень низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц.

У пациентов в постклиническую фазу инфекционно-воспалительного процесса, а так же у здоровых лиц, выявлена чувствительность уровня исследованных факторов к воздействию низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Показана потенциальная способность микроволн модулировать разнообразные процессы в клетках, путем эпигенетической модификации ДНК и гистонов. Кроме того, микроволны способствуют репарации повреждений ДНК, стимулируя повышение в клетке белка *RAD50* и *GADD45A*.

**Ключевые слова:** *DNMT3A*, *RAD50*, *GADD45A*, *Polycomb*, *Trithorax*, пневмония, мононуклеарные клетки цельной крови, микроволны.

**THE LEVEL OF FACTORS OF REPARATION AND EPIGENETIC MODIFICATION OF DNA AND HISTONES IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSIVE MICROWAVE IRRADIATION OF THE WHOLE BLOOD**

S.S. BONDAR, I.V. TEREKHOV

*Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia*

**Abstract.** The study discusses the content in mononuclear leukocytes (MNCs) of the individual components involved in epigenetic regulation and DNA repair. The article presents tcontent in the MNCs of healthy individuals and convalescent pneumonia protein *RAD50*, *DNMT3A*, deacetylase histones, *GADD45A*, acetylase of histones, and particularly of the influence on their level of low-intensity electromagnetic radiation with a frequency of 1 GHz. Patients in the post-clinical phase of infectious-inflammatory process, as well as in healthy individuals, demonstrate the sensitivity of the content of the investigated factors to the effects of low intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz. It was shown potential ability of microwaves to modulate a variety of processes through epigenetic modification of DNA and histones.

**Keywords:** *DNMT3A*, *RAD50*, *GADD45A*, *Polycomb*, *Trithorax*, microwaves, pneumonia, mononuclear cells of whole blood.

Поддержание стабильности ДНК и эффективное восстановление повреждений возникающих в процессе жизнедеятельности организма является необходимым условием сохранения активного индивидуального долголетия организма. Вместе с тем, адаптивность к изменяющимся условиям среды требует изменений и модификации наследственной информации, модуляции процессов ее реализации для прецизионной адаптации к конкретным условиям жизнедеятельности. При этом воздействие на организм различных физических и химических факторов, зачастую сопровождается модификацией генетической информации, в том числе, за счет мутаций. Важное место в адаптивных механизмах играют молекулярные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, позволяющие с одной стороны изменить экспрессию отдельных генов, а с другой, передать соответствующие изменения последующим поколениям клеток [2]. В этих механизмах определяющую роль играют ферменты, изменяющие степень метилирования ДНК и гистонов, в частности ДНК-метилтрансферазы, гистонацетилазы, деацетилазы и метилтрансферазы. Группа белков, именуемая *Trithorax*, включающая в себя, в том числе протеин *ASHL2*, обеспечивает контроль экспрессии генов за счет ремоделирования хроматина, усиливая метилирование гистонов *H3* и *H4* [10, 11]. Ацетилирование гистонов, определяющее изменение заряда молекулы, за счет которого так же осуществляется изменение структуры хроматина, осуществляется, в том числе, ацетилтрансферазами, к которым относится протеин *EP300* [12].

*Деацетилазы гистонов (HD)*, а так же белки семейства *Polycomb*, напротив, подавляя посттрансляционные эпигенетические модификации гистонов, обеспечивают снижение экспрессии генов, определяя сбалансированность процессов транскрипции на эпигенетическом уровне [13, 14]. Поддержание соответствующего соотношения необходимо для нормального функционирования клетки в изменяющихся условиях среды, в том числе для успешного преодоления патологических процессов, таких как, например, ишемия-реперфузия. Невозможность по какой-либо причине обеспечить перестройку хроматина и активировать соответствующие гены, приводит к развитию разнообразной патологии [3].

