

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ИХ СТИМУЛЯЦИИ МИТОГЕНАМИ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ

А.В. Логаткина

врач-терапевт, Калужская областная клиническая больница (г. Калуга, Россия)

E-mail: Loqatkina_a@mail.ru

С.С. Бондарь

врач-терапевт, Калужская областная клиническая больница (г. Калуга, Россия)

E-mail: stos34@mail.ru

В.С. Никифоров

д.м.н., профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Н.В. Бондарь

к.б.н., доцент, кафедра безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях, Орловский государственный университет (г. Орел, Россия)

E-mail: bon.nelli@yandex.ru

И.В. Терехов

к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского (г. Калуга, Россия)

E-mail: trft@mail.ru

В.К. Парфенюк

д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Россия)

E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Актуальность. Антиоксиданты играют важную роль в профилактике различных патологических состояний, включая радиационные повреждения, инфекции, иммунный ответ и др. Дефицит антиоксидантов на фоне усиления процессов перекисидации ассоциируется с прогрессированием различных патологических процессов, в том числе инфекционного воспаления. Соотношение между активностью антиоксидантной системы и состоянием перекисного окисления липидов взаимосвязано с фосфорилированием отдельных внутриклеточных ферментов, участвующих в функционировании рецептор-ассоциированных сигнальных путей. Показано, что антиоксиданты обладают иммуномодулирующим влиянием при инфекционных процессах, способствуя изменению продукции цитокинов, активности фагоцитоза, антителопродукции и т.п.

Цель исследования – охарактеризовать влияние антиоксидантов на стимулированную митогеном и липополисахаридом продукцию цитокинов и содержание в мононуклеарных лейкоцитах терминальных MAPK/SAPK протеинкиназ.

Материал и методы. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы из локтевой вены у практически здоровых лиц из числа доноров крови обоего пола в возрасте 20–25 лет. В лизатах мононуклеарных клеток (МНК) цельной крови методом ИФА оценивали содержание стресс-активируемой протеинкиназы JNK 1 и 2 изоформ (JNK1/2), митоген-активируемой протеинкиназы p38, уровень субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB. В супернатантах исследовали уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1β, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, -17A, -19, -21, -22, -23, -28, ФНОα, ИНФγ, РАИЛ-1, TRFР, GM-CSF, липополисахаридсвязывающего белка, цАМФ, концентрацию антиоксидантов и перекисей.

Результаты. Проведенный анализ показал, что высокий уровень антиоксидантной активности крови на фоне митогенной стимуляции и воздействия на клетки липополисахарида ассоциирован с повышением продукции ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF, ИЛ-4, ЦОГ-2, цАМФ, СОД, а также снижением уровней ИЛ-1, ИЛ-17A, липополисахаридсвязывающего протеина, уменьшением содержания в МНК протеинкиназы JNK и p38.

Выводы. Высокий уровень антиоксидантов способствует частичному ослаблению провоспалительной активности клеток цельной крови подвергнутых митогенной стимуляции и активации липополисахаридом. Иммунорегулирующие эффекты антиоксидантов определяются изменением в МНК активности терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности, JNK и p38 возможно за счет активации посредством цАМФ сигнального пути PKA/CREB.

Ключевые слова: антиоксиданты, воспаление, ИЛ-10, ИЛ-1, JNK, p38, ЛПС.

Для цитирования: Логаткина А.В., Бондарь С.С., Никифоров В.С., Бондарь Н.В., Терехов И.В., Парфенюк В.К. Роль антиоксидантов в регуляции воспалительного ответа клеток цельной крови на фоне их стимуляции митогенами и липополисахаридом. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(4):29–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-05>

Антиоксиданты (АОС) играют важную роль в регуляции различных физиологических процессов в клетках, включая рост, пролиферацию, противомикробную защиту, ответ на стресс и другие функции [1]. Функциональное состояние клеток, включая иммунокомпетентные клетки крови тесно взаимосвязано с состоянием антиоксидантной защиты (АОЗ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 3]. Дефицит АОС на фоне усиления ПОЛ сопровождается прогрессированием различных патологических процессов за счет изменения активности редокс-зависимых внутриклеточных ферментов, а также структуры и функции клеточных мембран [3–5].

В настоящее время известна взаимосвязь между активностью перекисного окисления липидов и фосфорилированием отдельных внутриклеточных ферментов, участвующих в функционировании рецептор-ассоциированных сигнальных путей. При этом антиоксиданты и продукты ПОЛ оказывают иммуномодулирующее влияние на инфекционный процесс за счет изменения продукции цитокинов, активности фагоцитоза, антителопродукции и т.п. [6, 7]. Данные факторы также являются значимыми регуляторами процессов, лежащих в основе постишемического реперфузионного повреждения тканей, старения, апоптоза [8–10].

Антиоксиданты играют важную роль в адекватном клеточном ответе на окислительный стресс, ограничивая повреждающее действие активных форм кислорода на клетки, влияя на фосфорилирование отдельных митоген-активируемых/стресс-активируемых (МАРК/SАРК) протеинкиназ [10, 11]. Одним из возможных механизмов модулирующего влияния антиоксидантов на функциональное состояние клеток крови может являться подавление редокс-зависимого фосфорилирования компонентов JAK/STAT и МАРК/SАРК-сигнальных путей, играющих определенную роль в формировании клеточной реактивности в отношении разнообразных митогенов, факторов роста и физических факторов [5, 6, 11]. Мишенями антиоксидантов при этом могут являться терминальные компоненты указанных сигнальных путей, включая протеинкиназы JNK, p38, факторы STAT-3, -6 [5]. При этом биологическое действие антиоксидантов частично может реализовываться за счет активации протеинкиназы А (РКА) через цАМФ-зависимый сигнальный путь [9, 10].

