

**ТЕРМИНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ IL1/TOLL И NF-KB СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В
МОНОНУКЛЕАРАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПНЕВМОНИИ И
ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ЧАСТОТОЙ 1 ГГц**

А.А. ВОЕВОДИН*, С.С. БОНДАРЬ**, И.В. ТЕРЕХОВ**

* ФГБОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

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

Аннотация. В исследовании обсуждается содержание в мононуклеарных лейкоцитах (МНК) ключевых компонентов *IL1/TOLL*-сигнального пути, включая фактор транскрипции *AP-1*, субъединицы *p50* фактора транскрипции *NF-kB*, киназы *TBK1*, каспазы-1 а так же проинтерлейкина-1, *IL-4*, -10, -12, -17A. Показано, что у пациентов, перенесших инфекционно-воспалительный процесс наблюдается дефицит *p50*, снижение активности ингибитора ядерного фактора *NF-kB* (*IkB*), повышенный уровень *AP-1*, снижение продукции *IL-4*, *IL-17A*, *proIL-1*, на фоне повышения в клетке уровня каспазы-1 и содержания *TBK1*. На фоне облучения цельной крови низкоинтенсивным микроволновым излучением частотой 1 ГГц наблюдается тенденция к нормализации уровня *IkB*, *AP-1*, *TBK1*, каспазы-1.

Ключевые слова: *IL1/TOLL*-сигнальный путь, микроволны, *NF-kB*, *AP-1*, *IL-17A*.

**TERMINAL COMPONENTS IL1/TOLL AND NF-KB OF SIGNALING PATHWAYS IN
MONONUCLEAR CELLS WHOLE BLOOD IN RECOVALESCENTS PNEUMONIA AND POSSIBILITY
OF THEIR CORRECTION BY LOW-INTENSITY RADIATION FREQUENCY 1 GHZ**

S.S. BONDAR*, I.V. TEREKHOV*, A.A. VOEVODIN**

*Tula State University, Prospekt Lenina 92, Tula, 300012, Russia

**Russian Military Medical Academy, Akademika Lebedeva street, 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract. The study discusses the content in mononuclear leukocytes (MNCs) the key-components of the *IL1/TOLL*-signaling pathways and *NFKB* in healthy persons and patients with infectious-inflammatory process, including the transcription factor *AP-1*, the *p50* subunit of the transcription factor *NF-kB*, *TBK1* kinase, caspase-1 as well as prointerleukin-1, *IL-4*, -10, -12, -17A. It was revealed that subclinical infectious inflammatory process and the lack of adapting molecules *TIRAP*, *MyD88* *TRAF3* are accompanied by increased levels in the MNC *TAB1*, *NF-KB* and *proil-1*. Also, the microwaves contribute to the content in the *OLS* *TRAF3*, *TRAM*, *IRAK4* and reduction of caspase-1.

Key words: *IL1/TOLL*-signaling pathway, *MyD88*, microwave, *NF-KB*, *AP-1*, *IL-17A*.

Введение. Играя важную роль в развитии врожденных механизмов иммунного ответа, в частности, в неспецифической защите организма от разнообразных инфекционных агентов, *IL-1/TOLL*-сигнальный путь обеспечивает рецепцию потенциально патогенных для организма компонентов с последующим запуском саногенетического ответа [12]. Проводя сигналы от паттерн-распознающих рецепторов, в частности, толл-подобных рецепторов (*TLR*), распознающих различные по своей химической природе паттерны патогенности, *IL-1/TOLL*-

сигнальный путь обеспечивает активацию механизмов врожденного иммунного ответа, а так же инициацию ответа острой фазы [17]. Основную роль в передаче сигнала с рецептора внутрь клетки от бактериальных патогенов играют адапторные протеины *MyD88/TIRAP*, обеспечивающие непосредственную активацию внутриклеточных молекулярных каскадов, приводящую к активации транскрипционных факторов *NF-kB* и *AP-1* и синтезу клеткой ключевого инициатора воспаления – интерлейкина (*IL*)-1 [20]. При этом активация указанных

факторов так же приводит к транскрипции генов ПРР, усиливая неспецифический ответ клетки на патогены за счет повышения эффективности распознавания паттернов патогенности и активации соответствующих эффекторных каскадов [17,20]. В свою очередь противовирусный ответ индуцируется адапторным протеином *TRAM*, активирующим интерферон-регулирующие транскрипционные факторы, в частности, *IRF3* и *IRF7*, запускающие продукцию интерферонов (ИФН) I типа [23]. При этом действуя через собственный рецепторный аппарат, активируя адапторную киназу *IRAK4*, ИЛ-1 стимулирует активацию *IRF7*, а посредством киназы *TBK1* – активацию *IRF3*, что способствует продукции клетками противовирусных ИФН, в частности, ИФН β и ИФН α [18,22,23,25].

