

УДК 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34

А. В. ЛОГАТКИНА¹, И. В. ТЕРЕХОВ¹, В. С. НИКИФОРОВ²

Роль протеинкиназы АМРК и отдельных компонентов МАРК/СаРК-сигнального пути в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского» Министерства высшего образования и науки России, г. Калуга, Россия 248023, Россия, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 15
E-mail: logatkina_a@mail.ru

Статья поступила в редакцию 02.07.23 г.; принята к печати 15.09.23 г.

Резюме

Введение. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК) играет важную роль в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В свою очередь в регуляции метаболизма ИКК важную роль играет внутриклеточный молекулярный сенсор – аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа (АМРК), контролирующая многочисленные внутриклеточные процессы, а также продукцию клетками биологически активных молекул в зависимости от их энергетического баланса. Учитывая целесообразность дальнейшего изучения особенностей иммунометаболических взаимодействий в патогенезе АГ, целью настоящего исследования являлась оценка взаимосвязи содержания в МНК протеинкиназы АМРК с состоянием МАРК/СаРК-сигнального пути, а также уровнем вазоактивных молекул и иммунорегуляторных факторов у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 55 пациентов обоего пола с первичной АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 47–67 лет. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением. Материалом исследования служили образцы венозной крови, забиравшиеся у пациентов в день госпитализации. **Результаты.** Высокий уровень в МНК пациентов с АГ протеинкиназы АМРК, в сравнении с низким, был ассоциирован с увеличением продукции простагландина Е₂, NO, а также ИЛ-4. В МНК отмечалось повышение содержания eNOS, протеинкиназы р38МАРК и БТШ90. На этом фоне имело место снижение продукции проИЛ-1, ИЛ-18, растворимой формы CD40L, содержания в МНК протеинкиназы JNK, р70-S6K1, БТШ70, iNOS. **Выводы.** Высокое содержание в МНК протеинкиназы АМРК способствует снижению их провоспалительной активации, стимулирует продукцию NO, ограничивает активность р38МАРК и JNK-зависимых сигнальных путей, способствуя нормализации внутриклеточного уровня eNOS, БТШ90 и продукции провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: АМРК, МАРК/СаРК, р38МАРК, JNK, БТШ90, р70-S6K1, артериальная гипертензия, проИЛ-1, ИЛ-18

Для цитирования: Логаткина А. В., Терехов И. В., Никифоров В. С. Роль протеинкиназы АМРК и отдельных компонентов МАРК/СаРК-сигнального пути в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):25–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34.

UDC 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34

A. V. LOGATKINA¹, I. V. TEREKHOV¹, V. S. NIKIFOROV²

The role of AMPK protein kinase and individual components of the MAPK/SAPK signaling pathway in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension

¹ Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia 26, Stepana Razina str., Kaluga, Russia, 248023

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia 47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067
E-mail: logatkina_a@mail.ru

Received 02.07.23; accepted 15.09.23

Summary

Introduction. The functional state of immunocompetent cells (ICC) plays an important role in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension (AH). In turn, an important role in the regulation of ICC metabolism plays an intracellular molecular sensor, adenosine monophosphate-dependent protein kinase (AMPK), which controls numerous

intracellular processes as well as the production of biologically active molecules by cells depending on their energy balance. *Aim:* to assess the relationship between the content of AMPK protein kinase in MNCs and the state of the MAPK/SAPK signaling pathway as well as the level of vasoactive molecules and immunoregulatory factors in patients with hypertension. *Materials and methods.* We examined 55 patients of both sexes aged 47–67 years with primary hypertension with average and high cardiovascular risk. The control group consisted of 15 practically healthy individuals with normal blood pressure. The study material was venous blood samples taken from patients on the day of hospitalization. *Results.* The high level of protein kinase AMPK in the MNCs of patients with hypertension compared to the low level was associated with an increase in the production of prostaglandin E2, NO, and IL-4. An increase of eNOS, p38MAPK protein kinase, and HSP90 content was observed in MNCs. Along with this, there was a decrease in the production of proIL-1, IL-18, the soluble form of CD40L, and the content of protein kinase JNK, p70-S6K1, HSP70, and iNOS in MNCs. *Conclusions.* The high content of AMPK protein kinase in MNCs helps to reduce their pro-inflammatory activation, stimulates the production of NO, limits the activity of p38MAPK and JNK-dependent signaling pathways, promoting the normalization of the intracellular level of eNOS, HSP90 and the production of proinflammatory cytokines.

Keywords: AMPK, p38MAPK, JNK, HSP90, p70-S6K1, arterial hypertension, proIL-1, IL-18

For citation: Logatkina A. V., Terekhov I. V., Nikiforov V. S. The role of AMPK protein kinase and individual components of the MAPK/SAPK signaling pathway in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(4):25–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34.

Введение

Повышенное артериальное давление, являющееся фактором риска развития ряда заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный инсульт, являющихся в настоящее время основными причинами смертности населения, представляет одну из самых значимых медико-социальных проблем [1]. В развитии патологических изменений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) важную роль играет функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК), прежде всего макрофагов и Т-лимфоцитов, участвующих в процессах ремоделирования миокарда и сосудистого русла, а также принимающих участие в процессах атерогенеза и обмене липопротеинов [2, 3]. В свою очередь функциональное состояние ИКК регулируется различными молекулярными сигналами, включая компоненты патогенов, митогены, эндогенные иммунорегуляторные пептиды, такие как цитокины, факторы роста, гормоны и др. [4–6].