На основании вышеизложенного, принимая во внимание, необходимость дальнейшего исследова-

ния особенностей влияния ПОЛ/АОЗ на внутриклеточные процессы в клетках крови, установлена цель исследования – анализ особенностей влияния антиоксидантов на продукцию мононуклеарными лейкоцитами цельной крови цитокинов и содержание в клетке отдельных компонентов сигнальных путей, в условиях их стимуляции митогенами и липополисахаридом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили образцы цельной венозной крови практически здоровых лиц ($n = 40$) без признаков инфекционно-воспалительных заболеваний. С целью исследования спонтанной продукции указанных медиаторов, 1 мл цельной венозной крови вносили во флаконы в разведении поддерживающей средой DMEM в соотношении 1:4. Для анализа стимулируемой продукции исследуемых факторов, 1 мл цельной венозной крови, разбавленной средой DMEM в соотношении 1:4, переносили во флаконы, содержащие 2 мкг липополисахарида (ЛПС), 4 мкг конканавалина А и 4 мкг фитогемагглютинина Р [2]. Далее образцы крови помещали в термостат, где инкубировали в течение 24 ч при 37 °С. После инкубации в супернатантах методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию антиоксидантов (АОС) и перекисей (PEROX), гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) и тромбоцитарного (ТРФР) факторов роста, интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, -17A, -19, -21, -22, -23, -28A, РАИЛ-1, ИНФ γ , ФНО α , цАМФ и липополисахаридсвязывающего белка (ЛПСБ). Содержание стресс-активируемой протеинкиназы JNK 1 и 2 изоформ (JNK), митоген-активируемой протеинкиназы p38, ядерного фактора транскрипции NF- κ B (субъединицы p65), ЦОГ-2 и супероксиддисмутазы (Cu/Zn) определяли в лизатах МНК, выделявшихся на градиенте фиколловорографин по стандартной технологии [2, 5, 6].

При проведении статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 7.0 (StatSoft, США). Концентрации исследованных медиаторов представляли в виде среднего значения (\bar{x}), 25 и 75 перцентилей (25%; 75%) и медианы (Me) выборки. Взаимосвязи между исследованными факторами анализировали методом линейного корреляционного анализа, факторного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в модель и анализа правил ассоциации; значимость выявленных различий оценивали с использованием рангового критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Культивирование клеток цельной крови в среде, содержащей комплексный митоген и ЛПС, ожидаемо сопровождалось выраженным усилением продукции исследованных факторов, в частности отмечено повышение уровня ИЛ-1 β в 3,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-2 в 34,3 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-4 в 35,0 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-6 в 32,2 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-8 в 26,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-10 в 34,6 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-12 в 54,6 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-13 в 50,9 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-17A в 74,0 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-19 в 148,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-21 в 32,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-22 в 93,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-23 в 14,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-28A в 119,8 раза ($p < 0,0001$), РАИЛ-1 в 3,8 раза ($p < 0,0001$), GM-CSF в 8,1 раза ($p < 0,0001$), ИНФ γ в 47,4 раза ($p < 0,0001$), ФНО α в 4,6 раза ($p < 0,0001$). Также отмечено повышение уровня ЛПСБ в 2,3 раза ($p < 0,0001$), ЦОГ-2 в 2,2 раза ($p < 0,0001$). Гиперпродукция цитокинов ассоциировалась с ростом внутриклеточного содержания p38 в 13,0 раза ($p < 0,0001$), JNK в 5,2 раза ($p < 0,0001$), NF- κ B в 4,4 раза ($p < 0,0001$). Уровни СОД, эндоперекисей, АОС, цАМФ, а также продукция ТРФР статистически значимо не различались.

Результаты исследования влияния митогенов и ЛПС на состояние клеток цельной крови представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень исследованных факторов под влиянием митогена и ЛПС

Фактор	Спонтанная продукция		Митоген-стимулированная продукция		КС
	x	Me (25; 75%)	x	Me (25; 75%)	
ИЛ-1 β , нг/мл	8,5	8,6 (6,5; 10,9)	2979,4	2620,5 (2288,5; 3605,5)	350,5
ИЛ-2, нг/мл	3,13	2,6 (2,3; 4,3)	459,7	350,9 (254,4; 652,3)	146,9
ИЛ-4, нг/мл	2,74	2,7 (2,4; 3,2)	421,0	380,4 (274,2; 488,7)	153,6
ИЛ-6, нг/мл	2,94	2,8 (2,5; 3,3)	1242,84	1200,0 (1067,5; 1294,0)	422,7
ИЛ-8, нг/мл	3,51	3,5 (2,9; 4,2)	3639,06	3525,5 (2563,5; 5180,5)	1036,8
ИЛ-10, нг/мл	15,9	16,7 (14,6; 17,7)	484,9	4,8 (4,2; 5,5)	30,5
ИЛ-12, нг/мл	10,9	11,5 (9,8; 12,2)	1482,50	1306,5 (1123,0; 1839,5)	136,6
ИЛ-13, нг/мл	11,6	12,1 (10,8; 12,6)	1135,34	1126,0 (1025,5; 1266,5)	98,0
ИЛ-17A, нг/мл	3,04	2,8 (2,5; 3,6)	862,8	877,9 (781,8; 1023,9)	283,8
ИЛ-19, нг/мл	9,4	8,9 (7,8; 11,2)	1392,4	1370,0 (1309,0; 1483,0)	148,1
ИЛ-21, нг/мл	14,5	12,9 (11,4; 16,8)	471,7	460,0 (378,0; 596,0)	32,5
ИЛ-22, нг/мл	4,7	4,3 (3,7; 5,3)	436,1	369,0 (343,0; 475,0)	92,8
ИЛ-23, нг/мл	3,7	3,9 (0,6; 1,1)	54,4	53,1 (45,9; 63,8)	14,7
ИЛ-28, нг/мл	3,7	3,3 (2,7; 3,7)	443,7	457,0 (331,0; 533,0)	119,9
ФНО α , нг/мл	19,0	17,6 (15,9; 21,4)	1105,66	1107,0 (1022,5; 1235,0)	58,2
ИНФ γ , нг/мл	3,81	3,7 (3,3; 4,5)	1287,28	1236,0 (1101,5; 1473,0)	338,0
РАИЛ-1, нг/мл	411,2	357,0 (321,0; 458,0)	1577,1	1665,5 (1264,0; 1854,0)	3,8
ТРФР, нг/мл	401,0	350,3 (332,5; 456,6)	401,2	350,9 (332,6; 457,1)	1,0
GM-CSF, нг/мл	21,2	18,3 (16,2; 25,4)	172,4	125,5 (119,0; 192,0)	8,1
ЛПСБ, нг/мл	10,9	7,5 (6,1; 9,7)	25,1	20,1 (14,9; 31,8)	2,3
NF- κ B, нг/мл	6,0	5,9 (5,3; 6,6)	26,0	26,2 (23,5; 29,1)	4,3
JNK, нг/мл	5,4	5,2 (4,4; 6,3)	28,3	26,6 (24,0; 30,1)	5,2
p38, нг/мл	3,6	3,7 (3,2; 3,9)	46,8	42,4 (27,7; 56,9)	13,0
ЦОГ-2, нг/мл	12,4	11,4 (10,4; 12,9)	27,8	26,3 (25,0; 29,7)	2,2
цАМФ, нг/мл	5,6	5,2 (4,8; 5,9)	5,8	5,7 (5,0; 6,1)	1,0
АОС, ммоль/мл	1,5	1,5 (1,3; 1,8)	1,6	1,6 (1,4; 1,9)	1,1
PEROX, мкмоль/мл	437,9	459,3 (414,2; 480,3)	438,2	459,9 (414,3; 480,9)	1,0
АОЗ (АОС / PEROX)	3,43	3,27(3,1; 3,75)	3,65	3,48(3,38; 3,95)	1,07
СОД, нг/мл	145,6	127,9 (118,7; 162,4)	145,8	128,1 (118,8; 162,9)	1,0