Процессы репарации повреждений генетического материала, определяющие стабильность генома, включают в себя механизмы распознавания повреждений, остановки клеточного цикла и восстановления структуры генетического материала. В виду сложности, такие процессы зачастую протекают с участием мультимолекулярных комплексов, в которые в частности входят такие белки как *GADD45A* и *p53*, обеспечивающие идентификацию соответствующих угроз и остановку клеточного цикла, *RAD50*, *BRCA1*, обеспечивающие устранение повреждений ДНК и т.д. [15-18]. В ходе репарации возможно устранение одно и двуцепочечных разрывов ДНК, удаление ошибочно спаренных и поврежденных азотистых оснований [17, 19]. Нарушение процессов репарации является предпосылкой для развития злокачественных образований, сокращает продолжительность клеточной жизни, ускоряет процессы старения. Высокий уровень генотоксических факторов, таких как химические канцерогены, в том числе содержащиеся в продуктах питания, ультрафиолет, ионизирующее излучение рентгеновского диапазона, активные формы кислорода и т.п. способствуют истощению репаративных возможностей клеток, приводя к накоплению повреждений и клеточной гибели. Состояние водных сред, в которых протекают внутриклеточные биохимические процессы, в том числе репарация ДНК, так же оказывают влияние на их эффективность, за счет изменения активности биохимических реакций [2, 20, 21].

Патологические процессы, в частности, вызванные инфекциями, а так же метаболическими нарушениями, так же способствуют снижению и истощению репаративного потенциала клеточной системы, ускоряя их старение, стимулируя апоптоз и аутофагию. В таких условиях с целью предупреждения последствий негативного влияния факторов внешней среды необходимо усиление экспрессии генов, отвечающих за продукцию факторов репарации, а так же антиоксидантов. Активация генов, экспрессия которых может быть подавлена либо ослаблена по различным причинам, способна обеспечить стабильность ДНК, замедлить процессы старения, продлить и сохранить функциональную активность нормальных клеток, восстановить чувствительность опухолевых клеток к управляющему воздействию, активировать цитотоксические реакции в отношении трансформированных клеток [15, 17].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц, обладающие способностью восстанавливать биофизические параметры водных сред, оказывают значимое биологическое влияние на процессы дифференцировки нормальных клеток, пролиферации опухолевых клеток, способствуют нормализации клеточного цикла, регулируя процессы апоптоза и аутофагии [3, 5, 22]. При этом в нормальных клетках микроволны частотой 1 ГГц способствуют повышению уровня факторов, контролирующих клеточный цикл, в частности белков *p53*, *p21*, *Bcl2*, факторов транскрипции, а так же повышению содержания в межклеточной жидкости антиоксидантов [6-8, 11].

Учитывая актуальность дальнейшего исследования состояния систем репарации ДНК и эпигенетической модификации ДНК и гистонов, у пациентов, перенесших инфекционно-воспалительный процесс, а так же поиск методов коррекции и повышения активности состояния репарации генетического материала и предупреждения генотоксического действия эндо и экзоэкологических факторов, целью настоящего исследования являлось изучение содержания в мононуклеарных клетках цельной крови в постклиническом периоде внебольничной пневмонии и у здоровых лиц отдельных факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов на фоне воздействия на клетки цельной крови низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц [10, 12, 14].

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной *внебольничной пневмонией* (ВП) нетяжелого течения на 15–17-е сутки заболевания в возрасте от 20 до 35 лет, составившие основную группу. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых человек из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены.

Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте  $1,0 \pm 0,03$  ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см<sup>2</sup>) [8, 22].

После облучения флаконы помещались на 3, 6 и 24 часа в термостат при 37 °С, после чего, а так же непосредственно после облучения, на градиенте фиколл-верографина ( $\rho=1,077$ ) выделяли *мононуклеарные лейкоциты* (МНК) с последующим приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточ-

ной суспензии содержащей  $5 \times 10^6$  МНК. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя буфер следующего состава: 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 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 temporo*) 1 % коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при  $t = + 4-5$  °C) в течение 15 минут. Полученные ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при  $-76$  °C. Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика TC20 (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность подготовленных клеточных культур составляла не менее 90%. Облучение образцов крови проводили с использованием генератора сигналов HP8664A с использованием излучающей антенны магнитного типа в дальней зоне облучателя, непосредственно перед их помещением в термостат [4].