Сигналы указанных регуляторов передаются внутрь клетки посредством молекулярных каскадов – сигнальных путей, из которых в активации ИКК особая роль принадлежит митоген-активируемому/стресс-активируемому (MAPK/SAPK) сигнальному пути, чрезмерная активность которого в условиях дефицита стресс-лимитирующих механизмов, например дефицита белков теплового шока (БТШ), способствует выраженной провоспалительной активации ИКК и продукции ими медиаторов, участвующих в атерогенезе, ускоряющих поражение органов-мишеней у больных с АГ [7, 8]. Активация ИКК сопровождается продукцией цитокинов, регулирующих межклеточные взаимодействия в системе иммунокомпетентных клеток, сосудистого эндотелия, а также мезенхимальных клеток внутренних органов. В аспекте формирования патологических проявлений у пациентов с АГ, цитокины способствуют поддержанию внутрисосудистого воспалительного процесса, формированию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в значительной степени определяющих прогрессирование поражения органов-мишеней у таких пациентов [9]. В поддержании провоспалительной активности ИКК помимо цитокинов важную роль играют взаимодействия между ко-стимулирующими клеточными рецепторами, такими

как CD40, CD40L, CD154, экспрессированными на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие CD40 с CD40L на ИКК способствует прогрессированию атеросклероза, в то время как активация CD152 приводит к ограничению их иммунологической реактивности за счет подавления активности Т-хелперов и снижения продукции ими провоспалительных цитокинов, в том числе принимающих участие в атерогенезе и поддерживающих внутрисосудистое воспаление, в частности интерлейкинов-1, -18, интерферона-гамма [10–12].

В регуляции функциональной активности ИКК также важную роль играет внутриклеточный молекулярный сенсор – аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа (AMPK), контролирующая многочисленные внутриклеточные процессы, а также продукцию клетками биологически активных молекул в зависимости от внутриклеточного энергетического баланса. При этом следствием активации AMPK является снижение интенсивности энергозатратных внутриклеточных процессов, таких как биосинтез белка, триглицеридов, жирных кислот, холестерина, способствуя их поглощению клеткой и утилизации путем окисления [13–15]. Также значимую роль в метаболизме ИКК играет протеинкиназа АКТ1, участвуя в регуляции биосинтеза белка, клеточной пролиферации, стресс-лимитирующих реакций [16].

Таким образом, взаимосвязи между внутриклеточными сигнальными путями, регулируемыми энергетический баланс клетки и специфические функции, связанные с формированием и поддержанием иммунного ответа, могут вносить значимый вклад в развитие и прогрессирование патологических проявлений у пациентов с АГ [17, 18].

Учитывая важную роль иммунометаболических взаимодействий в патогенезе АГ, **целью** настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи содержания в МНК протеинкиназы AMPK с продукцией vasoактивных молекул и иммунорегуляторных факторов у пациентов с АГ.

Материалы и методы

Проведено когортное исследование, в рамках которого обследовано 55 пациентов обоего пола с первичной АГ. Контрольная группа состояла из

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики обследованных лиц

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the examined persons

Характеристика	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=15)
Возраст (лет), среднее значение (минимум, максимум)	55,5 (45–68)	53,50 (44–67)
ИМТ, кг/м ² , среднее значение (минимум, максимум)	27,0 (23; 36)	22,3 (20; 32)
Пол, n (%)		
мужской	23 (41,8)	7 (46,7)
женский	32 (58,2)	8 (53,3)
Степени АГ, n (%)		
I	9 (16,4)	–
II	40 (72,7)	–
III	6 (10,1)	–
Сердечно-сосудистый риск, n (%)		
низкий	7 (12,7)	–
средний	29 (52,7)	–
высокий	15 (27,3)	–
очень высокий	4 (7,3)	–
САД, мм рт. ст., среднее значение (минимум, максимум)	167,0 (140,0; 185,0)	125 (115,0; 137,7)
ДАД, мм рт. ст., среднее значение (минимум, максимум)	91,0 (82,5; 97,5)	81,0 (78,0; 87,0)
ЧСС, в мин, среднее значение (минимум, максимум)	83 (67; 101)	67 (61; 72)
Длительность АГ, лет, среднее значение (минимум, максимум)	13 (4; 22)	–
Факторы риска, n (%)		
Сахарный диабет	3 (5,5)	–
ОНМК либо ОКС в анамнезе	4 (7,3)	–
ИБС: Стенокардия напряжения	7 (12,7)	–
Гиперлипидемия или дислипидемия	15 (27,3)	1 (6,7)
Нарушение толерантности к глюкозе	12 (21,8)	–
Избыточная масса тела (ИМТ>24,9 кг/м ²)	17 (30,1)	4 (26,6)
Курение	15 (27,3)	4 (26,6)
Малоподвижный образ жизни	8 (14,5)	2 (13,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром.

15 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением. Пациенты с АГ получали комбинированную гипотензивную терапию, включавшую назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, диуретиков, статинов.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–68 лет, артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев острых инфекций, отсутствие декомпенсации сердечной недостаточности, достижение целевых показателей углеводного обмена. Критериями исключения из исследования являлось обострение воспалительных заболеваний внутренних органов, отказ от участия в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Материалом исследования служили образцы венозной крови, забиравшиеся у пациентов в день госпитализации из локтевой вены. В соответствии с це-

лю исследования, в сыворотке крови обследуемых пациентов определяли концентрацию простагландина E₂ (ПГЕ₂), окиси азота (NO), растворимых форм костимулирующих молекул: CD40, CD40L, CD152, интерлейкинов (ИЛ): проИЛ-1, -4, -18, интерферона-гамма (ИФН γ), белков теплового шока (БТШ): -70 и -90. В ядерно-цитоплазматических лизатах мононуклеарных клеток цельной крови определяли концентрацию протеинкиназы фокальной адгезии (FAK), протеинкиназы В (АКТ1), 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), с-Jun N-терминальной протеинкиназы 1 и 2 изоформ (JNK), протеинкиназы p38MAPK, рибосомной протеинкиназы S6 бета-1 (p70-S6K1), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) форм синтаз оксида азота [5, 6, 8].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft, США). Исследуемые показатели представляли в виде среднего значения, медианы, 25 и 75-го перцентилей выборки.