Примечание: КС – коэффициент стимуляции (соотношение концентрации исследуемого фактора под влиянием стимуляции / концентрация его при спонтанной продукции).

Проведенный анализ показал, что наиболее существенно на фоне проводимой стимуляции клеток цельной крови возростала продукция ИЛ-1 β , -6, -8, -17A, ИФН γ , что свидетельствует о преимущественной активации макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Также следует отметить, что на фоне стимуляции МНК существенно увеличивалось содержание в них протеинкиназы р38, при менее выраженном изменении уровня NF- κ B и JNK. На этом фоне продукция ТРФР и содержание в клетках цАМФ изменялись незначительно. Под воздействием митогенной стимуляции и ЛПС от-

мечалось умеренное изменение соотношения АОС / ПОЛ на 6,0% ($p = 0,07$), за счет повышения уровня антиоксидантов.

С целью изучения влияния антиоксидантов на продукцию цитокинов и содержание в МНК исследованных факторов, все исследуемые образцы были разделены на две подгруппы.

В первую (подгруппа 1) включены образцы с концентрацией АОС меньше значений медианы выборки (менее 1,6 мг/мл), во вторую (подгруппа 2) – образцы с уровнем АОС, равном и более 1,6 мг/мл (табл. 2).

Таблица 2. Уровень исследованных факторов в подгруппах основной группы в зависимости от концентрации АОС

Фактор	Подгруппа 1		Подгруппа 2	
	<i>x</i>	Me (25; 75%)	<i>x</i>	Me (25; 75%)
ИЛ-2, нг/мл	474,5	368,2 (278,2; 654,8)	563,6	594,7 (278,8; 786,7)
ИЛ-4, нг/мл	433,7	445,8 (280,2; 536,2)	446,6	457,2 (351,2; 487,6)
ИЛ-6, нг/мл	375,9	345,0 (236,0; 487,0)	363,1	346,0 (269,0; 439,0)
ИЛ-17A, нг/мл	858,2	877,3 (781,8; 1021,1)	812,2	875,8 (567,2; 1037,8)
ИЛ-10, нг/мл	461,4	356,8 (254,3; 652,3)	582,8	4,8 (4,2; 5,5)
ФНО α , нг/мл	473,0	457,0 (387,0; 564,0)	456,0	460,0 (392,0; 512,0)
ИНФ, нг/мл	245,8	267,0 (221,0; 283,0)	245,1	259,5 (225,0; 294,5)
РАИЛ-1, нг/мл	1691,1	1711,0 (1597,0; 1854,0)	1740,0	1788,0 (1637,0; 1948,0)
ИЛ-8, нг/мл	386,6	365,0 (321,0; 381,0)	371,7	360,0 (305,0; 373,0)
ИЛ-1 β , нг/мл	1072,7	1025,0 (958,0; 1234,0)	931,0	868,0 (827,0; 1027,0)
ИЛ-12, нг/мл	507,7	411,3 (226,4; 802,4)	854,8	920,5 (694,4; 1134,5)
ИЛ-13, нг/мл	671,3	703,6 (581,2; 786,2)	575,0	362,8 (287,6; 812,9)
ИЛ-19, нг/мл	1377,5	1367,0 (1287,0; 1461,0)	1407,3	1371,0 (1347,0; 1489,0)
ИЛ-21, нг/мл	463,6	456,0 (325,0; 621,0)	479,8	462,0 (428,0; 548,0)
ИЛ-22, нг/мл	423,8	357,0 (342,0; 456,0)	448,5	371,0 (349,0; 547,0)
ИЛ-23, нг/мл	53,3	0,9 (0,6; 1,1)	55,5	54,2 (46,3; 63,1)
ИЛ-28, нг/мл	465,3	459,0 (398,0; 528,0)	422,0	385,0 (296,0; 533,0)
ТРФР, нг/мл	397,4	357,1 (342,3; 446,7)	405,1	350,8 (324,9; 468,8)
ЛПСБ, нг/мл	28,0	21,3 (17,3; 34,8)	22,2	17,4 (14,7; 27,8)
GM-CSF, нг/мл	162,5	124,0 (119,0; 158,0)	182,4	126,0 (121,0; 198,0)
NF- κ B, нг/мл	25,6	25,9 (23,2; 27,9)	26,5	27,9 (25,0; 29,1)
JNK, нг/мл	29,5	26,9 (24,8; 31,3)	27,1	26,2 (24,0; 29,6)
р38, нг/мл	51,3	43,0 (35,9; 64,8)	42,2	41,2 (22,1; 53,7)
ЦОГ-2, нг/мл	27,3	25,9 (25,0; 28,6)	28,2	26,4 (25,3; 30,0)
цАМФ, нг/мл	5,2	5,0 (4,6; 5,5)	6,4	6,0 (5,8; 6,6)
СОД, нг/мл	137,1	122,1 (118,8; 147,4)	154,5	155,9 (119,9; 178,0)
АОС, ммоль/л	1,3	1,4 (1,2; 1,5)	1,8	1,9 (1,8; 1,9)
PEROX, ммоль/л	0,442	0,461 (0,421; 0,474)	0,434	0,459 (0,389; 0,481)
АОЗ (АОС / PEROX)	2,94	3,0 (2,85; 3,16)	4,15	4,1 (4,6; 4,0)