Таким образом, в целом, активность процессов саногенеза, определяющая характер реакции организма на патоген, находится в зависимости от состояния *IL-1/TOLL*-сигнального пути, обеспечивающего проведение информационного сигнала цитокинов, в частности ИЛ-1 до исполнительного аппарата клетки, активирующих ответ острой фазы, регулирующих противовирусную и антимикробную защиту [13,15]. При этом воздействие на организм достаточно мощных стрессоров, в частности, компонентов патогенных микроорганизмов и вирусов, зачастую приводит к дизрегуляции внутриклеточных молекулярных механизмов саногенеза, что определяет необходимость поиска новых факторов, способных стимулировать восстановление нормальных межмолекулярных взаимодействий [15]. Одним из таких факторов является низкоинтенсивное электромагнитное излучение (ЭМИ) крайневысокочастотного и сверхвысокочастотного диапазона [19,21]. В частности, ЭМИ частотой 1 ГГц (микроволновый диапазон частот) проявляет выраженную биотропную активность, оказывая на пролиферацию и дифференциацию мезенхимальных клеток, в частности фибробластов [19,25,10].

Учитывая актуальность поиска новых факторов регуляции внутриклеточных процессов, **целью настоящего исследования** являлось изучение влияния микроволнового излучения на частоте резонансной прозрачности водосодержащих сред на содержание в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови практически здоровых лиц, а так же пациентов перенесших острый инфекционно-

воспалительный процесс нижних отделов респираторного тракта, регуляторных и эффекторных компонентов *IL-1/TOLL*-сигнального пути и ядерного фактора транскрипции.

Материалы и методы исследования. Проведение клинического исследования было одобрено Ученым советом и Локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

В соответствии с поставленной целью обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения на 15-17-е сутки заболевания в возрасте от 20 до 35 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых лиц в возрасте 20-33 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забирившаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены.

При работе с образцами использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). В ходе проведения исследования по 1 мл цельной крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды (*DMEM*), гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл), формируя две подгруппы в каждой группе. После формирования подгрупп, флаконы с клеточной культурой экспериментальной подгруппы подвергали воздействию микроволн и затем оба образца (облученный и контрольный) помещали в термостат (37 °С).

Облучение образцов крови проводили с помощью генератора сигналов *HP8664A* с использованием излучающей антенны магнитного типа в дальней зоне облучателя, непосредственно перед их помещением в термостат [8,9].

Спустя 24 часа на градиенте плотности фикола-верографина ($\rho=1,077$) выделяли МНК с последующим приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности производили с использованием счетчика клеток *TC20* (*Bio-Rad*, США). Надосадочную жидкость (супернатанты) собирали, аликвотировали и замораживали для последующего проведения анализа.

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 Na₄P₂O₇, 2 mM Na₂VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1% коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при t = + 4-5 °C) в течение 15 минут. Ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76 °C.

В полученных ядерно-цитоплазматических лизатах методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали содержание протеинкиназы TBK1 (*Tank binding kinases*), каспазы-1, проинтерлейкина-1 (проИЛ-1), фактора транскрипции AP-1, а так же субъединицы p50 ядерного фактора транскрипции NF-κB (*NF-κB*). Кроме того определяли (в условных единицах на нг белка – ед/нг) уровень фосфорилирования по серину в положении 32 формы ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB (*IκB*). В межклеточной жидкости (клеточных супернатантах) определяли концентрацию ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17А.

При проведении ИФА использовали наборы реактивов CUSABIO BIOTECH (Китай). Анализ проводили на анализаторе Personal LAB (*Adaltis Italia S.p.A.*, Италия).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (x), 25 и 75 процентиля (25-75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием критерия знаков [11].