Таблица 2

Уровень исследованных факторов в группах

Table 2

Level of studied factors in groups

Фактор	Группа контроля		Основная группа		Δ, %	p
	x	Me (25;75 %)	x	Me (25;75 %)		
ПГЕ2, пг/мл	5,8	5,72 (5,5; 6,3)	3,5	3,48 (3,2; 3,6)	-39,7	0,003
АМРК, нг/мл	1,32	1,25 (1,2; 1,4)	1,31	1,24 (1,2; 1,5)	-0,8	0,96
АКТ1, нг/мл	2,26	2,23 (2,15; 2,4)	2,51	2,52 (2,15; 2,68)	11,1	0,01
JNK, нг/мл	1,6	1,32 (1,3; 2,2)	2,5	2,52 (2,2; 2,8)	56,3	0,002
NO, мкмоль/л	2,74	2,75 (2,7; 2,9)	2,36	2,36 (2,1; 2,6)	-13,9	0,007
sCD40, нг/мл	27,1	26,2 (24,7; 30,5)	3,4	3,3 (3,2; 3,8)	-697,1	0,001
sCD40L, нг/мл	3,9	4,27 (2,7; 4,8)	27,7	27,3 (26,5; 28,3)	610,3	0,0001
sCD152, пг/мл	1,8	1,51 (1,1; 2,4)	3,1	3,16 (2,5; 3,5)	72,2	0,0004
БТШ70, нг/мл	150,6	151,8 (138,1; 162,8)	140,1	135,4 (125,5; 155,5)	-7,0	0,02
eNOS, нг/мл	9,74	10,5 (7,3; 12,2)	8,16	7,62 (7,2; 9,7)	-16,2	0,01
iNOS, нг/мл	7,1	6,68 (5,9; 8,4)	6,2	6,43 (4,2; 7,5)	-12,7	0,06
p38, нг/мл	0,28	0,26 (0,22; 0,32)	0,3	0,33 (0,26; 0,35)	7,1	0,24
БТШ90, нг/мл	6,4	6,24 (5,7; 7,3)	6,0	5,88 (5,3; 6,6)	-6,3	0,09
ИЛ-4, пг/мл	2,56	2,56 (2,3; 3,2)	2,85	2,78 (2,5; 3,3)	11,3	0,039
ИЛ-18, пг/мл	169,0	175,0 (121,5; 187,7)	325,3	360,7 (290,1; 388,3)	92,5	0,0001
ИФНγ, пг/мл	4,0	4,26 (3,6; 4,4)	3,7	3,57 (3,1; 4,7)	-7,5	0,17
проИЛ-1, пг/мл	4,6	4,48 (3,2; 5,2)	5,3	5,49 (4,6; 6,1)	15,5	0,08
p70-S6K1, нг/мл	2,4	2,35 (2,3; 2,5)	4,1	3,83 (3,6; 4,6)	70,4	0,001

Примечание: здесь и в табл. 3 ПГЕ2 – простагландин E2; БТШ – белок теплового шока; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; NO – окись азота; sCD40, sCD40L, sCD152 – растворимые формы молекул адгезии CD40, CD40L, CD152; FAK – протеинкиназа фокальной адгезии; АКТ1 – протеинкиназа B; АМРК – 5'аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа АМРК; JNK – c-Jun N-терминальная протеинкиназа 1 и 2 изоформ; p38 – митоген-активируемая протеинкиназа p38; p70-S6K1 – рибосомная протеинкиназа S6 бета-1; iNOS – индуцибельная форма синтазы азота; eNOS – эндотелиальная форма синтазы азота.

Межгрупповые различия анализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Характер взаимосвязей изучаемых показателей оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов в сравнении с практически здоровыми лицами отмечалось снижение продукции ПГЕ2, окиси азота, концентрации растворимой формы CD40. Указанные изменения сопровождались повышением уровня CD40L и CD152, ИЛ-4 и ИЛ-18, а также тенденцией к увеличению содержания в МНК проИЛ-1. На этом фоне в МНК основной группы отмечалось снижение содержания БТШ70, БТШ90, iNOS и eNOS, а также повышение уровня протеинкиназ p70-S6K1, JNK и АКТ1. Уровень протеинкиназ АМРК и p38МАРК, а также продукции ИФНγ у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой статистически значимо не различался.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2.

Таким образом, у пациентов АГ в сравнении с практически здоровыми лицами отмечался дефицит

вазодилатирующих факторов. Выявленное в основной группе снижение уровня БТШ70 и БТШ90 позволяет также говорить о дефиците внутриклеточных стресс-лимитирующих механизмов у обследованных больных. Повышение уровня CD40L и CD152, на фоне снижения уровня CD40 и содержания в МНК iNOS, повышение продукции ИЛ-4 может указывать на преобладание активности Т-хелперов и Т-регуляторных лимфоцитов над антигенпрезентирующими клетками. Высокий уровень продукции ИЛ-18 свидетельствует о провоспалительной активации вышеуказанных популяций ИКК у пациентов с АГ. Таким образом, дефицит вазодилатирующих факторов на фоне АГ был связан с провоспалительной активностью ИКК и усилением внутриклеточных стресс-реализующих механизмов в МНК, опосредуемым высоким уровнем ИЛ-18.