В ядерно-цитоплазматических лизатах МНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали концентрацию следующих протеинов: RAD50, GADD45A, DNMT3A, EP300, HD, ASH2L. При проведении ИФА использовали наборы реактивов *Cusabio Biotech* (КНР). Исследование содержания указанных факторов проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака ( $x$ ), выборочного среднеквадратичного отклонения ( $s$ ), медианы ( $Me$ ), 25 и 75 перцентили выборки (25%; 75%). Статистическую значимость ( $p$ ) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты оценки содержания исследованных факторов в МНК в группах исследования представлены в табл.

Таблица

**Содержание исследованных факторов в группах**

Фактор	Группы исследования							
	Контрольная группа				Основная группа			
	$x$	25%	$Me$	75%	$x$	25%	$Me$	75%
RAD50, нг/мл	0,762	0,707	0,794	0,818	0,636	0,57	0,643	0,719
GADD45A, нг/мл	0,464	0,448	0,471	0,48	0,351	0,317	0,339	0,39
DNMT3A, нг/мл	0,484	0,31	0,458	0,659	0,38	0,313	0,391	0,443
EP300, нг/мл	0,369	0,304	0,35	0,434	0,667	0,59	0,662	0,766
HD, нг/мл	0,567	0,475	0,628	0,659	0,495	0,426	0,487	0,534
ASH2L, нг/мл	0,49	0,45	0,471	0,53	0,498	0,452	0,53	0,546

Результаты анализа содержания в МНК факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов показали снижение у реконвалесцентов уровня RAD50 на 15,8% ( $p < 0,001$ ), DNMT3A на 27,1% ( $p < 0,05$ ). На этом фоне в основной группе, в сравнении с группой контроля, отмечалось повышение содержания в клетках протеина GADD45A на 8,7% ( $p < 0,005$ ), HD на 17,5% ( $p < 0,05$ ), ASH2L на 2,0% ( $p > 0,1$ ), EP300 на 2,7% ( $p > 0,1$ ).

Указанные изменения свидетельствуют о формировании дефицита факторов репарации у реконвалесцентов, и, очевидно, связанным с этим компенсационным повышением уровня деацетилазы гистонов и белка GADD45A, негативных регуляторов клеточной пролиферации и экспрессии генов. Полученные в настоящем исследовании данные, указывающие на дизрегуляцию молекулярных механизмов в МНК у пациентов, перенесших ВП, позволяют говорить об общем угнетении функциональной активности клеток цельной крови, что, очевидно, является проявлением клеточного стресса, связанного, в том числе, с проводимым лечением.

Динамика содержания в клетках, подвергнутых облучению, исследованных факторов представлена на рис.

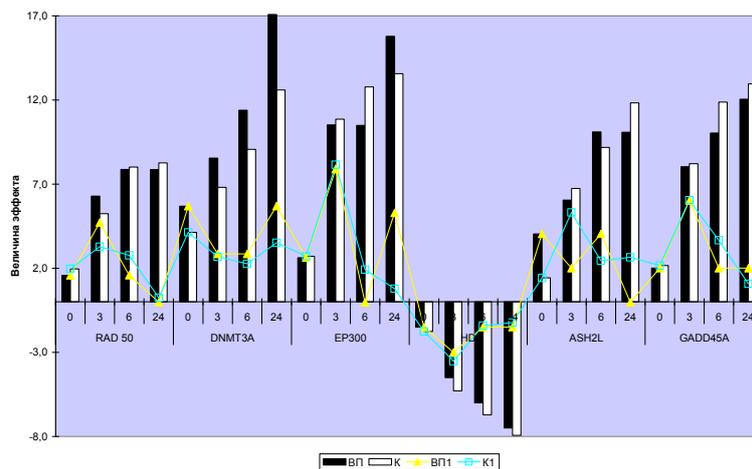


Рис. Динамика эффектов облучения в группах

Примечание: эффект облучения – различие средних значений исследованных факторов в облученных культурах, в сравнении с необлученными образцами (%); 0, 3, 6, 24 – оценки исследованных показателей непосредственно после облучения, через 3, 6 и 24 часа после воздействия. Столбцы – величина различий исследованных показателей до облучения и спустя определенное время после воздействия; линии – величина различий исследованных показателей в сравнении с предыдущим периодом наблюдения. ВП, ВП1 – основная группа, К, К1 – группа контроля.