Проведенный анализ показал, что в подгруппе с высоким уровнем антиоксидантов отмечается повышение продукции ИЛ-10 на 26,3% ($p = 0,008$), ИЛ-12 на 68,4% ($p = 0,0001$), GM-CSF на 12,3% ($p = 0,021$), ИЛ-4 на 3,0% ($p = 0,07$), ЦОГ-2 на 3,4% ($p = 0,017$), цАМФ на 24,2% ($p = 0,016$), СОД на 12,6% ($p = 0,01$), АОС на 38,5% ($p = 0,0021$). При этом наблюдалось снижение продукции ИЛ-1 β на 13,2% ($p = 0,0001$), ИЛ-17А на 9,3% ($p = 0,009$), ЛПСБ на 20,8% ($p = 0,005$), JNK на 8,3% ($p = 0,012$), p38 на 17,8% ($p = 0,019$). Соотношение АОС / ПОЛ, отражающее состояние АОЗ, в подгруппе 2 возросло на 41,1% ($p = 0,0001$), больше, чем возрос уровень АОС, что определяется тенденцией к сокращению концентрации ПОЛ. Изменение остальных факторов не носило статистически значимых различий.

В табл. 3 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязей наиболее важных медиаторов в условиях низкой концентрации АОС.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи между факторами АОС (уровнем антиоксидантов и СОД) и продукцией цитокинов, внутриклеточным

уровнем регуляторных факторов. Вместе с тем в данной группе отмечалась сильная положительная корреляция уровня JNK с продукцией ИЛ-1 β , а также сильная положительная взаимосвязь продукции ИЛ-10 и ИЛ-12. Также отмечена выявлена умеренная отрицательная корреляция продукции ИЛ-1 β с уровнями цАМФ, ИЛ-12 и ИЛ-10. Отрицательная, менее сильная корреляция имела место между уровнями цАМФ и протеинкиназ. В данной подгруппе выявлена положительная ассоциация уровня СОД с продукцией ИЛ-10 и отрицательная – с уровнем p38.

Таким образом, в подгруппе с низким уровнем антиоксидантов их влияние на уровень исследованных факторов в условиях стимуляции клеток крови комплексным митогеном незначительно. В тоже время имеющая место сильная взаимосвязь содержания протеинкиназы JNK с продукцией ИЛ-1 свидетельствует о существенных провоспалительных влияниях данного фактора в условиях дефицита антиоксидантов.

В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа отдельных исследованных медиаторов в образцах с высокой концентрацией АОС.

Таблица 3. Взаимосвязи между исследованными факторами в образцах с низким содержанием АОС

	ИЛ-10	ИЛ-1 β	ИЛ-12	JNK	p38	цАМФ	АОС	СОД
ИЛ-10	–	-0,53	0,87	-0,17	-0,41	0,24	0,04	0,4
ИЛ-1 β	-0,53	–	-0,48	0,74	-0,01	-0,43	0,19	-0,23
ИЛ-12	0,87	-0,48	–	-0,07	-0,18	0,21	0,17	0,02
JNK	-0,17	0,74	-0,07	–	-0,11	-0,32	0,3	-0,17
p38	-0,41	-0,01	-0,18	-0,11	–	-0,31	0,08	-0,38
цАМФ	0,24	-0,43	0,21	-0,32	-0,31	–	0,17	0,17
АОС	0,04	0,19	0,17	0,3	0,08	0,17	–	-0,17
СОД	0,4	-0,23	0,02	-0,17	-0,38	0,17	-0,17	–

Таблица 4. Взаимосвязи между исследованными факторами в образцах с высоким содержанием АОС

	ИЛ-10	ИЛ-1 β	ИЛ-12	JNK	p38	цАМФ	АОС	СОД
ИЛ-10	–	-0,4	0,42	0,11	-0,1	-0,29	0,06	0,17
ИЛ-1 β	-0,4	–	-0,51	0,51	0,38	-0,32	-0,19	-0,23
ИЛ-12	0,42	-0,51	–	0,0	-0,15	0,27	-0,31	0,01
JNK	0,11	0,51	0,0	–	0,67	-0,44	-0,33	-0,34
p38	-0,1	0,38	-0,15	0,67	–	-0,44	-0,23	-0,42
цАМФ	-0,29	-0,32	0,27	-0,44	-0,44	–	0,31	0,31
АОС	0,06	-0,19	-0,31	-0,33	-0,23	0,31	–	0,21
СОД	0,17	-0,23	0,01	-0,34	-0,42	0,31	0,21	–

В подгруппе с высоким уровнем антиоксидантов отмечается умеренная отрицательная корреляция внутриклеточного уровня СОД с содержанием в МНК протеинкиназ р38 и JNK, а также продукцией ИЛ-1 β . На этом фоне отмечалась отрицательная взаимосвязь между уровнями АОС и JNK, а также ИЛ-12. Кроме того, имела место отрицательная ассоциация уровня цАМФ с JNK и р38, а также ИЛ-1 β и ИЛ-10, при положительной взаимосвязи цАМФ и АОС, а также СОД. На этом фоне отмечалось снижение величины коэффициента корреляции между уровнями протеинкиназы JNK1/2 и продукцией ИЛ-1 β , а также между уровнями ИЛ-10 и ИЛ-12.