В соответствии с целью исследования проведен анализ концентрации указанных молекул в зависимости от содержания в МНК протеинкиназы АМРК. Для определения степени влияния АМРК на исследуемые показатели основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от содержания в МНК вышеуказанной протеинкиназы. В первую подгруппу (подгруппа 1),

Таблица 3

Уровень исследованных факторов в зависимости от содержания в МНК протеинкиназы AMPK

Table 3

Level of studied factors depending on the protein kinase AMPK content in MNCs

Фактор	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Δ, %	p
	х	Me (25;75 %)	х	Me (25;75 %)		
ПГЕ2, пг/мл	3,0	2,94 (2,7; 3,2)	3,7	3,55 (3,5; 3,8)	22,7	0,004
AMPK, нг/мл	0,9	0,96 (0,6; 1,1)	1,6	1,56 (1,4; 1,8)	81,9	0,0001
АКТ, нг/мл	2,24	2,2 (2,13; 2,35)	2,49	2,52 (2,13; 2,67)	11,2	0,2
JNK, нг/мл	2,9	3,01 (2,7; 3,3)	2,4	2,55 (2,2; 2,6)	-16,1	0,05
NO, мкмоль/л	2,2	2,19 (2,0; 2,4)	2,5	2,52 (2,1; 2,7)	11,9	0,06
sCD40, нг/мл	3,5	3,39 (3,2; 3,9)	3,2	3,18 (2,9; 3,7)	-8,4	0,22
sCD40L, нг/мл	29,5	27,6 (26,9; 34,7)	26,3	26,8 (24,1; 27,0)	-11,1	0,02
БТШ70, нг/мл	143,1	148,4 (127,8; 162,7)	134,9	134,3 (124,2; 140,3)	-5,7	0,06
eNOS, нг/мл	6,7	6,69 (5,8; 7,7)	8,7	7,84 (7,3; 9,8)	30,6	0,01
iNOS, нг/мл	6,8	7,84 (3,8; 8,2)	5,4	5,67 (4,2; 6,7)	-20,9	0,08
p38, нг/мл	0,28	0,24 (0,2; 0,4)	0,31	0,35 (0,3; 0,4)	35,2	0,04
БТШ90, нг/мл	5,4	5,35 (5,0; 5,9)	6,4	6,39 (5,9; 7,3)	19,9	0,002
sCD152, пг/мл	3,4	3,62 (2,9; 3,7)	3,0	3,17 (2,3; 3,4)	-13,1	0,1
ИЛ-4, нг/мл	2,81	2,7 (2,5; 3,1)	3,46	3,46 (2,9; 3,7)	23,0	0,052
ИЛ-18, нг/мл	339,8	365,8 (294,8; 394,6)	107,5	111,3 (95,0; 157,5)	-68,4	0,0011
ИФНγ, нг/мл	3,65	3,56 (3,1; 4,8)	3,74	3,69 (3,2; 4,9)	2,5	0,83
проИЛ-1, нг/мл	5,39	5,49 (4,7; 6,3)	3,99	3,99 (3,0; 4,6)	-26,1	0,055
p70-S6K1, нг/мл	4,2	4,22 (3,6; 4,7)	3,5	3,61 (3,2; 3,8)	-15,5	0,05

с условно низким уровнем данной протеинкиназы (менее медианных значений соответствующей выборки), были включены образцы с концентрацией протеинкиназы менее 1,24 нг/мл, во вторую (подгруппа 2) включены образцы с условно высоким уровнем – равным и более величины медианы – 1,24 нг/мл. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что повышение содержания в МНК протеинкиназы AMPK ассоциировалось с увеличением продукции ПГЕ2, NO, ИЛ-4. При этом в МНК отмечалось повышение содержания eNOS, p38 и БТШ90. На этом фоне имело место снижение продукции ИЛ-18, растворимой формы CD40L, содержания в МНК проИЛ-1, p70-S6K1, JNK, БТШ70 и iNOS. Уровень других факторов значимыми различиями не отличался.

Таким образом, повышение содержания в МНК пациентов с АГ протеинкиназы AMPK сопровождалось тенденцией к нормализации содержания p70-S6K1, JNK и iNOS, уровня CD40L, NO, ПГЕ2, а также продукции провоспалительных цитокинов. На этом фоне имело место повышение в МНК содержания БТШ90, уровень которого в данной подгруппе превышал уровень группы контроля, что свидетельствует в пользу активации внутриклеточных стресс-лимитирующих систем, ассоциированных с протеинкиназой AMPK [13, 14, 19].

Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе с низким содержанием протеинкиназы AMPK представлены в табл. 4.

Результаты проведенного корреляционного анализа исследованных показателей позволяют говорить о значимой отрицательной взаимосвязи между протеинкиназами AMPK и JNK. Обращает на себя внимание сильная положительная взаимосвязь между p38 и eNOS, а также отрицательная взаимосвязь между p38 и p70-S6K1, свидетельствующая о интерференции между сигнальными путями MAPK/SAPK и PI3K/AKT/p70-S6K1 на фоне низкого уровня AMPK. Следует также отметить положительный характер взаимосвязи между протеинкиназами AMPK, АКТ, p38 и продукцией ПГЕ2, а также между протеинкиназой p38 и eNOS. Таким образом, с учетом выявленных корреляций можно полагать, что у пациентов с исходно низким содержанием AMPK, АКТ и p38 повышение их внутриклеточного уровня будет способствовать увеличению продукции ПГЕ2 и eNOS с последующим формированием соответствующих вазоактивных эффектов.

Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе с высоким содержанием протеинкиназы AMPK представлены в табл. 5.