Результаты и их обсуждение. Содержание в МНК компонентов IL-1/TOLL-сигнального пути у практически здоровых лиц и реконвалесцентов ВП, а так же оценка статистической значимости выявленных межгрупповых различий, представлены в табл. 1.

Результаты исследования содержания МНК обследованных лиц компонентов IL-1/TOLL-сигнального пути выявили статистически значимое повышение уровня TBK1 в среднем на 7,7% (p=0,018), AP-1 на 85,1% (p<0,00001). На этом фоне в основной группе выявлено снижение уровня p50 на 23,3% (p=0,012), ИЛ-17А на 15,7% (p=0,00004), ИЛ-4 на 25,1% (p=0,000005). Кроме

того у реконвалесцентов ВП имеет место снижение уровня фосфорилирования IκB на 6,3% (p=0,017). Так же у реконвалесцентов имеет место тенденция к повышению уровня каспазы-1, а так же продукции ИЛ-10, наблюдающаяся на фоне снижения содержания в МНК проИЛ-1 и продукции ИЛ-12.

Таблица 1

Содержание исследованных факторов в группах

Фактор	Группы				Уровень Значимости различий, p
	Основная		Контрольная		
	x	25-75%	x	25-75%	
проИЛ-1, нг/мл	2,18	2,13-2,35	2,23	2,1-2,4	0,7
IκB, ед/нг	0,3	0,26-0,3	0,32	0,29-0,45	0,017
Каспаза-1, нг/мл	0,83	0,8-0,83	0,82	0,8-0,83	0,21
ИЛ-4, нг/мл	2,24	2,23-2,25	2,99	2,7-3,0	0,000005
ИЛ-10, нг/мл	14,5	14,48-14,51	14,3	14,1-14,5	0,7
ИЛ-12, нг/мл	2,45	2,23-2,87	2,47	2,1-3,0	1,0
ИЛ-17А, нг/мл	2,15	2,13-2,17	2,55	2,25-2,99	0,00004
TBK1, нг/мл	48,8	48,67-48,9	45,3	45,1-48,3	0,018
AP-1, нг/мл	0,285	0,283-0,291	0,154	0,11-0,2	0,0000001
NF-κB, нг/мл	0,566	0,561-0,63	0,738	0,61-0,77	0,012

Результаты проведенного исследования позволяют говорить об угнетении иммунного ответа и его дизрегуляции у реконвалесцентов ВП. Снижение уровня p50, фосфорилирования IκB, на фоне повышения содержания в клетке AP-1 и TBK1, указывают на дизрегуляцию иммунных механизмов, проявляющейся угнетением продукции ИЛ-4 и ИЛ-17А, поддерживающих адаптивный иммунный ответ и сопрягающие его с естественными механизмами доиммунной защиты.

Динамика исследованных факторов в группе контроля представлена на рис. 1.

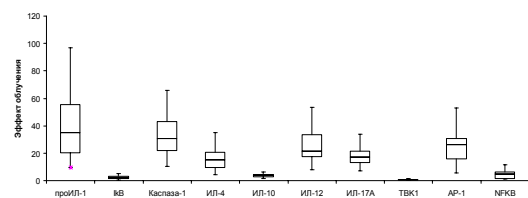


Рис.1. Динамика исследованных показателей в облученных культурах группы контроля. Примечание: эффект облучения – различие уровня исследуемого показателя в облученных культурах, в сравнении с необлученными (%)

Проведенный анализ показал, микроволны способствуют повышению содержания в клетке

проИЛ-1в среднем на 34,3% ($p=0,012$), а так же снижению уровня каспазы-1 на 31,7% ($p=0,011$). Кроме того, облучение стимулирует повышение содержание в МНК фактора транскрипции *AP-1* в среднем на 25% ($p=0,017$), *NF-κB* на 5,0% ($p=0,051$). Так же в облученных культурах отмечена стимуляция продукции цитокинов, при этом уровень *ИЛ-12* в облученных культурах возрос в среднем на 23,1% ($p=0,018$), *ИЛ-4* на 18,1% ($p=0,023$), *ИЛ-17A* – на 19,8% ($p=0,021$), *ИЛ-10* на 1,8% ($p=0,11$). Микроволны способствуют снижению уровня фосфорилирования *IκB* в среднем на 9,1% ($p=0,033$), повышая при этом содержание в МНК киназы *TBK1* на 1,3% ($p=0,18$).