Таким образом, увеличение концентрации антиоксидантов на фоне стимуляции клеток крови комплексным митогеном ассоциируется со снижением в МНК содержания протеинкиназы JNK,

Таблица 5. Результаты факторного регрессионного анализа исследуемых показателей

Факторы и их комбинации, влияющие на продукцию цитокинов	Исследуемые цитокины					
	ИЛ-10			ИЛ-1 β		
	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
JNK	0,94	1,0	0,32	1,28	7,2	0,000001
АОС	1,58	4,4	0,00009	0,47	2,8	0,008
JNK и АОС	-1,42	-0,9	0,26	-0,79	-2,8	0,008
р38 и АОС	-2,94	-1,4	0,17	-0,96	0,8	0,45

Примечание: *B* – стандартизированный коэффициент регрессии; *t* – значение *t*-критерия Стьюдента коэффициента регрессии; *p* – уровень значимости коэффициента регрессии.

По результатам пошагового факторного регрессионного анализа выявлены факторы, оказывающие существенное влияние на продукцию ИЛ-10 и ИЛ-1 β . Ими являются: уровень фосфорилирования JNK, АОС, а также комбинация АОС и содержания в МНК р38 и JNK. Других значимых взаимосвязей между исследованными факторами выявлено не было.

Результаты дисперсионного анализа представленной модели позволяют говорить о том, что построенная модель достаточно информативно объясняет изменение продукции ИЛ-1 β и ИЛ-10 в зависимости от изменения выявленных факторов. При этом скорректированная величина коэффициента детерминации ($R^2_{кор}$) в отношении продукции ИЛ-10 составила 0,86 (значение *F*-критерия 38,8; $p = 0,0001$). Соответствующее значение $R^2_{кор}$ в отношении продукции ИЛ-1 β составило 0,97 ($F = 178,7$; $p < 0,0001$). Таким образом, изменение

ослаблением взаимосвязи продукции ИЛ-1 β с ее уровнем, усилением отрицательной взаимосвязи между цАМФ и провоспалительными факторами, а также компонентами АОЗ.

Указанные обстоятельства позволяют говорить о наличии значимых взаимосвязей между исследованными факторами, в частности содержанием в МНК терминальных протеинкиназ рассмотренного сигнального пути, продукцией цитокинов и активностью АОЗ. В этой связи для оценки характера зависимости между исследованными факторами, включая протеинкиназы р38 и JNK, АОС, ключевые регуляторы воспалительного процесса – ИЛ-10 и ИЛ-1 β , был проведен факторный регрессионный анализ. В ходе проведенного анализа также оценено влияние комбинации факторов – исследованных протеинкиназ и антиоксидантов (JNK и АОС, р38 и АОС) на продукцию указанных цитокинов (табл. 5).

уровня исследованных цитокинов в значительной мере определялось состоянием антиоксидантного статуса и активностью SAPK-сигнального пути.

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что уровень антиоксидантов оказывает положительное влияние на продукцию как ИЛ-10, так и ИЛ-1 β . При этом, учитывая величину *t*-критерия и значение стандартизированного регрессионного коэффициента, антиоксиданты в большей степени влияют на уровень ИЛ-10, чем на продукцию ИЛ-1 β . Уровень фосфорилирования протеинкиназы JNK1/2 оказывал статистически значимое положительное влияние на продукцию ИЛ-1 β , при этом значимо не влияя на уровень ИЛ-10. Проведенный анализ также показал, что комбинация АОС и JNK сопровождалась снижением продукции как ИЛ-10, так и ИЛ-1 β . Вместе с тем совместное влияние указанных факторов в отношении продукции ИЛ-1 β более выражено, в сравнении с ИЛ-10.

В целях определения возможных зависимостей между исследованными факторами по имеющимся данным был применен один из методов «добычи данных» – анализ ассоциативных правил [12]. Данный анализ предполагает оценку таких параметров, как поддержка, достоверность и корреляция для пары событий причина → следствие. При этом значение поддержки отражает долю наблюдений, в которых верна и причина, и следствие; значение достоверности соответствует доле всех наблюдений, для которых верна причина, верно и следствие. Корреляция представляет собой стандартизированный (нормализованный) показатель поддержки.

В целях анализа ассоциаций исследуемые факторы были категоризированы на 2 градации –

выше (макс) и ниже (мин) средних значений митоген-стимулированной продукции, представленных в табл. 1. При этом для каждого уровня исследуемого фактора (условно максимального или минимального), рассматриваемого в качестве причины, в процессе анализа сопоставляется соответствующее следствие.

Проведенный анализ обнаружил 12 ассоциативных правил, которые удовлетворяют ограничениям на минимальные значения уровня поддержки (35%), достоверности (55%) и корреляции (60%). Минимальные значения указанных показателей установлены с целью выявления наиболее информативных правил из числа возможных.

Параметры ассоциативных правил представлены в табл. 6.

Таблица 6. Правила ассоциации исследованных факторов

№ правила	Причина	==>	Следствие	Поддержка, %	Достоверность, %	Корреляция, %
1	ИЛ-10 мин	==>	JNK мин	38,1	72,7	66,9
2	ИЛ-1β мин	==>	JNK мин	38,1	72,7	66,9
3	ИЛ-1β мин	==>	АОС макс	38,1	72,7	63,3
4	JNK мин	==>	ИЛ-10 мин	38,1	61,5	66,9
5	JNK мин	==>	ИЛ-1β мин	38,1	61,5	66,9
6	JNK мин	==>	p38 мин	38,1	61,5	66,9
7	JNK мин	==>	АОС макс	42,9	69,2	65,6
8	p38 мин	==>	JNK мин	38,1	72,7	66,9
9	цАМФ макс	==>	АОС макс	40,5	85,0	70,6
10	АОС макс	==>	ИЛ-1β мин	38,1	55,2	63,3
11	АОС макс	==>	JNK мин	42,9	62,1	65,6
12	АОС макс	==>	цАМФ макс	40,5	58,6	70,6