Результаты проведенного корреляционного анализа исследованных показателей в подгруппе с высоким содержанием в МНК протеинкиназы AMPK позволяют говорить об отрицательной взаимосвязи ее уровня с уровнем проИЛ-1 и протеинкиназой p38, что связано с отчетливым противовоспалительным эффектом, проявляющимся, в частности, значительным снижением в данной подгруппе продукции ИЛ-18.

Таблица 4

Взаимосвязи между исследованными внутриклеточными регуляторами в подгруппе с низким содержанием протеинкиназы AMPK

Table 4

Relationships between studied intracellular regulators in the low protein kinase AMPK subgroup

	AMPK	AKT1	JNK	eNOS	p38	проИЛ-1	p70-S6K1	ПГЕ2
AMPK	–	0,23	–0,73	0,24	0,09	0,23	0,39	0,52
AKT	0,23	–	0,01	–0,28	–0,05	–0,37	0,1	0,61
JNK	–0,73	0,01	–	0,05	0,01	–0,17	–0,36	–0,4
eNOS	0,24	–0,28	0,05	–	0,8	0,35	–0,06	0,5
p38	0,09	–0,05	0,01	0,8	–	–0,38	–0,75	0,67
проИЛ-1	0,23	–0,37	–0,17	0,35	–0,38	–	0,24	0,4
p70-S6K1	0,39	0,1	–0,36	–0,06	–0,75	0,24	–	0,07
ПГЕ2	0,52	0,61	–0,4	0,5	0,67	0,4	0,07	–

Пр и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости (p) менее 0,05.

Таблица 5

Взаимосвязи между исследованными внутриклеточными регуляторами в подгруппе с высоким содержанием протеинкиназы AMPK

Table 5

Relationships between studied intracellular regulators in the high protein kinase AMPK

	AMPK	AKT1	JNK	eNOS	p38	проИЛ-1	p70-S6K1	ПГЕ2
AMPK	–	–0,54	0,39	–0,15	–0,66	–0,86	–0,62	–0,73
AKT	–0,54	–	–0,38	0,3	–0,1	0,25	0,09	–0,08
JNK	0,39	–0,38	–	0,19	–0,36	–0,08	0,52	–0,42
eNOS	–0,15	0,3	0,19	–	0,07	–0,03	–0,11	0,02
p38	–0,66	–0,1	–0,36	0,07	–	0,49	0,34	0,02
проИЛ-1	–0,86	0,25	–0,08	–0,03	0,49	–	0,77	0,73
p70-S6K1	–0,62	0,09	0,52	–0,11	0,34	0,77	–	0,36
ПГЕ2	–0,73	–0,08	–0,42	0,02	0,02	0,73	0,36	–

Пр и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости (p) менее 0,05.

Очевидно, что данное обстоятельство определяет формирование отрицательной корреляции между AMPK и ПГЕ2, что может определяться подавлением активности циклооксигеназ под влиянием AMPK [19–22]. Отрицательная взаимосвязь уровня AMPK с содержанием протеинкиназ AKT1 и p70-S6K1 определяется ее физиологическими эффектами, направленными на ограничение биосинтеза белка. Отмечающая положительная взаимосвязь между p70-S6K1 с одной стороны и JNK и проИЛ-1 – с другой, очевидно, связана со стимулирующим влиянием p70-S6K1 на процессы биосинтеза протеинов, приводящим к повышению содержания данных факторов в МНК [23].

Таким образом, высокое содержание в МНК протеинкиназы AMPK, в сравнении с низким, характеризуется формированием отрицательных взаимосвязей с p38-зависимым сигнальным путем и PI3K/AKT/mTOR/p70-S6K1-сигнальным путем. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне высокого внутриклеточного содержания протеинкиназы AMPK имеет место снижение продукции провоспалительного цитокина – проИЛ-1, что, вероятно, является следствием подавления процессов трансляции белка, о чем

свидетельствует снижение уровня протеинкиназы p70-S6K1. Указанные обстоятельства позволяют говорить о повышении сопряженности иммунологических и метаболических механизмов, формирующемся на фоне высокого внутриклеточного уровня протеинкиназы AMPK и сопровождающемся ослаблением воспалительной активности ИКК [24–27].

В этой связи следует отметить, что функциональная активность клеток, включая ИКК, определяется состоянием многочисленных внутриклеточных метаболических путей, одним из ключевых регуляторов которых является протеинкиназа AMPK. Так, в условиях энергетического дефицита, активация AMPK ограничивает энергозатратные внутриклеточные процессы, такие как биосинтез белка, включая продукцию цитокинов, способствуя переходу на катаболизм запасенных клеткой субстратов, повышая усвоение глюкозы, активируя захват и окисление клеткой жирных кислот, блокируя при этом их синтез. Данные эффекты активации AMPK, в целом, являются благоприятными для пациентов с АГ, учитывая широкое распространение у них таких факторов риска, как дислипидемии и нарушения толерантности к

глюкозе, избыточная продукция провоспалительных белков. В регуляции активности ИКК также важную роль играет MAPK/SAPK-сигнальный путь, обеспечивающий развитие иммунного ответа и поддержание необходимой иммунологической реактивности [28, 29].

Следует отметить, что ИКК играют важную роль в формировании поражений внутренних органов у пациентов с АГ, способствуя, при определенных условиях, прогрессированию атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, в том числе, за счет повышения продукции вазопрессорных молекул. Реагируя на разнообразные внешние сигналы, такие как – компоненты патогенов, цитокины, факторы роста, уровень глюкозы, липопротеидов и т. п., через внутриклеточные сигнальные пути ИКК могут изменять свою функциональную активность, способствуя прогрессированию патологических изменений, например, за счет продукции провоспалительных цитокинов, факторов агрегации тромбоцитов и т. п. [28, 30, 31].