Динамика исследованных факторов в основной группе представлена на рис. 2.

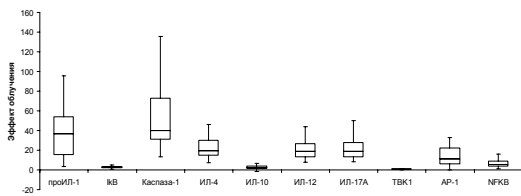


Рис. 2. Динамика исследованных показателей в облученных культурах основной группы
Примечание: эффект облучения – различие уровня исследуемого показателя в облученных культурах, в сравнении с необлученными (%).

Результаты анализ свидетельствуют о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц стимулируют повышение содержание в МНК фактора транскрипции *AP-1* в среднем на 23,3% ($p=0,027$), *NF-κB* на 5,8% ($p=0,049$). Так же в облученных культурах отмечена стимуляция продукции цитокинов, при этом уровень *ИЛ-12* в облученных культурах возрос в среднем на 21,5% ($p=0,025$), *ИЛ-4* на 20,4% ($p=0,021$), *ИЛ-17A* – на 21,5% ($p=0,018$), *ИЛ-10* на 5,2% ($p=0,05$). Микроволны способствуют повышению уровня фосфорилирования *IκB* в среднем на 5,3% ($p=0,049$), снижая при этом содержание в МНК киназы *TBK1* на 0,2% ($p=0,2$), а каспазы-1 на 52,5 % ($p=0,011$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффекты облучения в отношении проИЛ-1 в основной группе составляют 90% от группы контроля, *IκB* – 60%, *ИЛ-12* – 90%, *TBK1* – 20%, *AP-1* – 90%. Эффекты облучения в отношении содержания в клетке каспазы-1 в основной группе превышают таковые группы контроля на 70%, *NF-κB* на 20%, *ИЛ-4* и *ИЛ-17A* на

10%, *ИЛ-10* в 2,8 раза. Проведенный анализ показал, что облучение, в целом, способствует сокращению различий основной группы и группы контроля по уровню каспазы-1 в 1,7 раза, *TBK1* на 2,1%, *AP-1* на 10,3%, *NF-κB* на 0,3%, степени фосфорилирования *IκB* на 21,8%. При этом межгрупповые различия уровня *ИЛ-4* и *ИЛ-17A* в облученных культурах сокращались на 0,7 и 0,9% соответственно. Вместе с тем, микроволны способствуют усилению межгрупповых различий продукции *ИЛ-10* на 24,1%, *ИЛ-12* на 18,5%, а так же содержания в МНК проИЛ-1 на 10,7%.

Результаты проведенного исследования указывают на формирование у пациентов, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс выраженных изменений в МНК, определяющих изменение реактивности к различным внешним воздействиям, включая цитокины ответа острой фазы и чужеродных компонентов. При этом, у реконвалесцентов ВП отмечается повышение уровня в МНК протеинкиназы *TBK1*, обеспечивающего сопряжение *IL-1/TOLL*, *MAPK/SAPK* и *ИФН/IRF* сигнальных путей.

Вместе с тем, содержание *NF-κB* в основной группе было ниже, чем в группе контроля, что позволяет говорить о формировании у реконвалесцентов условий для гипореактивности МНК в отношении цитокинов семейства *ИЛ-1* (*ИЛ-1*, *ИЛ-18*, *ИЛ-33*) и молекул патогенности, распознаваемых, в частности *TLR*. На этом фоне однократное облучение клеток цельной крови микроволнами, способствует повышению исходно сниженного уровня ядерного фактора транскрипции *NF-κB* и продукции цитокинов, в частности *ИЛ-17A* и *ИЛ-4*. Таким образом, выявленные эффекты микроволн способствуют усилению защитных реакций организма в ответ на бактериальные и вирусные инвазии и повышение устойчивости клеток к патогенам [8,9].