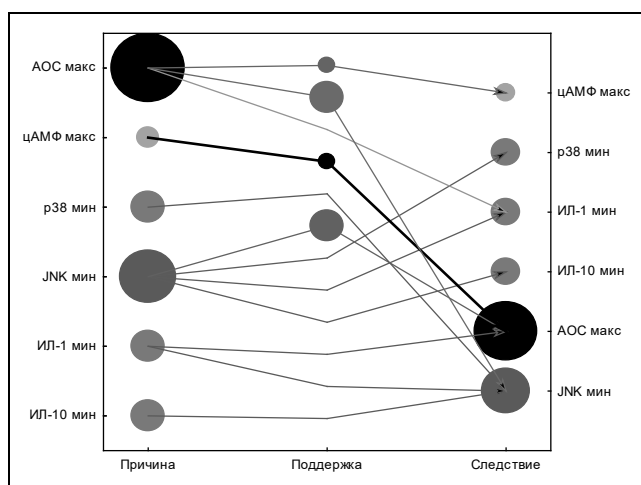


Рисунок. Графики правил ассоциации исследованных факторов

Проведенный анализ правил ассоциации позволяет говорить о том, что повышение уровня цАМФ в 85,5% случаях приводит к увеличению концентрации АОС; притом, что только 40,5% образцов с повышенной концентрацией АОС характеризовались также повышенным содержанием цАМФ. Высокий уровень АОС в 62,1% случаев ограничивал стимулируемое митогеном повышение в клетке JNK; минимальный уровень JNK, в свою очередь, только в 42,5% случаев сопровождался повышением АОС. Повышение АОС в 55,2% случаев приводило к снижению митоген-стимулированной продукции ИЛ-1β; в 72,5% случаев ограничение митоген-стимулируемой продукции ИЛ-1β и ИЛ-10 также ограничивало со-

держание в клетке протеинкиназы JNK, обратная зависимость наблюдалась в 61,5% случаев.

Таким образом, выявленные взаимосвязи носят многомерный и нелинейный характер. Графики полученных правил ассоциации представлены на рисунке.

На представленном графике каждая линия, соединяющая круг из причины с кругом из следствия, соответствует одному ассоциативному правилу. При этом, чем толще и темнее линия, тем выше достоверность правила; чем больше размер круга и темнее его цвет, тем выше уровень поддержки. Размер круга, соответствующего причине или следствию, пропорционален частоте их встречаемости среди исследованных пар. Величина совместной поддержки причины и следствия отображается через размер и цвет круга посередине.

Графический анализ полученных результатов свидетельствует о наличии взаимосвязей между уровнем антиоксидантов, цАМФ, содержанием в МНК JNK и продукцией цитокинов. При этом высокий уровень антиоксидантов (обозначенный на графике как «АОС макс») может рассматриваться в качестве причины низкого уровня протеинкиназы JNK (обозначено на графике как «JNK мин»), приводящей к снижению содержания в клетке протеинкиназы JNK, уменьшению продукции ИЛ-1 β и повышению содержания цАМФ. В свою очередь, низкое содержание в клетке протеинкиназы JNK связано с низким уровнем протеинкиназы p38 и снижением продукции интерлейкинов. Таким образом, проведенный анализ позволяет утверждать о том, что концентрация антиоксидантов является важным фактором, влияющим на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток и продукцию ими цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антиоксиданты могут выступать в качестве стресс-лимитирующего фактора, ограничивающего клеточную реактивность в условиях стимуляции клеток митогенами и липополисахаридом.

Одним из возможных механизмов регулирующего влияния антиоксидантов в отношении клеточной реактивности может являться модуляция активности аденилатциклазы и (или) фосфодиэстеразы [13, 14]. Изменение внутриклеточной концентрации цАМФ за счет соответствующего изменения активности протеинкиназы А (РКА), последующей активации фактора транскрипции CREB и экспрессии негативных регуляторов MAPK/SAPK-сигнального пути, включая протеины MKP1 и с-FLIP_L, может определять снижение активности протеинкина-

зы JNK, факторов транскрипции AP1 и NF- κ B, ограничивая тем самым продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β и ИЛ-17A в условиях повышенного уровня антиоксидантов [15, 16]. Напротив, дефицит антиоксидантов, ассоциируясь со снижением уровня цАМФ, способствует провоспалительной активации МНК [17].

Кроме того, цАМФ посредством РКА и транскрипционного фактора CREB оказывает стимулирующее действие на состояние АОЗ, в том числе за счет усиления экспрессии генов супероксиддисмутазы, каталазы [17]. Также следует отметить возможность прямого модулирующего влияния антиоксидантов на провоспалительную активность МНК за счет ограничения редокс-зависимой активации стресс-активируемых протеинкиназ, включая JNK [18].

Следует отметить, что выявленные в настоящем исследовании более выраженные взаимосвязи исследованных факторов и уровня антиоксидантов в подгруппе с высокой их концентрацией на фоне митогенной стимуляции клеток цельной крови позволяют говорить об определяющей роли в регуляции внутриклеточных процессов состояния АОЗ по отношению к изменениям внутриклеточного уровня цАМФ, и, следовательно, активации сигнального пути РКА/CREB [9, 10, 19]. При этом первичное изменение состояния АОЗ определяет последующее изменение активности внутриклеточных процессов, способствующее сохранению достигнутого уровня антиоксидантов и внутриклеточной активности. Полученные данные позволяют говорить о возможности использования АОС в составе комплексной терапии патологических состояний и заболеваний, характеризующихся стимуляцией иммунокомпетентных клеток крови митогенами и липополисахаридом [20, 21]. При этом наибольший эффект от применения АОС можно ожидать в случае исходно низкой их концентрации в биологических средах.

ВЫВОДЫ

1. Высокий уровень антиоксидантов в условиях воздействия на клетки цельной крови митогенов и липополисахарида способствует снижению продукции ИЛ-1 β на 13,2% ($p = 0,0001$), ИЛ-17A на 9,3% ($p = 0,009$), ЛПСБ на 20,8% ($p = 0,005$), а также уменьшению содержания в МНК протеинкиназы JNK на 8,3% ($p = 0,012$), а p38 на 17,8% ($p = 0,019$). Напротив, высокий уровень антиоксидантов способствует повышению

продукции ИЛ-10 на 26,3% ($p = 0,008$), ИЛ-12 на 68,4% ($p = 0,0001$), GM-CSF на 12,3% ($p = 0,021$), ЦОГ-2 на 3,4% ($p = 0,017$), цАМФ на 24,2% ($p = 0,016$) и СОД на 12,6% ($p = 0,01$).