Анализ результатов проведенного исследования позволяет говорить об изменении функциональной активности ИКК у пациентов с АГ способствующих активации провоспалительных и вазоконстрикторных механизмов. Полученные результаты указывают на то, что АГ протекает на фоне измененной реактивности ИКК, обусловленной активацией PI3K/AKT1- и JNK-зависимых сигнальных путей. Уровень ключевого молекулярного регулятора энергетического баланса клетки – протеинкиназы AMPK у пациентов с АГ, в целом, находится в пределах нормальных значений, характерных для практически здоровых лиц.

Проведенный анализ показал, что влияние протеинкиназы AMPK на исследованные молекулярные регуляторы, в частности на MSPK/SAPK-сигнальный путь, существенным образом зависело от ее содержания в МНК. Так, в группе с высоким уровнем AMPK отмечалась отрицательная корреляция данного фактора с уровнем протеинкиназы p38, тогда как в группе с низким ее содержанием имела место отрицательная корреляция с уровнем JNK. Высокий уровень AMPK также сопровождался снижением содержания проИЛ-1 и протеинкиназы p70-S6K1. Противовоспалительные эффекты AMPK, проявлявшиеся, в частности, снижением продукции проИЛ-1 и ИЛ-18, очевидно, связаны с торможением процесса трансляции белка за счет ограничения активности протеинкиназы p70-S6K1 в активированных МНК [32, 33]. Указанные изменения сопровождалось снижением продукции растворимой формы CD40L – маркера активированных Т-лимфоцитов. При этом повышенный уровень AMPK был также ассоциирован с тенденцией к нормализации содержания в клетке БТШ90, eNOS, продукции NO и CD152. Таким образом, очевидно, что AMPK выступает в качестве модулятора активности MAPK/SAPK-сигнального пути, способствуя нормализации функционального состояния ИКК, в частности Т-лимфоцитов и макрофагов [34–36]. При этом AMPK участвует в вазоактивной регуляции, способствуя повышению продукции вазодилатирующих факторов. В случае исходно низкого содержания в клетке AMPK, дальнейший рост ее содержания

способствует повышению продукции ПГЕ2, на что указывает соответствующее значение коэффициента корреляции. Одним из возможных механизмов положительного влияния AMPK на продукцию ПГЕ2 в данном случае могло являться повышение активности простагландин Е-синтазы, опосредованное AMPK. Напротив, на фоне исходно высокого уровня AMPK в случае дальнейший рост концентрации ее в клетке ассоциирован со снижением продукции простагландина, что, очевидно, связано с ограничением воспалительных механизмов под влиянием AMPK, в частности, связанных с активацией циклооксигеназ протеинкиназой p38 и продукцией ИЛ-18.

Учитывая роль иммунных механизмов в патогенезе АГ, дисрегуляция активности ключевых участников иммунного ответа – Т-лимфоцитов играет важную роль в прогрессировании заболевания и развитии его осложнений. При этом активация Т-регуляторных клеток способствует торможению атерогенеза и ангиопатии, тогда как активация макрофагов и Т-хелперов 1-го типа ускоряет развитие поражений органов-мишеней. В этих условиях результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что повышение активности протеинкиназы AMPK способствует снижению провоспалительной реактивности Т-лимфоцитов, активации продукции эндогенных вазодилаторов, ограничению внутриклеточного стресса за счет сокращения дефицита БТШ90 [37]. Указанные эффекты опосредованы изменением активности сигнального пути, регулирующего метаболические процессы в клетке, в частности PI3K/AKT/mTOR/p70-S6K1, а также MAPK/SAPK-сигнального пути, определяющего реактивность ИКК [38–43].

Учитывая значимую роль протеинкиназы AMPK в регуляции функциональной активности ИКК у пациентов с АГ, принимая во внимание важную роль иммунной регуляции в патогенезе поражений органов-мишеней, представляется обоснованным применение с целью коррекции ее активности соответствующих активаторов, таких как метформин и ресвератрол, для чего целесообразна предварительная оценка содержания данной протеинкиназы в МНК [44–46].

Выводы

1. У обследованных пациентов АГ ассоциирована с дефицитом вазодилатирующих факторов сочетающимся с провоспалительной активацией иммунокомпетентных клеток опосредованной стимуляцией JNK-зависимого сигнального пути в МНК.

2. Протеинкиназа AMPK способствует активации противовоспалительных и вазодилатирующих механизмов за счет ограничения активности стресс-активируемого сигнального пути в МНК, снижения продукции проИЛ-1 и ИЛ-18, повышения продукции NO и ПГЕ2, нормализации внутриклеточного уровня eNOS и БТШ90.

3. Влияние протеинкиназы AMPK на иммунные и вазоактивные механизмы существенным образом зависит от ее исходного содержания в МНК. При этом высокий уровень AMPK способствует противовоспалительной регуляции МНК, низкий – ассоциируется с вазоактивными механизмами.

4. Учитывая значимую роль протеинкиназы АМРК в регуляции функциональной активности ИКК у пациентов с АГ, в целях нормализации реактивности МНК на фоне низкого внутриклеточного содержания, целесообразно применение стимуляторов активности АМРК, таких как метформин и ресвератрол.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical standards