Результаты проведенного анализа динамики эффектов микроволнового облучения цельной крови показали, что содержание в МНК белков *RAD50*, *EP300*, *GADD45A* повышалось наиболее значительно уже спустя три часа после прекращения воздействия. Содержание ацетилазы гистонов – белка *EP300* отличалось вторым подъемом содержания в клетке к исходу первых суток после однократного облучения. Уровень *DNMT3A* наиболее интенсивно повышался сразу после облучения, а так же спустя 24 часа, позволяя говорить о двухфазовом характере СВЧ-стимулированной динамики его изменений в облученных МНК. Наиболее выраженное снижение уровня гистондеацетилазы отмечалось спустя 3 часа после облучения. Выявленные изменения носили сходный характер в основной группе и группе контроля. При этом у практически здоровых лиц, в целом, по величине изменений, влияние микроволн отличалось меньшим эффектом.

Влияние микроволн на содержание в МНК белка *ASH2L*, принимающего участие в регуляции структуры хроматина и поддержании экспрессии генов, в основной группе отличается двухфазовым характером с максимумами прироста его содержания в клетке спустя 6 часов, а так же непосредственно после облучения. В группе контроля, максимум прироста концентрации отмечается спустя 3 часа после воздействия. При этом влияние микроволн частотой 1 ГГц на его уровень в клетках контрольной группы, в целом, больше, чем в основной группе. Анализ динамики изменений уровня *ASH2L* и *EP300* показал, что подъему *EP300* предшествует увеличение *ASH2L*. Таким образом, ацетилированию гистоновых белков стимулируемому резонансными микроволнами частотой 1 ГГц, может предшествовать их метилирование, что способствует повышению экспрессии соответствующих генов, ответственных, в частности, за репарацию и регенерацию тканей. Наблюдаемое снижение в облученных МНК содержания деацетилазы гистонов способствует сохранению эпигенетической модификации, вызванной влиянием микроволн и поддержанию активности процессов транскрипции. Таким образом, процессы эпигенетической регуляции реализации генетической информации в МНК являются чувствительными к воздействию микроволн, что определяет формирование разнообразных эффектов облучения, в частности, изменение пролиферативной активности клеточных культур и степени их дифференцировки [9, 22].

Выявленные изменения содержания в МНК факторов эпигенетической модификации ДНК и гистонов, сопровождаются так же повышением содержания белков *RAD50*, *GADD45A* и *DNMT3A*, что позволяет говорить о том, что экспрессия соответствующих генов регулируется посредством изменения структуры хроматина, влияние на которое оказывают низкоинтенсивные микроволны. При этом повышение в облученных культурах содержания белка *GADD45A* так же может являться следствием активации под влиянием микроволн ядерного фактора транскрипции *NF-κB*, контролирующего, в том числе, экспрессию гена *Gadd45*, а так же генов, обеспечивающих антиоксидантную защиту, в частности, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы [18, 19]. Наблюдаемое под влиянием микроволн повышение уровня протеина *GADD45A*, может сочетаться с повышением его активности, учитывая, что активирующее влияние на данный белок имеет протеин *p53* и терминальные протеинкиназы семейства *MAPK* (*p38* и *JNK*), уровень фосфорилированных форм которых повышается под влиянием облучения [15, 17, 18].

Таким образом, через эпигенетические механизмы, низкоинтенсивное резонансное микроволновое излучение оказывает влияние на внутриклеточные процессы, стимулируя, в том числе, репарацию ДНК. Кроме того, защитное действие низкоинтенсивных микроволн так же реализуется за счет активируемой транскрипции генов соответствующих факторов, определяющих повышение в облученных культурах уровня антиоксидантов, обеспечивающих защитное действие на клетки за счет снижения генотоксических эффектов активных радикалов кислорода [2, 9]. При этом однократное воздействие на клетки цельной крови низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц способствует у пациентов, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс нижних отделов респираторного тракта частичной нормализации содержания в клетке факторов эпигенетической модификации ДНК и гистонов, а так же репарации повреждений ДНК. Указанные свойства низкоинтенсивных микроволн могут быть использованы в профилактических целях для повышения устойчивости внутриклеточных молекулярных систем к разнообразным стрессорам. Кроме того, возможность изменения активности эпигенетических механизмов может быть использована для репрограммирования трансформированных опухолевых клеток. Особенности влияния микроволн на *JAK/STAT*-сигнальный путь, а так же уровень в клетке ДНК-метилтрансфераз, является одним из возможных молекулярных механизмов модификации активности фибробластов и Т-лимфоцитов цельной крови, подвергнутых облучению [6, 22, 23, 24]. Вместе с тем, очевидно, что рассмотренный вопрос нуждается в более детальном изучении [13].