Учитывая, что под влиянием облучения наблюдается повышение уровня фосфорилирования терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути, в частности, *p38* и *ERK*, можно полагать, что низкоинтенсивные микроволны обладают модулирующим эффектом в отношении неспецифической клеточной реактивности, реализующимся за счет изменения чувствительности внутриклеточных сигнальных путей, определяющих проведение сигналов от

физических и химических стимулов, включая митогены и факторы роста [27].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что микроволны частотой 1 ГГц обладают способностью активировать в клетках цельной крови немедленных генов предранней реакции, за счет изменения содержания в клетке ключевых компонентов *IL-1/TOLL*-сигнального пути и компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути, в частности протеинкиназы *TAB1* [8,9,27]. Очевидно, что резонансные микроволны частотой 1 ГГц, оказывая системное влияние на внутриклеточные процессы, обеспечивают усиление сопряжения сигнальных путей, реализующих стресс-лимитирующие клеточные реакции с молекулярными каскадами, регулирующими адаптивный иммунный ответ. Выявленные эффекты, возможно, реализуются за счет изменения содержания в клетке цитозольной протеинкиназы *IRAK4*, а так же адапторных протеинов *MyD88* и *TRAM*, приводящих к повышению продукции МНК интерлейкинов и хемокинов [6,7,26,27].

Анализ существующих модельных биофизических представлений показывает, что первичной мишенью микроволн частотой 1 ГГц могут являться молекулы воды, поглощающие резонансное излучение и передающие принятую энергию на биомолекулы, активируя последние [19,21]. Формирующиеся при этом структурные изменения водного матрикса, очевидно, являются определяющим фактором, способствующим изменению транскрипции соответствующих генов, изменению содержания в клетке рассматриваемых молекулярных мишеней, модификации функциональной активности МНК, а так же негемопоэтических клеток, что подчеркивает универсальность биологических эффектов микроволн в отношении различных типов клеток [1,5,8,24]. Активирующее влияние микроволн в отношении *IL-1*-зависимых сигнальных путей в иммунокомпетентных клетках, может являться одним из механизмов противоопухолевого действия низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц [3,4]. Изменение содержания в клетке ключевых регуляторов метаболизма под влиянием облучения, позволяет говорить о том, что микроволны частотой 1 ГГц способны модифицировать процессы, лежащие в основе клеточной гибели, в частности, апоптоза и аутофагии, влияя на

процессы клеточного старения. Результаты исследований свидетельствуют о возможности формирования рассматриваемых биологических эффектов микроволн так же за счет эпигенетической модификации продукции клеткой исследованных факторов, что указывает на целесообразность более тщательного исследования особенностей влияния микроволн на живые организмы [2].

Заключение. Постклиническая фаза остро инфекционно-воспалительного процесса сопровождается повышением в МНК содержания *AP-1* и протеинкиназы *TBK1*, а так же снижением продукции *IL-4* и *IL-17A*. Указанные изменения наблюдаются на фоне снижения в клетках содержания субъединицы *p50* ядерного фактора транскрипции *NF-κB*, а так же уровня фосфорилирования его ингибитора – *IκB*. Указанные обстоятельства позволяют говорить о том, что постклиническая фаза ВП протекает на фоне дисрегуляции адаптивного иммунного ответа и неспецифической доиммунной защиты.

В МНК подвергнутых однократному облучению отмечено формирование тенденции к нормализации содержания каспазы-1, *TBK1*, *AP-1*, *NF-κB*, степени фосфорилирования *IκB*. Микроволны стимулируют продукцию цитокинов, в особенности *IL-17A* и *IL-12*, повышая сопряженность адаптивного и врожденного звеньев иммунного ответа.

Способствуя снижению содержания в МНК каспазы-1, обеспечивающей трансформацию провоспалительных проинтерлейкинов семейства *IL-1* в активные цитокины, наиболее выраженному в основной группе, микроволны ограничивают провоспалительную реактивность клеток цельной крови. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют рассматривать низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц в качестве фактора, способного регулировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток, в том числе, за счет модуляции внутриклеточного процессинга ключевых провоспалительных цитокинов.

Оказывая системное влияние на клетки, микроволны за счет сравнительно невысокого изменения содержания ключевых маркеров, обеспечивают значимые биологические эффекты, в том числе изменение пролиферации и активности фагоцитоза.