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, ставшем материалом для настоящей статьи, давали письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этической комиссией УЗ «Калужская областная клиническая больница», протокол № 2 от 18.02.2019 г. / All patients and volunteers who participated in the study that became the material for this article signed a voluntary informed consent. The study was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (2013). The study protocol was approved by the ethical commission of the Kaluga Regional Clinical Hospital, protocol № 2 of February 18, 2019.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Шляхто Е.В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 800 с. [Cardiology. National leadership / eds by Shlyakhto E.V. 2nd, rev. and exp. ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2022:800. (in Russ.)].
2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 4. – С. 32–36. [Stacenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;(4):32-36. (in Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786 (возможно, 37–86?). [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2018. – 512 с. [Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St-Petersburg, Foliant Publishing House, 2018:512. (in Russ.)].
5. Взаимосвязи между продукцией тимозина 1а и состоянием внутриклеточных сигнальных механизмов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови при артериальной гипертензии / Логаткина А.В., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2020. – Т. 64, №1. – С. 39–46. [Logatkina AV, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar SS. Immunomodulating mechanisms for biological effect of thymosin 1a in arterial hypertension. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. 2020;64(1):39-46 (in Russ.)]. Doi: 10.25557/0031-2991.
6. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца / Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №3. – С. 238–244. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. Klinicheskaya medicina. 2017;95(3):238-244. (in Russ.)]. Doi: 10.12737/44351.
7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фунд. иссл. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 371–375. [Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG. Depression of anti-stress mechanisms as the basis for the development of the pathological process. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(2):371-375. (in Russ.)]. Doi: 10.1044/k22571-005.
8. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиореоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 61–65. [Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2018;20(11):61-65. (in Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091.
9. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–35. [Gavriluk EV, Konoplya AI, Karaulov AV. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertonia. Immunologiya. 2016;37(1):29-35. (in Russ.)]. Doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35.
10. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Уровни цитокинов в сыворотке крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии и риск формирования метаболического синдрома (МС) // Рос. иммунол. журн. – 2019. – Т. 13, № 22. – С. 900–902. [Radaeva OA, Simbirtsev AS. Levels of peripheral blood cytokines and the risk for metabolic syndrome in patients with stage II essential hypertension. Russ J Immunol. 2019;13(22):900-902. (in Russ.)]. Doi: 10.31857/S102872210006549-8.
11. Huang Yq, Jie L, Chen Jy. The relationship between soluble CD40 ligand level and atherosclerosis in white-coat hypertension. J Hum Hypertens. 2018;32:40-45. Doi: 10.1038/s41371-017-0016-z.
12. Шевченко О.П., Природова О. Ф., Шевченко А.О. и др. Уровень в крови лиганда CD40 - активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. тер. и профил. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 39–45. [Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO, Orlova OV, Britov AN. The blood level of the CD40 ligand - the activity of vascular inflammation and long-term prognosis in patients with coronary heart disease. Cardiovasc ther prevent. 2008;7(1):39-45. (in Russ.)].
13. Rodríguez C, Muñoz M, Contreras C, Prieto D. AMPK, metabolism, and vascular function. FEBS J. 2021; 288(12): 3746-3771. Doi: 10.1111/febs.15863.