#### **Выводы:**

1. Реконвалесценция острого инфекционно-воспалительного процесса сопровождается статистически значимым снижением содержания в МНК белка *RAD50* на 15,8% и *DNMT3A* на 27,1%. Указанные изменения сопровождались повышением уровня *GADD45A* на 8,7% и *HD* на 17,5%, а так же тенденцией к повышению концентрации *ASH2L* и *EP300*.

2. Воздействие низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на клетки цельной крови спустя 24 часа после облучения сопровождалось статистически значимым повышением содержания в МНК практически здоровых лиц белка *RAD50* на 7,8%, *GADD45A* на 12,8%, *DNMT3A* на 12,2%, *EP300* на 13,4%, *ASH2L* на 12,1 %, а так же снижением уровня *HD* на 7,1%.

3. У реконвалесцентов ВП микроволны способствовали повышению содержания белка *RAD50* на 7,8%, *GADD45A* на 16,8%, *DNMT3A* на 15,5%, *EP300* на 10,0%, *ASH2L* на 11,9%, при снижении содержания *HD* на 6,0%. Величина эффекта облучения в основной группе, в отношении содержания в клетке *GADD45A* и *DNMT3A* в 1,3 раза превышала соответствующие значения группы контроля. Влияние микроволн на уровень в МНК белка *EP300* в основной группе составило лишь 70% от такового, наблюдавшегося в группе контроля.

4. Полученные результаты позволяют говорить о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц способствуют модификации структуры нуклеосом и транскрипции генов, а так же повышению интенсивности процессов репарации ДНК. Биологические эффекты микроволн могут реализовываться за счет эпигенетической модификации экспрессии генов, что позволяет рассматривать данный физический фактор в качестве возможного средства тонкой регуляции активности различных типов клеток, благодаря универсальному механизму формирующихся молекулярных изменений.

#### **Литература**

1. Бриль Г.Е., Петросян В.И., Сеницын Н.И. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. № 2. С. 29–31.
2. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: Патент Российской Федерации RU 2445134. 2011.
3. Глазко Т.Т. Эпигенетическая и мутационная изменчивость эмбриональных стволовых клеток // Гены и клетки. 2010. № 3. С. 22–23.
4. Демидова И.А. Эпигенетические нарушения при острых лейкозах // Клиническая онкогематология. 2008. №1. С. 16–20.
5. 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.
6. 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.
7. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О., Никифоров В.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012. № 11. С. 67–72.