Литература

References

1. Бондарь С.С., Терехов И.В. Состояние IL1/TOLL-сигнального пути в мононуклеарных лейкоцитах в постклиническую фазу острого инфекционно-воспалительного процесса нижних отделов респираторного тракта под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. Vol. 4-6. P. 1088–1093.
 2. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процесс дегидратационной самоорганизации гистона H1 / Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. №3. С. 27–31.
 3. Морфологические аспекты противоопухолевого эффекта низкоинтенсивного микроволнового резонансного излучения в эксперименте / Гудцкова Т.Н., Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Vol. 150, №11. С. 595–600.
 4. Суханова М.И., Гудцкова Т.Н., Жукова Г.В. Изучение морфологических и морфометрических особенностей саркомы 45 после воздействия низкоинтенсивным микроволновым резонансным излучением на крыс-опухоленосителей // Сибирский онкологический журнал. 2010. № S1. С. 100–101.
 5. 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. Vol. 22, №2. С. 55–60.
 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. Т. 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. Т. 11, №4. С. 67–72.
 8. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, №6. С. 541–544.
 9. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов
- Terehov IV, Bondar' SS. Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on the state of the antiviral protection of cells in whole blood with community-acquired pneumonia and in healthy individuals]. International journal of applied and fundamental research. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2015;22(2):55-60. Russian.
- Brill' GE, Egorova AV, Bugaeva IO, et al. The Influence of low-intensity electromagnetic radiation on the process of dehydration self-organization of histone H1. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;(3):27-31. Russian.
- Gudckova TN, Zhukova GV, Garkavi LH, et al. Morfofunkcional'nye aspekty protivopuholevogo jeffekta nizkointensivnogo mikrovolnovogo rezonansnogo izlucheniya v jeksperimente [Morphofunctional aspects of the antineoplastic effect of low-intensity microwave resonance radiation in the experiment]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2010;150(11):595-600. Russian.
- Suhanova MI, Gudckova TN, Zhukova GV. The Study of morphological and morphometric features of sarcoma 45 after exposure to low-intensity microwave resonance radiation in rats-tumor-carriers. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010;S1:100-1. Russian.
- Terehov IV, Bondar' SS. Features of biological action of microwave radiation on the antiviral defense of whole blood in community-acquired pneumonia and in the healthy people. Vestnik novykh meditsinskikh tehnologiy. 2015;22(2):55-60. Russian.
- Terehov IV, Bondar' SS, Hadarcev AA. The Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low-intensity microwave radiation. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2016;61(6):380-4. Russian.
- Terehov IV, Soloduhin KA, Ickovich VO, Nikiforov VS. Osobennosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na produkciju citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nicnoj pnevmonii [Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia]. Citokiny i vospalenie. 2012;11(4):67-72. Russian.
- Terehov IV, Soloduhin KA, Nikiforov VS, et al. Vlijaniye nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye processy v mononuklearah pri pnevmonii [The effects of low intensity microwave radiation on intracellular processes in mononuclear cells in pneumonia]. Medicinskaja immunologija. 2012;14(6):541-4. Russian.
- Terehov IV, Hadarcev AA, Bondar' SS. Sostojanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoj krovi rekonvalescentov vnebol'nicnoj

- внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №3. С. 23–28. DOI: 10.17116/kurort2016323-28.
10. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014).
 11. Хромущин В.А., Хадарцев А.А., Бучель В.Ф., Хромущин О.В. Алгоритмы и анализ медицинских данных: учебное пособие. Тула: Тульский полиграфист, 2010. 123 с.
 12. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. 2006. Т. 124. С. 783–801.
 13. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation / Ben-Sasson S.Z., Hu-Li J., Quiel J. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol. 106(17). P. 7119–7124.
 14. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood*. 2011. Vol. 117(14). P. 3720–3732.
 15. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation / Garn H., Bahn S., Baune B.T. [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138(1). P. 47–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.046.
 16. Essential role of IRAK-4 protein and its kinase activity in Toll-like receptor-mediated immune responses but not in TCR signaling / Kawagoe T., Sato S., Jung A. [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. 2007. Vol. 204(5). P. 1013–1024. DOI: 10.1084/jem.20061523.
 17. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11(5). P. 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863.
 18. Perry A.K., Chow E.K., Goodnough J.B., Yeh W.C., Cheng G. Differential requirement for TANK-binding kinase-1 in type I interferon responses to toll-like receptor activation and viral infection // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 199(12). P. 1651–1658.
 19. Petrosyan V.I. Resonance RF Emission from Water // *Technical Physics Letters*. 2005. Vol. 31(12). P. 1007–1008.
 20. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia / Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T. [et al.] // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178(3). P. 1896–1903.
 21. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature / Sinitsyn N.I., Yolkin V.A., Gulyaev Yu.V. [et al.] // *Critical Reviews in*
- pnevmonii pod vlijaniem mikrovolnovogo izlucheniya [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2016;93(3):23-8. DOI: 10.17116/kurort2016323-28. Russian.
- Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Cytokine production by whole blood cells of the reconvalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity Microwave irradiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* [internet]. 2014[cited 2014 Jun 30];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>.
- Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel' VF, Khromushin OV. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh [Algorithms and analysis of medical data]: uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2010. Russian.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801.
- Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106(17):7119-24.
- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-32.
- Garn H, Bahn S, Baune BT, et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2016;138(1):47-56. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.046.
- Kawagoe T, Sato S, Jung A, et al. Essential role of IRAK-4 protein and its kinase activity in Toll-like receptor-mediated immune responses but not in TCR signaling. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(5):1013-24. DOI: 10.1084/jem.20061523.
- Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010;11(5):373-384. DOI: 10.1038/ni.1863.
- Perry AK, Chow EK, Goodnough JB, Yeh WC, Cheng G. Differential requirement for TANK-binding kinase-1 in type I interferon responses to toll-like receptor activation and viral infection. *J. Exp. Med.* 2004;199(12):1651-8.
- Petrosyan VI. Resonance RF Emission from Water. *Technical Physics Letters*. 2005;31(12):1007-8.
- Quinton LJ, Jones MR, Simms BT, et al. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2007;178(3):1896-903.
- Sinitsyn NI, Yolkin VA, Gulyaev YuV, et al. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature. *Critical Reviews in Biomed-*

- Biomedical Engineering. 2000. Vol 28(1-2). P. 269–305.
22. Solis M., Romieu-Mourez R., Goubau D., Grandvaux N., Mesplede T., Julkunen I., Nardin A., Salcedo M., Hiscott J. Involvement of TBK1 and IKKepsilon in lipopolysaccharide-induced activation of the interferon response in primary human macrophages // *Eur. J. Immunol.* 2007. Vol. 37(2). P. 528–539.
 23. TRAM is required for TLR2 endosomal signaling to type I IFN induction / Stack J., Doyle S.L., Connolly D.J. [et al.] // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193(12). P. 6090–6102. DOI: 10.4049/jimmunol.1401605.
 24. 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. Vol. 30(2). P. 80–85.
 25. Takeuchi O., Hemmi H., Akira S. Interferon response induced by Toll-like receptor signaling // *J. Endotoxin. Res.* 2004. Vol. 10(4). P. 252–256.
 26. Involvement of p38 MAPK, JNK, p42/p44 ERK and NF-kappaB in IL-1beta-induced chemokine release in human airway smooth muscle cells / Wuyts W.A., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. [et al.] // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97(7). P. 811–817.
 27. Zarubin T., Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway // *Cell. Res.* 2005. Vol. 15(1). P. 11.
- ical Engineering. 2000;28(1-2):269-305.
- Solis M, Romieu-Mourez R, Goubau D, Grandvaux N, Mesplede T, Julkunen I, Nardin A, Salcedo M, Hiscott J. Involvement of TBK1 and IKKepsilon in lipopolysaccharide-induced activation of the interferon response in primary human macrophages. *Eur. J. Immunol.* 2007;37(2):528-39.
- Stack J, Doyle SL, Connolly DJ, et al. TRAM is required for TLR2 endosomal signaling to type I IFN induction. *J. Immunol.* 2014;193(12):6090-102. DOI: 10.4049/jimmunol.1401605.
- 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.
- Takeuchi O, Hemmi H, Akira S. Interferon response induced by Toll-like receptor signaling. *J. Endotoxin. Res.* 2004;10(4):252-6.
- Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, et al. Involvement of p38 MAPK, JNK, p42/p44 ERK and NF-kappaB in IL-1beta-induced chemokine release in human airway smooth muscle cells. *Respir. Med.* 2003;97(7):811-7.
- Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell. Res.* 2005;15(1):11.