14. Andris F, Leo O. AMPK in lymphocyte metabolism and function. *Int Rev Immunol*. 2015;34(1):67-81. Doi: 10.3109/08830185.2014.969422.
15. Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, Dupuy F, Galicia-Vázquez G, Yurchenko E, Raissi TC, van der Windt GJ, Viollet B, Pearce EL, Pelletier J, Piccirillo CA, Krawczyk CM, Divangahi M, Jones RG. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity*. 2015;42(1):41-54. Doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.030.
16. Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vasc Pharmacol*. 2015;74:38-48. Doi: 10.1016/j.vph.2015.05.008.
17. Pigarevskii PV, Maltseva SV, Snegova VA, Davydova NG. Role of interleukin-18 in destabilization of the atherosclerotic plaque in humans. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(6):821-824.
18. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018;281(1):138-153. Doi: 10.1111/immr.12616.
19. Mayer KA, Smole U, Zhu C, Derdak S, Minervina AA, Salnikova M, Witeneder N, Christamentl A, Boucheron N, Waidhofer-Söllner P, Trauner M, Hoermann G, Schmetterer KG, Mamedov IZ, Bilban M, Ellmeier W, Pickl WF, Gualdoni GA, Zlabinger GJ. The energy sensor AMPK orchestrates metabolic and translational adaptation in expanding T helper cells. *FASEB J*. 2021;35(4):e21217. Doi: 10.1096/fj.202001763RR.
20. Zhao Y, Hu X, Liu Y, Dong S, Wen Z, He W, Zhang S, Huang Q, Shi M. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway. *Mol. Cancer*. 2017;16(1):79. Doi: 10.1186/s12943-017-0648-1.
21. Han Q, Zhang X, Xue R, Yang H, Zhou Y, Kong X, Zhao P, Li J, Yang J, Zhu Y, Guan Y. AMPK potentiates hypertonicity-induced apoptosis by suppressing NFκB/COX-2 in medullary interstitial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1897-1911. Doi: 10.1681/ASN.2010080822.
22. Kawano Y, Sato H, Goto K, Nishida M, Nasu K. The inhibitory effect of AMP-activated protein kinase (AMPK) on chemokine and prostaglandin production in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):188. Doi: 10.1186/s12958-021-00867-1.
23. Astakhova A, Chistyakov D, Thomas D, Geisslinger G, Brüne B, Sergeeva M, Namgaladze D. Inhibitors of Oxidative Phosphorylation Modulate Astrocyte Inflammatory Responses through AMPK-Dependent Ptg2 mRNA Stabilization. *Cells*. 2019;8(10):1185. Doi: 10.3390/cells8101185.
24. Bae CH, Kim JW, Ye SB, Song SY, Kim YW, Park SY, Kim YD. AMPK induces MUC5B expression via p38 MAPK in NCI-H292 airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;409(4):669-674. Doi: 10.1016/j.bbrc.2011.05.062.
25. Логаткина А.В., Никуфоров В.С., Бондарь С.С. и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов I-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии. *CardioСоматика*. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 16–21. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS et al. Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2020;11(3):16-21. (in Russ.)]. Doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408.
26. Aslam M, Ladilov Y. Emerging Role of cAMP/AMPK Signaling. *Cells*. 2022;11(2):308. Doi: 10.3390/cells11020308.
27. Ou H, Liu C, Feng W, Xiao X, Tang S, Mo Z. Role of AMPK in atherosclerosis via autophagy regulation. *Sci China Life Sci*. 2018;61(10):1212-1221. Doi: 10.1007/s11427-017-9240-2.
28. Zhang Q, Wang L, Wang S, Cheng H, Xu L, Pei G, Wang Y, Fu C, Jiang Y, He C, Wei Q. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):78. Doi: 10.1038/s41392-022-00925-z.
29. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред миокарда у больных с артериальной гипертензией / Терехов И.В., Солодухин К.А., Никуфоров В.С., Ломоносов А.В. // *Рос. кардиол. журн.* – 2013. – № 5 (103). – С. 40–43. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2013;(5(103)):40-43. (in Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43.
30. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Никуфоров В.С. и др. Роль антиоксидантов в регуляции воспалительного ответа клеток цельной крови на фоне их стимуляции митогенами и липополисахаридом // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. – 2022. – № 4. – С. 29–39. [Logatkina AV, Bondar SS, Nikiforov VS, Bondar NV, Terekhov IV, Parfenyuk VK. 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 biol., med. and pharm. chemistry*. 2022;(4):29-39. (in Russ.)]. Doi: 10.29296/25877313-2022-04-05.
31. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никуфоров В.С. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови // *Физиотерапевт*. – 2013. – № 1. – С. 26–32. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Features of the biological effect of low-intensity microwave irradiation under conditions of antigenic stimulation of whole blood mononuclears. *Physiotherapist*. 2013;(1):26-32. (in Russ.)].
32. Tavares MR, Pavan IC, Amaral CL, Meneguello L, Luchessi AD, Simabuco FM. The S6K protein family in health and disease. *Life Sci*. 2015;(131):1-10. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.001.
33. Minamitani C, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Kato K, Natsume H, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. p70 S6 kinase limits tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;315(1-2):195-200. Doi: 10.1016/j.mce.2009.10.005.
34. Martínez-Méndez D, Mendoza L, Villarreal C, Huerfana L. Continuous Modeling of T CD4 Lymphocyte Activation and Function. *Front Immunol*. 2021;12:743559. Doi: 10.3389/fimmu.2021.743559.
35. Yang Y, Jia Y, Ning Y, Wen W, Qin Y, Zhang H, Du Y, Li L, Jiao X, Yang Y, Liu G, Huang M, Zhang M. TAK1-AMPK Pathway in Macrophages Regulates Hypothyroid Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):599-612. Doi: 10.1007/s10557-020-06996-w.
36. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии / Хадартцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 206–216. [Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):206-216. (in Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216.
37. Zhang L, Yi Y, Guo Q, Sun Y, Ma S, Xiao S, Geng J, Zheng Z, Song S. Hsp90 interacts with AMPK and mediates acetyl-CoA carboxylase phosphorylation. *Cell Signal*. 2012;24(4):859-865. Doi: 10.1016/j.cellsig.2011.12.001.
38. Roberts RJ, Hallee L, Lam CK. The Potential of Hsp90 in Targeting Pathological Pathways in Cardiac Diseases. *J Pers Med*. 2021;11(12):1373. Doi: 10.3390/jpm11121373.

39. Chen Y, Ge Z, Huang S, Zhou L, Zhai C, Chen Y, Hu Q, Cao W, Weng Y, Li Y. Delphinidin attenuates pathological cardiac hypertrophy via the AMPK/NOX/MAPK signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5362-5383. Doi: 10.18632/aging.102956.

40. Nader N, Ng SS, Lambrou GI, Pervanidou P, Wang Y, Chrousos GP, Kino T. AMPK regulates metabolic actions of glucocorticoids by phosphorylating the glucocorticoid receptor through p38 MAPK. *Mol Endocrinol*. 2010;24(9):1748-1764. Doi: 10.1210/me.2010-0192.

41. Yuan J, Dong X, Yap J, Hu J. The MAPK and AMPK signalings: interplay and implication in targeted cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):113. Doi: 10.1186/s13045-020-00949-4.

42. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol*. 2016;28(5):514-524. Doi: 10.1016/j.smim.2016.10.009.

43. Han F, Li C-F, Cai Z et al. The critical role of AMPK in driving Akt activation under stress, tumorigenesis and drug resistance. *Nat Commun*. 2018;9(1):4728. Doi: 10.1038/s41467-018-07188-9.

44. Hasanvand A. The role of AMPK-dependent pathways in cellular and molecular mechanisms of metformin: a new perspective for treatment and prevention of diseases. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):775-788. Doi: 10.1007/s10787-022-00980-6.

45. Feng X, Chen W, Ni X, Little PJ, Xu S, Tang L, Weng J. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:682853. Doi: 10.3389/fimmu.2021.682853.

46. Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends*

Endocrinol Metab. 2017;28(8):545-560. Doi: 10.1016/j.tem.2017.05.004.

Информация об авторах

Логаткина Анна Владимировна – врач терапевт, аспирант, Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского, г. Калуга, Россия, e-mail: logatkina_a@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института, Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского, г. Калуга, Россия, e-mail: trft@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6548-083X.

Authors information

Logatkina Anna V. – therapist, postgraduate student, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia, e-mail: logatkina_a@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

Nikiforov Viktor S. – Dr. med. Sci., Professor, Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Professor of the Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

Terekhov Igor V. – Candidate of Medical Sciences, Docent, Candidate (PhD) of Medical Sciences, Department of Internal Medicine, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia, e-mail: trft@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6548-083X.