2. Повышение уровня АОС фоне стимуляции клеток крови комплексным митогеном и ЛПС ассоциируется со снижением в МНК содержания протеинкиназ JNK, ослаблением взаимосвязи продукции ИЛ-1 β с ее уровнем в клетке, усилением отрицательной взаимосвязи между цАМФ и провоспалительными факторами, а также компонентами АОЗ (АОС и СОД).

3. Высокий уровень антиоксидантов является одной из причин, приводящих к повышению содержания в клетке цАМФ, снижению содержания в МНК протеинкиназы JNK, уменьшению митоген-стимулированной продукции провоспалительных цитокинов. При этом антиоксиданты выступают в качестве стресс лимитирующего фактора, ограничивающего клеточную реактивность в условиях стимуляции клеток митогенами и липополисахаридом, в том числе, за счет активации цАМФ сигнального пути PKA/CREB.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия*. 2020; 46(5): 466–485.
2. 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): 737–41.
3. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В. и др. Окислительный стресс при старении. *Успехи геронтологии*. 2020; 33(1): 10–22.
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(2): 136–149.
5. Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К. и др. Взаимосвязь тиолового статуса и компонентов сигнальных путей, регулирующих воспаление у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(6): 451–457.
6. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. и др. Состояние антиоксидантной защиты в постклиническую фазу внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017. №2. Публикация 2–14. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf> (дата обращения: 19. 05.2017).
7. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-kB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2018; 20(11): 61–65.
8. Cammisotto V., Nocella C., Bartimoccia S., et al. The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(2): 146.
9. Xin M., Feng J., Hao Y., et al. Cyclic adenosine monophosphate in acute ischemic stroke: some to update, more to explore. *J. Neurol. Sci.* 2020; 413: 116775.
10. Lee K.H., Cha M., Lee B.H. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19): 7152.
11. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr. J.* 2016; 15(1): 71.
12. Razzak M.I., Imran M., Xu G. Big data analytics for preventive medicine. *Neural. Comput. Appl.* 2019; 1–35.
13. Zhang B., Nweze I., Lakshmanan J., Harbrecht B.G. Activation of a cyclic amp-guanine exchange factor in hepatocytes decreases nitric oxide synthase expression. *Shock*. 2013; 39(1): 70–76.
14. Lee Y.Y., Park J.S., Leem Y.H., et al. The phosphodiesterase 10 inhibitor papaverine exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects via the PKA signaling pathway in neuroinflammation and Parkinson's disease mouse models. *J. Neuroinflammation*. 2019; 16(1): 246.
15. Zhang J., Wang Q., Zhu N., et al. Cyclic AMP inhibits JNK activation by CREB-mediated induction of c-FLIP(L) and MKP-1, thereby antagonizing UV-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2008; 15(10): 1654–1662.
16. Wuys W.A., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J., et al. Modulation by cAMP of IL-1beta-induced eotaxin and MCP-1 expression and release in human airway smooth muscle cells. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(2): 220–226.
17. Du H., Guo L., Wu X., et al. Cyclophilin D deficiency rescues A β -impaired PKA/CREB signaling and alleviates synaptic degeneration. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842(12Pt A): 2517–2527.
18. Tan L., Bogush N., Naib H., et al. Redox activation of JNK2 α 2 mediates thyroid hormone-stimulated proliferation of neonatal murine cardiomyocytes. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 17731.
19. Paco S., Hummel M., Plá V., et al. Cyclic AMP signaling restricts activation and promotes maturation and antioxidant defenses in astrocytes. *BMC Genom.* 2016; 17: 304.
20. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 5276130.
21. 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; 22(2): 55–60.

Поступила после доработки 20 октября 2021 г.

FEATURES OF THE EFFECT OF ANTIOXIDANT STATUS ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES AND PRO-INFLAMMATORY MOLECULES UNDER STIMULATION OF HUMAN WHOLE BLOOD CELLS WITH MITOGEN AND LIPOPOLYSACCHARIDE

© Authors, 2022

A.V. Logatkina

Therapist, Kaluga Regional Clinical Hospital (Kaluga, Russia)

E-mail: Logatkina_a@mail.ru

S.S. Bondar

Therapist, Kaluga Regional Clinical Hospital (Kaluga, Russia)

E-mail: stos34@mail.ru

V.S. Nikiforov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Professor of the Department of Functional Diagnostics, Northwestern Medical University n.a. I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

N.V. Bondar

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department of Safety in Technosphere and Human Protection in Emergency Situations, Orel State University (Orel, Russia)

E-mail: bon.nelli@yandex.ru

I.V. Terekhov

Ph.D. (Med.), Associate Professor of Department of Internal, Kaluga State University n.a. K.E. Tsiolkovskij (Kaluga, Russia)

E-mail: trft@mail.ru

V.K. Parfenyuk

Dr.Sc. (Med.), Professor, Professor, Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russia)

E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Relevance. Antioxidants play an important role in the prevention of various pathological conditions, including radiation damage, infections, immune response, etc. Antioxidant deficiency against the background of increased peroxidation processes is associated with the progression of various pathological processes, including infectious inflammation. The relationship between the activity of the antioxidant system and the state of lipid peroxidation is interrelated with the phosphorylation of individual intracellular enzymes involved in the functioning of receptor-associated signaling pathways.

It has been shown that antioxidants have an immunomodulatory effect in infectious processes, contributing to a change cytokine production, phagocytosis activity, antibody production, etc.

The aim of the study was to characterize the effect of antioxidants on the production of cytokines stimulated by mitogen and lipopolysaccharide and the content of terminal MAPK/SAPK protein kinases in mononuclear leukocytes.

Material and Methods. The material for the study was venous blood taken in the morning from the cubital vein from practically healthy individuals from among blood donors of both sexes aged 20–25 years. In whole blood mononuclear cell (MNC) lysates, the content of stress-activated protein kinase JNK 1 and 2 isoforms (JNK1/2), mitogen-activated protein kinase p38, and the level of the p65 subunit of the nuclear transcription factor NF- κ B were assessed by ELISA. In the supernatants, the level of interleukins (IL) was studied: IL-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, -17A, -19, -21, -22, -23, -28, TNF α , IFN γ , RAIL-1, TRGF, GM-CSF, lipopolysaccharide-binding protein, cAMP, concentration of antioxidants and peroxides.