8. 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. doi: 10.17116/kurort2016323-28.
9. 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/E2015-3/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/13371.
10. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.
11. 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).
12. Хадарцев А.А. Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
13. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., 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.
14. Хадарцев А.А., Терехов И.В., 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.
15. Challen G.A., Sun D., Jeong M. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation // Nature genetics. 2011. №44(1). P. 23–31. doi:10.1038/ng.1009.
16. Gamper C.J., Agoston A.T., Nelson W.G., Powell J.D. Identification of DNA Methyltransferase 3a as a T cell Receptor-induced regulator of Th1 and Th2 differentiation // Journal of immunology (Baltimore, Md): 1950). 2009. №183(4). P. 2267. doi:10.4049/jimmunol.0802960.
17. Gatei M., Jakob B., Chen P. ATM Protein-dependent Phosphorylation of Rad50 Protein Regulates DNA Repair and Cell Cycle Control // The Journal of Biological Chemistry. 2011. № 286(36). P. 31542–31556. doi:10.1074/jbc.M111.258152.
18. Lehmann L.H., Worst B.C., Stanmore D.A., Backs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection // Cellular and Molecular Life Sciences. 2014. № 71(9). P. 1673–1690. doi:10.1007/s00018-013-1516-9.
19. Meyer N.J., Huang Y., Singleton P.A. GADD45a is a novel candidate gene in inflammatory lung injury via influences on Akt signaling // The FASEB Journal. 2009. № 23(5). C. 1325–1337. doi:10.1096/fj.08-119073.
20. Petrosyan V.I. Resonance RF Emission from Water // Technical Physics Letters. 2005. № 31 (12). C. 1007–1008.
21. Pham D., Yu Q., Walline C.C., Muthukrishnan R., Blum J.S., Kaplan M.H. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation // Journal of immunology (Baltimore, Md): 1950). 2013. №191(2). P. 902–911. doi:10.4049/jimmunol.1203229.
22. Sinitsyn N.I., Yolkin V.A., Gulyaev Yu.V. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature // Critical Reviews in Biomedical Engineering. 2000. № 28 (1-2). P. 269–305.
23. 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.
24. Ullius A., Lüscher-Firzlaff J., Costa I.G. The interaction of MYC with the trithorax protein ASH2L promotes gene transcription by regulating H3K27 modification // Nucleic Acids Research. 2014. №42(11). P. 6901–6920. doi:10.1093/nar/gku312.
25. Yang F., Zhang W., Li D., Zhan Q. Gadd45a Suppresses Tumor Angiogenesis via Inhibition of the mTOR/STAT3 Protein Pathway // The Journal of Biological Chemistry. 2013. № 288(9). P. 6552–3560. doi:10.1074/jbc.M112.418335.
26. Yu Q., Zhou B., Zhang Y. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. № 109(2). P. 541–546. doi:10.1073/pnas.1103803109.
27. Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage // Mutat Res. 2005. № 569(1-2). P. 133–143.
28. Zhang B., Day D.S., Ho J.W. A dynamic H3K27ac signature identifies VEGFA-stimulated endothelial enhancers and requires EP300 activity // Genome Research. 2013. №23(6). P. 917–927. doi:10.1101/gr.149674.112.
29. Zhang J., Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death // Cellular and molecular life sciences: CMLS. 2014. № 71(20). P. 3885–38901. doi:10.1007/s00018-014-1656-6.

**References**

1. Brill' GE, Petrosjan VI, Sinicyan NI. Podderzhanie struktury vodnogo matriksa – vazhnejshij mehanizm gomeostateskoj reguljicii v zhivyh sistemah (konceptual'naja model' i ee bazovoe jeksperimental'noe obosnovanie) [Maintaining the structure of the water matrix is the most important mechanism of homeostatic regulation in living systems (conceptual model and its basic experimental justification)]. Biomedicinskaja radiojelektronika. 2000; 2: 29-31. Russian
2. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosjan VI. Sposob terapevticheskogo vozdejstvija na biologicheskie ob'ekty jelektromagnitnymi volnami i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija [method of therapeutic influence on biological objects by electromagnetic waves and device for its implementation]: Patent Russian Federation RU 2445134. 2011. Russian
3. Glazko TT. Jepigeneticheskaja i mutacionnaja izmenchivost' jembrional'nyh stvolovyh kletok [Epigenetic and mutational variability of embryonic stem cells]. Geny i kletki. 2010; 3: 22-23. Russian
4. Demidova IA. Jepigeneticheskie narushenija pri ostryh lejkozah [Epigenetic disorders in acute leukaemia]. Klinicheskaja onkologematologija. 2008;1: 16-20. Russian
5. Petrosjan VI, Chesnokov BP, Brill' GE. Onko-radiovolny biosfery: akva-fazovolnovaja model' razvitiya zlokachestvennyh novoobrazovanij. Ch.1. Radiofizicheskie osnovy modeli [Onko-radio waves of biosphere: Aqua-phase-wave model of malignant neoplasms development. Part 1. Radiophysical basis of the model]. Biomedicinskaja radiojelektronika. 2014; 1: 3-13. Russian
6. Terekhov IV, Khadartcev AA, Bondar' SS. Sostojanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem mikrovolnovogo izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low intensity microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kultury. 2016; 93(3): 23-8. doi. 10.17116/kurort2016323-28. Russian
7. Terekhov IV, Bondar' SS, Khadartcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashhity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke jeffektov low-intensity EHF [Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia]. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2016; 61 (6): 380-4. Russian
8. Terekhov IV, Solodukhin KA, Ickovich VO, Nikiforov VS. Osobnosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na produkciju citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Citokiny i vospalenie. 2012; 11: 67-72. Russian
9. Khadartceva KA, Beljaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. Vozmozhnosti vneshnego upravlenija fiziologicheskimi i patologicheskimi processami v organizme cheloveka (kratkij obzor literatury) [the possibility of external control of physiological and pathological processes in the human body (brief review of the literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij (Jelektronnyj zhurnal). 2015 [2015 Sep 28]; 3:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. doi. 10.12737/ 13371.
10. KHadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostateskich sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
11. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyanijam 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 novyx medicinskih tehnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (data obrashcheniya 30.06.2014).
12. KHadarcev AA, Ivanov DV. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]: Monografiya.Pod red. AN. Lishchuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
13. KHadarcev AA, Zilov VG, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnykh lejkokocitakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyx kinaz i ikh ingibitorov pod vliyanijem 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.
14. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10 (4):737-41. Russian.

15. Challen GA, Sun D, Jeong M et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nature genetics*. 2011;44(1):23-31. doi:10.1038/ng.1009.
16. Gamper CJ, Agoston AT, Nelson WG, Powell JD. Identification of DNA Methyltransferase 3a as a T cell Receptor-induced regulator of Th1 and Th2 differentiation. *Journal of immunology (Baltimore, Md):* 1950. 2009;183(4):2267. doi:10.4049/jimmunol.0802960.
17. Gatei M, Jakob B, Chen P et al. ATM Protein-dependent Phosphorylation of Rad50 Protein Regulates DNA Repair and Cell Cycle Control. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(36):31542-56. doi:10.1074/jbc.M111.258152.
18. Lehmann LH, Worst BC, Stanmore DA, Backs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014; 71(9):1673-90. doi:10.1007/s00018-013-1516-9.
19. Meyer NJ, Huang Y, Singleton PA et al. GADD45a is a novel candidate gene in inflammatory lung injury via influences on Akt signaling. *The FASEB Journal*. 2009; 23(5):1325-37. doi:10.1096/fj.08-119073.
20. Petrosyan VI. Resonance RF Emission from Water. *Technical Physics Letters*. 2005; 31 (12): 1007-8.
21. Pham D, Yu Q, Walline CC, Muthukrishnan R, Blum JS, Kaplan MH. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation. *Journal of immunology (Baltimore, Md):* 1950. 2013; 191(2):902-11. doi:10.4049/jimmunol.1203229.
22. Sinitsyn NI, Yolkin VA, Gulyaev YuV et al. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 2000; 28 (1-2): 269-305.
23. 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.
24. Ullius A, Lüscher-Firzlaff J, Costa IG et al. The interaction of MYC with the trithorax protein ASH2L promotes gene transcription by regulating H3K27 modification. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(11):6901-20. doi:10.1093/nar/gku312.
25. Yang F, Zhang W, Li D, Zhan Q. Gadd45a Suppresses Tumor Angiogenesis via Inhibition of the mTOR/STAT3 Protein Pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288(9):6552-60. doi:10.1074/jbc.M112.418335.
26. Yu Q, Zhou B, Zhang Y et al. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(2):541-6. doi:10.1073/pnas.1103803109.
27. Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage. *Mutat Res*. 2005; 569(1-2):133-43.
28. Zhang B, Day DS, Ho JW et al. A dynamic H3K27ac signature identifies VEGFA-stimulated endothelial enhancers and requires EP300 activity. *Genome Research*. 2013;23(6):917-27. doi:10.1101/gr.149674.112.
29. Zhang J, Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death. *Cellular and molecular life sciences*: CMLS. 2014; 71(20):3885-901. doi:10.1007/s00018-014-1656-6.

---

**Библиографическая ссылка:**

Бондарь С.С., Терехов И.В. Уровень факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови на фоне низкоинтенсивного микроволнового облучения цельной крови // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-6.pdf> (дата обращения: 06.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16106. \*

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