Results. The analysis showed that a high level of antioxidant activity in the blood against the background of mitogenic stimulation and exposure to lipopolysaccharide cells is associated with an increase in the production of IL-10, IL-12, GM-CSF, IL-4, COX-2, cAMP, SOD, as well as a decrease in levels of IL-1, IL-17A, lipopolysaccharide-binding protein, a decrease in the content of JNK and p38 protein kinases in MNCs.

Conclusions. A high level of antioxidants contributes to a partial weakening of the pro-inflammatory activity of whole blood cells subjected to mitogenic stimulation and activation by lipopolysaccharide. The immunoregulatory effects of antioxidants are determined by changes in the MNC activity of terminal protein kinases of the MAPK/SAPK signaling pathway, in particular, JNK and p38 is possible due to cAMP activation of the PKA/CREB signaling pathway.

Key words: antioxidants, inflammation, IL-10, IL-1, JNK, p38, LPS.

For citation: Logatkina A.V., Bondar S.S., Nikiforov V.S., Bondar N.V., Terekhov I.V., Parfenyuk V.K. Features of the effect of antioxidant status on the production of cytokines and pro-inflammatory molecules under stimulation of human whole blood cells with mitogen and lipopolysaccharide. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(4):29–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-05>

REFERENCES

1. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tjagunova E.E. Aktivnye formy kisloroda: uchastie v kletochnyh processah i razvitii patologii. Bioorganicheskaja himija. 2020; 46(5): 466-485.
2. Terehov I.V., Hadarcev A.A., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. Funkcional'noe sostojanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korekcija SVCh-izluče-niem. Fundamental'nye issledovanija. 2014; 10(4): 737–41.
3. Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V. i dr. Okislitel'nyj stress pri starenii. Uspehi gerontologii. 2020; 33(1): 10–22.
4. Darenskaja M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Okislitel'nyj stress: patogeneticheskaja rol' v razvitii saharnogo diabeta i ego oslozhnenij, terapevticheskie podhody k korekcii. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2021; 171(2): 136–149.
5. Bondar' S.S., Terehov I.V., Parfenjuk V.K. i dr. Vzaimosvjaz' tiolovogo statusa i komponentov signal'nyh putej, regulirujushih vospalenie u rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii. Arhiv vnutrennej mediciny. 2018; 8(6): 451–457.
6. Hadarcev A.A., Terehov I.V., Bondar' S.S. i dr. Sostojanie antioksidantnoj zashhity v postklinicheskiju fazu vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izluchenija chastotoj 1 GGc. Vestnik novyh medicinskih tehnologij Jelektronnoe izdanie. 2017. №2. Publikacija 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf> (data obrashhenija: 19. 05.2017).
7. Bondar' S.S., Terehov I.V., Nikiforov V.S. i dr. Vzaimosvjazi komponentov JAK/STAT- i MAPK/SAPK-sig-nal'nyh putej, a takzhe NF-kB i sodержanija v mononuklearnyh kletkah cel'noj krovi tioredoksinreduktazy v postklinicheskiju stadiju vnebol'nichnoj pnevmonii. Consilium Medicum. 2018; 20(11): 61–65.
8. Cammisotto V., Nocella C., Bartimoccia S., et al. The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. Antioxidants (Basel). 2021; 10(2): 146.
9. Xin M., Feng J., Hao Y., et al. Cyclic adenosine mono-phosphate in acute ischemic stroke: some to update, more to explore. J. Neurol. Sci. 2020; 413: 116775.
10. Lee K.H., Cha M., Lee B.H. Neuroprotective Effect of An-tioxidants in the Brain. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(19): 7152.
11. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. Nutr. J. 2016; 15(1): 71.
12. Razzak M.I., Imran M., Xu G. Big data analytics for preventive medicine. Neural. Comput. Appl. 2019; 1–35.
13. Zhang B., Nweze I., Lakshmanan J., Harbrecht B.G. Activation of a cyclic amp-guanine exchange factor in hepatocytes decreases nitric oxide synthase expression. Shock. 2013; 39(1): 70–76.
14. Lee Y.Y., Park J.S., Leem Y.H., et al. The phosphodiesterase 10 inhibitor papaverine exerts anti-inflammatory and neuropro-TECTIVE effects via the PKA signaling pathway in neuroinflam-mation and Parkinson's disease mouse models. J. Neuroin-flammation. 2019; 16(1): 246.
15. Zhang J., Wang Q., Zhu N., et al. Cyclic AMP inhibits JNK activation by CREB-mediated induction of c-FLIP(L) and MKP-1, thereby antagonizing UV-induced apoptosis. Cell Death Differ. 2008; 15(10): 1654–1662.
16. Wuyts W.A., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J., et al. Modulation by cAMP of IL-1beta-induced eotaxin and MCP-1 expression and release in human airway smooth muscle cells. Eur. Respir. J. 2003; 22(2): 220–226.
17. Du H., Guo L., Wu X., et al. Cyclophilin D deficiency rescues Aβ-impaired PKA/CREB signaling and alleviates synaptic degeneration. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1842(12Pt A): 2517–2527.
18. Tan L., Bogush N., Naib H., et al. Redox activation of JNK2α2 mediates thyroid hormone-stimulated proliferation of neonatal murine cardiomyocytes. Sci. Rep. 2019; 9(1): 17731.
19. Paco S., Hummel M., Plá V., et al. Cyclic AMP signaling restricts activation and promotes maturation and antioxidant defenses in astrocytes. BMC Genom. 2016; 17: 304.
20. Arulseelan P., Fard M.T., Tan W.S., et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016; 2016: 5276130.
21. Terehov I.V., Bondar' S.S. Osobennosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izluchenija na sostojanie protivovirusnoj zashhity kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i u zdorovyh lic. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2015; 22(2): 55–60.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Хелепин (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспедицы копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

Хелепин Д (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru