

ЭКСПРЕССИЯ TOLL- И NOD-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, УРОВЕНЬ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ И ПРОДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА ПОД ВЛИЯНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ЧАСТОТОЙ 1 ГГц

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

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

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

Аннотация. В статье рассматривается влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц на состояние неспецифической противовирусной защиты организма человека и животных. Исследовано влияние микроволн частотой 1 ГГц на экспрессию клетками цельной крови рецепторов паттернов патогенности, в частности, *TLR4*, *NLRP10*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NLRX1*, а так же *RIG-I*-зависимой хеликазы *LGP2*. Проведенный анализ показал, что микроволны частотой 1 ГГц в большей степени стимулирует повышение экспрессии *TLR4* и *NLRX1*. Кроме того в облученных клетках снижается уровень белков *RNF125* и *OTUD5*, что определяет ускорение процессов биodeградации внутриклеточных пептидов, в том числе, вирусной природы. Показана возможность стимуляции микроволнами продукции интерферона и содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови регуляторов противовирусной защиты, в частности хеликазы *LGP2* при 20-ти минутной экспозиции облучения.

Ключевые слова: *IFN β* , микроволновое излучение, *IRF3*, *LGP2*, *NOD*-подобные рецепторы, *TLR4*, *NLRX1*.

EXPRESSION THE TOLL- AND NOD-LIKE RECEPTORS, THE LEVELS IN MONONUCLEAR CELLS WHOLE BLOOD, REGULATORY FACTORS OF ANTIVIRAL DEFENSE AND INTERFERON PRODUCTION PRODUCT UNDER THE INFLUENCE OF LOW-INTENSITY MICROWAVE RADIATION WITH A FREQUENCY OF 1 GHZ

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

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

**Russian Military Medical Academy, Academician Lebedev Str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract. The article discusses the issue of increasing non-specific antiviral defense in humans and animals using low-level microwave radiation with a frequency of 1 GHz. The influence of microwaves at 1 GHz for the products of *TLR4*, *NLRP10*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NLRX1* was studied. The analysis showed that irradiation in a greater degree stimulates the increase in *TLR4* and *NLRX1*. In addition, under the influence of microwaves in the cells, the level of protein *RNF125* and *OTUD5* reduced, which determines the slowing down of updates of the cell proteome. The possibility of stimulating the production of interferon and the cell regulators of antiviral protection when exposed to whole blood microwave frequency of 1 GHz with an exposure of 20 minutes.

Key words: *IFN β* , microwave radiation, *IRF3*, Toll-like receptors, *LGP2*, *NOD*-like receptors, *TLR4*, *NLRX1*.

Актуальность поиска новых способов повышения резистентности организма человека и животных к вирусной инфекции диктуется высокой распространенностью вирусов в окружающей среде, их устойчивостью к различным дезинфектантам, а так же недостаточной эффективностью существующих методов профилактики, в том числе вакцинации и химиотерапии [1, 2].

Хорошо известно, что эффективность противовирусной защиты организма в существенной степени определяется состоянием внутриклеточных молекулярных систем распознавания чужеродной генетической информации и ее разрушения. При этом способность клетки быстро наращивать продукцию интерферонов I типа, вызывающего экспрессию генов соответствующих белков, в частности протеинкиназ, активирующих биodeградацию вирусных частиц, определяет устойчивость организма к вирусной инфекции [3, 4]. Так же известно, что противовирусная защита организма существенно ослабляется на фоне стрессов, при развитии тяжелых форм соматических заболеваний, а так же после перенесенных инфекций [5].

В распознавании чужеродных агентов важнейшее значение принадлежит *паттерн-распознающим рецепторам* (PPR), в частности, *TOLL*, *NOD* и *RIG-I* подобным рецепторам, обеспечивающим активацию программ разрушения и элиминации чужеродной генетической информации [3, 6]. При этом активация

внутриклеточных эффекторных механизмов осуществляется за счет проведения сигнала по *IL-1/TOLL*, *MAPK/SAPK* и *IRF/IFN*-сигнальным путям [7, 8]. Очевидно, что повышение содержания в клетке ключевых компонентов данных путей будет способствовать усилению противовирусной защиты организма [6-8]. Повышение противовирусной резистентности может быть реализовано за счет усиления функциональной активности сигнальных путей идентификации и разрушения компонентов вирусного генома и протеома, а так же модификации продукции клетками информационных молекул – цитокинов, включая *интерлейкины* (ИЛ), интерфероны, а так же эндогенные антимикробные пептиды, активирующие соответствующие межклеточные взаимодействия между основными иммунокомпетентными и антигенпрезентирующими клетками организма [6, 8]. Повышение уровня белков, обеспечивающих торможение репликации вирусного генома, а так же ускоряющих протеосомную деградацию компонентов вирусного протеома, так же является возможным механизмом повышения устойчивости клетки к инфекции. Кроме того, запуск механизма аутофагии может являться потенциально саногенным механизмом защиты организма, в случае вирусного инфицирования.

В последнее время показана возможность повышения эффективности внутриклеточных молекулярных систем, включая сигнальные и эффекторные, используя биотропные свойства микроволнового и миллиметрового излучения [9-12]. При этом воздействие на мононуклеарные лейкоциты электромагнитного излучения повышает их активность и способствует элиминации патогена из организма, воздействие на негемопоэтические клетки стимулирует их дифференцировку и пролиферацию, влияние излучения на опухолевые клетки сопровождается усилением контроля пролиферации и активации апоптоза [13-19].

Проведенные исследования свидетельствуют об иммуномодулирующем действии низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на состояние противовирусной защиты клеток цельной крови. В частности, микроволны способствуют повышению содержания в *мононуклеарных лейкоцитах цельной крови* (МНК) ключевого регулятора противовирусной защиты – митохондриального белка *MAVS*, что позволяет рассматривать низкоинтенсивные микроволны в качестве стимулятора противовирусной защиты организма [19].

Вместе с тем, влияние микроволнового излучения на экспрессию *рецепторов, распознающих паттерны патогенности* (ППР) ассоциированные с вирусной инфекцией, а так же их влияние на содержание в МНК факторов, принимающих участие в процессах биodeградации белковых молекул, в том числе компонентов вирусного протеома, изучено недостаточно, что обусловило проведение настоящего исследования.

Цель исследования – оценка влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц на компоненты противовирусной защиты клеток цельной крови, включая внутриклеточные системы распознавания паттернов патогенности, ассоциированных с вирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования служила венозная кровь практически здоровых лиц ($n=30$) и лиц, перенесших *внебольничную бактериальную пневмонию* (ВП) нетяжелого течения ($n=30$) в возрасте 20-35 лет (средний возраст $22,5 \pm 2,5$ года) – группа – «ВП». Путем разделения пробы крови на две части, формировали две подгруппы в каждой группе. Первая (1) подгруппа включала необлученные образцы крови, 2-я – образцы, подвергнутые СВЧ-облучению при *плотности потока мощности излучения* (ППМ) $0,1$ мкВт/см².

Исследование эффектов СВЧ-облучения проводили с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Для проведения исследования 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, гепарин 2,5 Ед/мл, и гентамицин 100 мкг/мл. Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02», на частоте $1000 \pm 0,03$ МГц [20-22].

После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат (37°C) с последующим выделением МНК с использованием пробирок *Vacutainer* (*Becton Dickinson*, США), содержащих 2,0 мл фиколла ($\rho=1,077$), разделительный гель, в качестве антикоагулянта – гепарин лития. Подготовка лизатов МНК осуществлялась в соответствии с рекомендациями производителя наборов реагентов для проведения *иммуноферментного анализа* (ИФА), для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащей 5×10^6 МНК. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20* (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность клеток в культуре составляла более 90%.

В лизате МНК методом ИФА определяли концентрацию митохондриального противовирусного сигнального белка *MAVS*, *RIG-I*-подобного рецептора 3-го типа – хеликазы *LGP2* (*DHX58*), *трансмембранного протеина 173* (*TMEM173*), *интерферон-регулирующего фактора-3* (*IRF3*), *белка ассоциированного с аутофагией* (*ATG12*), *Е3-убиквитин лигазы* (*RNF125*), *протеина содержащего домен OTU5* (*OTUD5*). Концентрацию *интерферона- β* (*IFN β*), а так же растворимых форм ППР (*TLR4*, *NLRP10*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NLRX1*), определяли в клеточном супернатанте. При проведении исследования использовали наборы реагентов производства *CUSABIO BIOTECH* (Китай). Анализ проводили на анализаторе *Personal LAB* (*Adaltis Italia S.p.A.*, Италия).

Статистическую обработку проводили в программе *STATISTICA 7,0*. В процессе исследования рас-

считывалось среднее значение (x) и медиана (Me) исследуемого показателя, а так же 25 и 75 процентиля выборки (q_{25} ; q_{75}). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью U -критерия Манна-Уитни (в случае независимых измерений) и с помощью W -критерия Вилкоксона, в случае зависимых выборок [39].

Результаты и их обсуждение. Содержание исследованных факторов в группах представлено в табл. 1.

Таблица 1

Уровень исследованных факторов в группе контроля

Фактор	Естественное содержание				СВЧ-облучение			
	x	q_{25}	Me	q_{75}	x	q_{25}	Me	q_{75}
<i>MAVS</i> , пг/мл	0,523	0,345	0,45	0,7	0,613	0,45	0,565	0,775
<i>LGP2</i> , пг/мл	0,079	0,061	0,074	0,096	0,086	0,069	0,083	0,104
<i>ATG12</i> , пг/мл	0,16	0,102	0,194	0,219	0,183	0,141	0,201	0,224
<i>TMEM173</i> , пг/мл	0,903	0,84	0,855	0,965	1,0	0,945	0,96	1,035
<i>RNF125</i> , пг/мл	0,828	0,755	0,875	0,9	0,908	0,825	0,96	0,99
<i>OTUD5</i> , пг/мл	0,778	0,735	0,78	0,82	0,718	0,71	0,715	0,725
<i>IRF3</i> , пг/мл	1,59	1,42	1,6	1,76	1,64	1,48	1,65	1,8
<i>TLR4</i> , нг/мл	0,723	0,57	0,63	0,875	0,838	0,67	0,765	1,005
<i>NLRP10</i> , нг/мл	1,412	1,204	1,412	1,62	1,408	1,2	1,407	1,616
<i>NLRP12</i> , нг/мл	0,693	0,558	0,734	0,829	0,699	0,562	0,739	0,835
<i>NLRP3</i> , нг/мл	0,723	0,64	0,714	0,807	0,728	0,644	0,719	0,812
<i>NLRX1</i> , нг/мл	0,598	0,516	0,61	0,68	0,603	0,521	0,615	0,685
<i>IFNβ</i> , нг/мл	2,328	1,915	2,43	2,74	2,408	1,995	2,515	2,82

Полученные данные позволяют говорить о том, что у практически здоровых лиц в МНК уровень протеина *MAVS* превышает содержание регулятора его активности – *LGP2* в среднем в 6,6 раз. Кроме того, проведенный анализ показал, что у практически здоровых лиц, из числа исследованных растворимых форм ПРР, преобладает уровень *NLRP10*, являющийся отрицательным регулятором активации каспазы-1, тормозящим процессинг про интерлейкинов в активные формы ИЛ-1 и ИЛ-18. Его уровень у практически здоровых лиц превышает практически в 2 раза, уровень *NLRP3*. Проведенный анализ так же показал, что уровень убиквитин-лигазы *RNF125* практически соответствует содержанию протеина, обеспечивающего деубиквитинилирование – *OTUD5*, превышая уровень последнего всего на 6,4 %.

Результаты оценки исследованных факторов в основной группе, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Уровень исследованных факторов в основной группе (пг/мл)

Фактор	Естественное содержание				СВЧ-облучение			
	x	q_{25}	Me	q_{75}	x	q_{25}	Me	q_{75}
<i>MAVS</i> , пг/мл	0,631	0,485	0,635	0,79	0,694	0,55	0,7	0,86
<i>LGP2</i> , пг/мл	0,086	0,067	0,085	0,105	0,105	0,073	0,091	0,145
<i>ATG12</i> , пг/мл	0,121	0,109	0,127	0,132	0,139	0,128	0,137	0,152
<i>TMEM173</i> , пг/мл	0,775	0,585	0,77	0,825	0,835	0,63	0,825	0,91
<i>RNF125</i> , пг/мл	0,62	0,405	0,7	0,81	0,679	0,475	0,75	0,885
<i>OTUD5</i> , пг/мл	0,525	0,355	0,495	0,67	0,5	0,315	0,485	0,645
<i>IRF3</i> , пг/мл	1,486	1,29	1,505	1,615	1,539	1,34	1,565	1,675
<i>TLR4</i> , нг/мл	1,169	0,515	1,22	1,63	1,324	0,65	1,44	1,78
<i>NLRP10</i> , нг/мл	1,449	1,329	1,457	1,534	1,445	1,325	1,452	1,53
<i>NLRP12</i> , нг/мл	0,795	0,736	0,822	0,848	0,801	0,742	0,827	0,854
<i>NLRP3</i> , нг/мл	0,629	0,591	0,637	0,67	0,634	0,596	0,642	0,674
<i>NLRX1</i> , нг/мл	0,614	0,438	0,69	0,754	0,619	0,444	0,694	0,758
<i>IFNβ</i> , нг/мл	1,795	1,705	1,815	1,87	1,871	1,775	1,9	1,955

Проведенный анализ содержания исследованных факторов показал, что реконвалесценция острого инфекционно-воспалительного процесса характеризуется статистически значимым снижением уровня *ATG12* на 246,9 %о ($U=288,0$; $Z=3,4$; $p=0,0004$), *TMEM173* на 274 %о ($U=204,0$; $Z=4,4$; $p=0,000003$), *RNF125* на 250,8 %о ($U=221,0$; $Z=4,2$; $p=0,00001$), *OTUD5* на 324,8 %о ($U=144,0$; $Z=5,2$; $p=0,000000$), *IRF3* на 65,3 %о ($U=401,0$; $Z=2,1$; $p=0,036$). Так же в основной группе отмечено снижение уровня растворимой формы *NLRP3* на 130,5 %о ($U=291,0$; $Z=3,4$; $p=0,0005$), а продукции *IFN β* на 228,8 %о ($U=512,0$; $Z=4,0$; $p=0,00005$). Вместе с тем в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение содержания *MAVS* на 617,6 %о ($U=391,0$; $Z=2,2$; $p=0,027$), хеликазы *LGP2* на 92,4 %о ($U=370,0$; $Z=2,5$; $p=0,013$). Так же, в основной группе имело место повышение уровня растворимой формы *TLR4* на 617,6 %о ($U=417,0$; $Z=1,9$; $p=0,058$), *NLRP12* на 147,5 %о ($U=392,5$; $Z=2,2$; $p=0,028$), *NLRP 10* на 26,3 %о ($U=540,0$; $Z=0,4$; $p=0,67$), *NLRX1* на 27,6 %о ($U=504,0$; $Z=0,9$; $p=0,4$).

Таким образом, проведенный анализ показал, что в основной группе содержание регуляторного протеина *MAVS* в среднем превышает уровень хеликазы *LGP2* в 7,3 раза, что на 10,1 % выше, чем в группе контроля. Кроме того, у реконвалесцентов ВП уровень противовоспалительного регулятора – *NLRP10* превышал в 2,3 раза уровень активатора воспаления – *NLRP3*, а содержание протеина *RNF125* при этом превышало уровень *OTUD5* на 18 %.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что перенесенная бактериальная инфекция сопровождается угнетением сигнального пути, обеспечивающего синтез *IFN β* и защиты от вирусов обусловленной процессингом ИЛ-1 и ИЛ-18, за счет повышения экспрессии *NLRP10* и *NLRP12* блокирующих данный механизм. Кроме того, наблюдаемое снижение уровня *IRF3* и *TMEM173* определяет возможность снижения чувствительности МНК к противовирусным интерферонам и угнетения продукции *IFN β* , что так же способствует ослаблению противовирусной защиты. В этих условиях, повышение содержания в клетках убиквитин-лигазы *RNF125* способствует негативной регуляции функционального состояния *RIG-I* зависимых механизмов распознавания вирусного генетического материала, обеспечивая ускорение протеосомной биодеградации соответствующих субстратов белковой природы [24, 25]. Вместе с тем, повышенный уровень в МНК фактора *MAVS* на фоне относительного снижения содержания *LGP2*, может рассматриваться как компенсаторный механизм, определяющий возможность сохранения необходимой для эффективной стимуляции экспрессии генов интерферонов I типа, реактивности МНК [23-26].

Величина эффекта микроволнового излучения частотой 1 ГГц на культуру клеток цельной крови контрольной группы представлена на рис. 1.

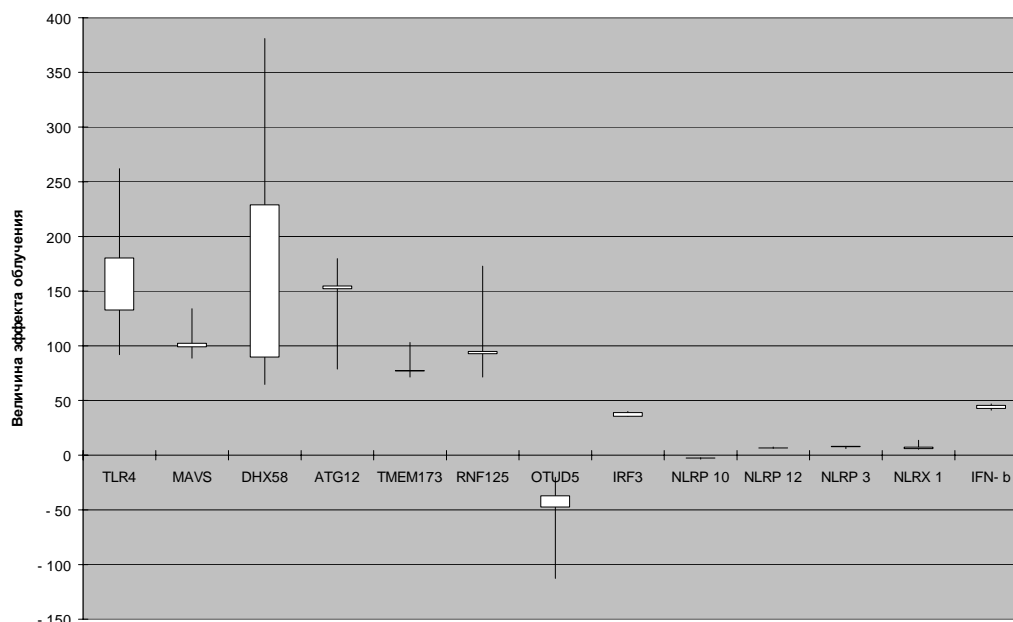


Рис.1. Эффекты облучения в группе контроля

Примечание: величина эффекта облучения – различие концентрации соответствующего фактора в облученной культуре в сравнении с необлученной (%о); вертикальные линии отражают максимальный и минимальный уровень показателя, значения, лежащие в диапазоне 25%; 75% представлены в виде прямоугольника

Проведенный анализ биологических эффектов облучения культуры клеток цельной крови основной группы показал, что влияние микроволн на уровень белка *MAVS*, составило в среднем 99,2 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), а в случае исходно низкого содержания в клетке, стимулированный прирост его содержания в МНК составил 134,0 %. Уровень отрицательного регулятора *MAVS* – хеликазы *LGP2* на этом фоне возрастал в среднем на 228,9 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), снижаясь в случае исходно низкого уровня – на 89,6 %, напротив возрастая при исходно высоком на 381,1 %. Уровень протеина *TMEM173*, положительного регулятора экспрессии генов интерферонов, под влиянием микроволн возрастал, в среднем, на 77,4 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), в случае исходно низкого содержания повышение составляло 76,9 %, в случае высокого – 103,0 %, что существенно ниже, чем влияние облучения на уровень *LGP2*.

Содержание в клетке фактора *IRF3*, обеспечивающего активацию генов интерферонов I класса, под влиянием облучения, в среднем, увеличивалось на 35,3 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), существенно не отличаясь при различном исходном уровне. На фоне выявленных изменений, продукция $IFN\beta$ в среднем возрастала на 42,5 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), так же существенно не завися от исходного содержания интерферона в межклеточной среде.

Под влиянием микроволн частотой 1 ГГц изменялось так же содержание факторов, обеспечивающих убиквитинилирование белков. Проведенный анализ показал, что в облученных клетках уровень *E3*-лигазы (*RNF125*), возрастал в среднем на 94,8 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), при снижении содержания протеина *OTUD5*, обеспечивающего деубиквитинилирование, в среднем на 47,6 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$). Указанное обстоятельство определяет ускорение обновления внутриклеточного протеома в облученных культурах, за счет ускорения биодegradации пептидов. При этом повышение уровня *RNF125* в облученных культурах в случае исходно высокого и низкого содержания его в клетке составило 172,8 % и 92,6 % соответственно. Сопоставление полученных результатов, с величиной эффектов микроволн в отношении *OTUD5*, составивших соответственно 112,7 % и 37,3 %, позволяет говорить о согласованном характере формирующихся под влиянием облучения молекулярных изменений, отражающих системность развивающихся в облученных культурах молекулярных изменений.

Проведенный анализ показал, что в облученных культурах МНК наблюдалось статистически значимое изменение экспрессии изучаемых паттерн-распознающих рецепторов, в особенности *TLR4*, экспрессия которого в облученных культурах возрастала в среднем на 132,6 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$). В случае исходно низкой экспрессии стимулированный микроволнами прирост экспрессии *TLR4* составил 262,1 %, в тех же культурах, где его уровень соответствовал медиане исследованной выборочной совокупности, рост составил 180,3 %, при исходно высоком уровне – всего 92,0 %. Уровень NOD-подобных рецепторов под влиянием облучения изменялся менее выражено. Так, уровень *NLRX1* возрастал в среднем на 7,3 %, а в случае минимального уровня – на 13,7 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$). На этом фоне уровень *NLRP12* возрастал на 6,6 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), а *NLRP3* на 8,0 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), практически не завися от исходной экспрессии. Уровень *NLRP10* в облученных культурах сокращался на 2,8 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$). Уровень белка *ATG12*, принимающего участие в активации аутофагии, под влиянием облучения повышался в среднем на 154,6 % ($T=0,0$; $Z=3,9$; $p=0,0001$), однако при исходно низком уровне данного фактора в клетке, стимулированный микроволнами прирост его содержания в МНК составил 179,7 %, а при исходно высоком – 152,1 %.

Таким образом, влияние низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на неспецифическую защиту клеток цельной крови практически здоровых лиц выражалось в преимущественном повышении содержания в МНК хеликазы *LGP2*, протеинов *ATG12* и *RNF125*, а так же усилением экспрессии *TLR4*. Указанные изменения позволяют говорить о способности микроволн частотой 1 ГГц в условиях спонтанной клеточной активности и отсутствия митогенной стимуляции понижать реактивность МНК, способствовать обновлению внутриклеточного протеома.

Величина эффекта микроволнового излучения частотой 1 ГГц на культуру клеток цельной крови основной группы представлена на рис. 2.

Проведенный анализ эффектов микроволн в отношении содержания исследованных факторов в основной группе показал, что максимальное влияние облучение оказывает на уровень в клетке белка *MAVS*, повышая его концентрацию в МНК в среднем на 172,2 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), а в случае исходно низкого уровня на 304,3 %. Уровень *LGP2* при этом возрастал в среднем на 98,7 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), несколько больше – в случае исходно низкого уровня – 131,1 %, высокого – 78,1 %. Содержание в МНК протеина *TMEM173*, положительного регулятора экспрессии генов интерферонов, под влиянием микроволн возрастало в среднем на 97,0 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$). В случае исходно низкого его содержания в клетке, СВЧ-стимулированное повышение *TMEM173* составляло 125,0 %, в случае высокого – 72,5 %.

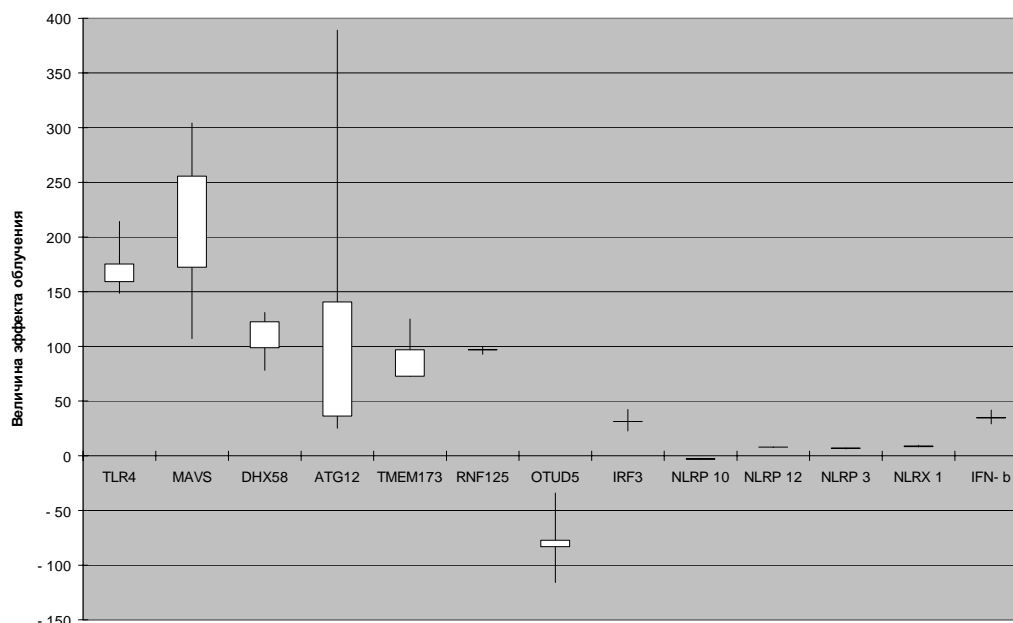


Рис.2. Эффекты облучения в основной группе

Примечание: величина эффекта облучения – различие концентрации соответствующего фактора в облученной культуре в сравнении с необлученной (%); вертикальные линии отражают максимальный и минимальный уровень показателя, значения, лежащие в диапазоне 25%; 75% представлены в виде прямоугольника

В культурах МНК под влиянием облучения, уровень фактора *IRF3*, в среднем, увеличился на 31,4 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0000$). При этом, в случае исходно низкого содержания в клетке *IRF3*, повышение его уровня в клетке составило 42,3 %, а в случае исходно высокого – 22,7 %, что существенно ниже, чем соответствующие эффекты микроволн в отношении других компонентов. Сочетание повышения уровня *IRF3* и *MAVS* позволяет говорить об усилении под влиянием облучения противовирусной защиты, за счет стимуляции экспрессии генов интерферонов I типа. На фоне выявленных изменений, продукция *IFNβ* в облученных культурах, в среднем, возрастала на 34,4% ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), повышаясь на 41,8 и 29,2% в случае исходно низкого и исходно высокого уровня его в супернатанте.

Под влиянием облучения в МНК так же изменялось содержание факторов, обеспечивающих убиквитинирование белков. Проведенный анализ показал, что в облученных клетках уровень *E3* лигазы (*RNF125*), возрастал в среднем на 96,7 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), при снижении содержания протеина *OTUD5* в среднем на 77,2 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), что определяло ускорение обновления внутриклеточного протеома в облученных культурах [31-33]. При этом, если уровень *RNF125* в случае исходно высокого и исходно низкого содержания его в клетке повышался практически равномерно (на 100,0 и 92,7 % соответственно), то уровень *OTUD5* в случае высокого его содержания сокращался более значительно, чем в случае низкого (115,9 и 34,0 % соответственно).

Проведенный анализ показал, что в облученных культурах наблюдалось статистически значимое изменение содержания изучаемых PPP. При этом под влиянием микроволн в наибольшей степени возрастал уровень растворимой формы *TLR4*, увеличиваясь в облученных культурах в среднем на 159,2 % ($T=60,0$; $Z=6,29$; $p=0,0001$), а в случае минимального уровня – на 175,4 %. В тех культурах, где его уровень соответствовал медиане выборочной совокупности, повышение составило 214,3 %. Уровень *NOD*-подобных рецепторов в облученных культурах изменялся менее значительно. Так, уровень *NLRX1* под влиянием облучения возрастал в среднем на 8,8 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), *NLRP12* на 7,9 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), а *NLRP3* на 6,6 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$), практически не завися от их исходной экспрессии. На этом фоне отмечено снижение в облученных культурах уровня *NLRP10* на 2,8 % ($T=0,0$; $Z=6,74$; $p=0,0001$).

Повышение уровня *NLRX1* в облученных культурах указывает на формирование негативного контроля активности *MAVS*-опосредованного противовирусного ответа и снижение активности данного сигнального пути. Повышение уровня *NLRX1* позволяет говорить об усилении сопряжения механизмов распознавания чужеродной генетической информации и *MAPK/SAPK*-сигнального пути [27-30]. Повышенный уровень *NLRP12* указывает на усиление противовоспалительной активности МНК преимущественно

за счет депрессии опосредованной фактором некроза опухоли провоспалительной активации. На этом фоне стимуляция экспрессии *NLRP3* указывает на возможность быстрой активации противовирусного ответа при появлении в клетке патогенных компонентов.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что низкоинтенсивные микроволны оказывают определенное влияние на механизмы клеточной аутофагии. Так, уровень белка *ATG12*, принимающего участие в активации аутофагии, под влиянием облучения повышался в среднем на 140,6 % ($T=0,0$; $Z=6,68$; $p=0,0000$), однако при исходно низком уровне данного фактора в клетке, стимулированный микроволнами прирост составил 389,2 %, а при исходно высоком – 25,2 %.

Таким образом, влияние низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на неспецифическую защиту клеток цельной крови пациентов, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс, выражается в преимущественном повышении содержания в клетках протеинов *MAVS*, *TMEM173* и *ATG12*, увеличения продукции *IFN β* и усиления экспрессии *TLR4* и *NLRX1*. Указанные эффекты свидетельствуют о способности микроволн активировать противовирусную защиту в условиях стимуляции МНК компонентами чужеродных молекул, а так же повышать исходно сниженную клеточную реактивность, в том числе за счет усиления продукции *IFN β* , и повышения содержания в клетке рецепторных и регуляторных компонентов системы противовирусного ответа.

Анализ результатов облучения исследуемой клеточной культуры, указывает на восприимчивость внутриклеточных молекулярных систем к микроволновому излучению. При этом биологические эффекты СВЧ-облучения находятся в определенной зависимости от функционального состояния клеток цельной крови, в частности, у больных и здоровых лиц, величина эффекта облучения различается.

Анализ эффектов облучения показал, что облучение культуры цельной крови здоровых лиц, сопровождается в наибольшей степени повышением внутриклеточного уровня *MAVS*. В два раза меньший по величине эффект отмечен в отношении *LGP2* и *TMEM173*. Повышение уровня интерферон-регулируемых факторов, способствовало повышению уровня *IRF3* и повышению экспрессии генов интерферонов I типа [19, 26]. Изменение функциональной активности МНК под влиянием микроволн частотой 1 ГГц, в частности, повышение фагоцитарной функции, очевидно, определяется модуляцией внутриклеточных рецептор-зависимых сигнальных путей, а так же за счет повышения активности ядерного фактора транскрипции *NF- κ B* [19, 34]. Пространственная синхронизация функциональной активности клеток, подвергнутых облучению, осуществляется цитокинами, являющимися информационными сигналами, опосредующими разнообразные межклеточные взаимодействия [18, 27, 37].

Проведенный анализ последствий однократного облучения клеток крови свидетельствует о значимом влиянии микроволн на процессы биодegradации и обновление протеома. Показано, что микроволны частотой 1 ГГц стимулируют повышение в МНК содержания убиквитин-конъюгирующего фермента *RNF125* и снижение уровня деубиквитилирующего протеина *OTUD5*. Указанное обстоятельство позволяет говорить о том, что под влиянием облучения происходит стимуляция обновления клеточного протеома, а так же ускорение degradation вирусных белков, при их появлении в клетке. Протективную роль так же играет повышение уровня белков регулирующих аутофагию, в частности *ATG12*. При этом инфицированная вирусом клетка может инициировать программу аутофагии для исключения репродукции вирусных частиц и инфицирования организма. Очевидно, что выявленные внутриклеточные молекулярные изменения, наблюдающиеся под влиянием низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц, нуждаются в более детальном исследовании.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что микроволны резонансной частоты молекул воды – 1 ГГц являются важным экоэкологическим фактором, модулирующим работу внутриклеточных противовирусных механизмов, оказывающим выраженное влияние на экспрессию в МНК цитозольных ПРР, распознающих вирусные компоненты, способствующим повышению продукции клетками противовирусного интерферона. Указанные изменения носят адаптивный характер, проявляясь, как у здоровых, так и у реконвалесцентов внебольничной пневмонии, способствуя повышению резистентности практически здоровых лиц и ее восстановлению – у пациентов, перенесших острое инфекционно-воспалительное заболевание. Высокая чувствительность внутриклеточного уровня хеликазы *LGP2* к низкоинтенсивному воздействию микроволн, определяет иммуномодулирующий эффект облучения, реализующийся в первую очередь в клетках, с угнетенной противовирусной активностью.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты указывают на саногенетический характер эффектов низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц и их протективную роль в межклеточных взаимодействиях. Пространственная синхронизация клеток цельной крови, подвергнутых облучению, опосредуется цитокинами, поддерживая биологические эффекты микроволн при их однократном воздействии на клетки в течение суток после однократного воздействия.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.
2. On behalf of Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care / Capelastegui A., España P.P., Bilbao A., Gamazo J., Medel F., Salgado J. et al. // *J. Infect.* 2010. №61. P. 364–371.
3. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell.* 2006. №124. P. 783–801.
4. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* 2010. V.11, №5. P. 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863.
5. Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву // *Военно-медицинский журнал.* 2009. Т. 330, №7. P. 24–28.
6. Shi H., Wu J., Chen Z.J., Chen C. Molecular basis for the specific recognition of the metazoan cyclic GMP-AMP by the innate immune adaptor protein STING // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112, №29. P. 8947–8952.
7. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // *Endocrine Reviews.* 2001. V. 22, №2. P. 153–183. DOI:10.1210/er.22.2.153.
8. Involvement of p38 MAPK, JNK, p42/p44 ERK and NF-kappaB in IL-1beta-induced chemokine release in human airway smooth muscle cells / Wuys W.A., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. // *Respir. Med.* 2003. V. 97, №7. P. 811–817.
9. Петросян В.И., Сеницын Н.И., Ёлкин В.А. Роль молекулярно-волновых процессов в природе и их использование для контроля и коррекции состояния экологических систем // *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2001. Т.5, №6. С. 62–129.
10. Бецкий О.В. Пионерские работы по миллиметровой электромагнитной биологии, выполненные в ИРЭ РАН // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.* 2003. №8. P. 11–20.
11. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Под ред. Хадарцева А.А., Еськова В.М., Яшина А.А., Козырева К.М. Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА», 2008. 372 с.
12. Петросян В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне // *Письма в ЖТФ.* 2005. Т. 31, №23. С. 29–33.
13. Гудкова Т.Н., Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. Морфофункциональные аспекты противоопухолевого эффекта низкоинтенсивного микроволнового резонансного излучения в эксперименте // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2010. Т. 150, №11. С. 595–600.
14. 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. V. 30. №2. P. 80–85.
15. Бондарь С.С., Терехов И.В. Продукция цитокинов и активность фагоцитирующих клеток цельной крови в условиях субклинического воспаления и их коррекция в эксперименте // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016. Т. 4-5, №46. С. 52–57.
16. 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. Т. 4, №6. С. 1088–1093.
17. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования не-теплового СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // *Физиотерапевт.* 2011. №4. С. 12–17.
18. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // *Фундаментальные исследования.* 2014. Т. 10, №4. С. 737–741.
19. 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. Т. 22, №2. P. 55–60.
20. Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2011. Т. 1, №5. С. 34–37.
21. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: A61N500, A61N502 № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.

22. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, №6. С. 541–544.
23. Satoh T., Kato H., Kumagai Y. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5 mediated antiviral responses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. №107. P. 1512–1517.
24. Takeuchi O., Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition // Current Opinion in Immunology. 2008. №20, P. 17–22.
25. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses // Nat. Immunol. 2004. №5. P. 730–737.
26. Sato M. Suemori H., Hata N. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α/β gene induction // Immunity. 2000. №13. P. 539–548.
27. Kellum J.A., Kong L., Fink M.P. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis // Arch. Intern. Med. 2007. №167, P. 1655–1663.
28. Calbo E., Alsina M., Rodríguez Carballeira M., Lite J., Garau J. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia // Eur. Respir. J. 2010. №35. P. 614–618.
29. Moore C.B., Bergstralh D.T., Duncan J.A. NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity // Nature. 2008. V. 451, №7178. P. 573–577. DOI: 10.1038/nature06501.
30. Tattoli I., Carneiro L.A., Je'hanno M. NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- κ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production EMBO // Rep. 2008. V.9, №3. P. 293–300. DOI:10.1038/sj.embor.7401161.
31. Ishikawa H., Ma Z., Barber G.N. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity // Nature. 2009 V. 461, №7265. P. 788–792.
32. Arimoto K., Takahashi H., Hishiki T., Konishi H., Fujita T., Shimotohno K. Negative regulation of the RIG-I signaling by the ubiquitin ligase RNF125 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104, №18. P. 7500–7005.
33. Shoji-Kawata S., Zhong Q., Kameoka M., Iwabu Y., Sapsutthipas S., Luftig R.B., Ikuta K. The RING finger ubiquitin ligase RNF125/TRAC-1 down-modulates HIV-1 replication in primary human peripheral blood mononuclear cells // Virology. 2007. V. 368, №1. P. 191–204.
34. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №3. С. 23–28. DOI:10.17116/kurort2016323-28.
35. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови // Физиотерапевт. 2013. № 1. С. 26–32.
36. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, №4. P. 67–72.
37. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI:10.12737/5025.
38. 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.
39. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Бучель В.Ф., Хромушин О.В. Алгоритмы и анализ медицинских данных. Тула, 2010. 36 с.

References

1. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, Tjurin IE, Rachina SA. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. Moscow; 2010. Russian.
2. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J et al. On behalf of Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. J. Infect. 2010;61:364-71.
3. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; 124:783-801.
4. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 2010;11(5):373-84. DOI: 10.1038/ni.1863.
5. Lebedeva MN, Grishhenko AV. Osobennosti techenija povtornyh vnebol'nichnyh pnevmonij u voennosluzhashhij po prizyvu [The course of recurrent pneumonias among conscripts]. Voennomedicinskij zhurnal. 2009;330 (7):24-8. Russian.
6. Shi H, Wu J, Chen ZJ, Chen C. Molecular basis for the specific recognition of the metazoan cyclic

GMP-AMP by the innate immune adaptor protein STING. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112(29):8947-52.

7. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews.* 2001;22(2):153–83. DOI:10.1210/er.22.2.153.

8. 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.

9. Sinitsyn NI, Yolkin VA, Gulyaev YuV. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature [The role of molecular wave processes in nature and their use for the control and correction of ecological systems]. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.* 2000; 28(1-2): 269-305. Russian.

10. Beckij OV. Pionerskie raboty po millimetrovoj jelektromagnitnoj biologii, vypolnennye v IRJe RAN [Pioneering work on millimeter electromagnetic biology, made in IRE RAS]. *Biomedicinskie tehnologii i radiojelektronika.* 2003;8:11-20. Russian.

11. Khadartsev AA, Es'kov VM, Jashina AA, Kozyrev KM, et al.. Sistemnye podhody v biologii i medicine (sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii) [Systems approaches in biology and medicine (system analysis, management and processing of information)]. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

12. Petrosyan VI. Resonance RF Emission from Water [Resonant emission of water in the radio]. *Technical Physics Letters.* 2005;31(12):1007-8. Russian.

13. Gudckova TN, Zhukova GV, Garkavi LH. Morfofunkcional'nye aspekty protivopuholevogo jeffekta nizkointensivnogo mikrovolnovogo rezonansnogo izluchenija v jeksperimente [Morphological and functional aspects of the antitumor effect of low intensity microwave radiation in resonance experiment]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2010;150(11):595-600. Russian.

14. 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.

15. Bondar' SS, Terehov IV. Produkcija citokinov i aktivnost' fagocitirujushih kletok cel'noj krovi v uslovijah subklinicheskogo vospalenija i ih korrekcija v jeksperimente [Cytokine production and activity of phagocytic cells in the whole blood subclinical inflammatory conditions and their correction in the experiment]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2016;4-5(46):52-7. Russian.

16. Bondar' SS, Terehov IV. Sostojanie IL1/TOLL-signal'nogo puti v mononuklearnyh lejkocitah v postklinicheskiju fazu ostrogo infekcionno-vospalitel'nogo processa nizhnih otdelov respiratornogo trakta pod vlijaniem nizkointensivnogo izluchenija chastotoj 1 GHz [Status IL1 / TOLL-signaling pathway in mononuclear leukocytes in Postclinical phase of acute infectious inflammation of the lower respiratory tract under the influence of low-intensity radiation at 1 GHz]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2016;4-6:1088-93. Russian.

17. Terehov IV, Soloduhin KA, Nikiforov VS. Issledovanie vozmozhnosti ispol'zovanija neteplovogo SVCh-izluchenija v reabilitacionnom periode u bol'nyh vnebol'nichnoj pnevmoniej []. *Fizioterapevt.* 2011; 4:12-7. Russian.

18. Terehov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS. Funkcional'noe sostojanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekcija SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and microwave radiation correction]. *Fundamental'nye issledovanja.* 2014;10(4):737-41. Russian.

19. Terehov IV, Bondar' SS. Osobennosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izluchenija na sostojanie protivovirusnoj zashhity kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i u zdorovyh lic [Features of the biological effect of low intensity microwave radiation on the state of the antiviral defense of whole blood cells with community-acquired pneumonia in healthy individuals]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2015;22(2):55-60. Russian.

20. Terehov IV, Petrosjan VI, Djagilev BL. Molekuljarnye mehanizmy immunoreabilitacii pri ispol'zovanii nizkointensivnogo SVCh-izluchenija [Molecular mechanisms immunorehabilitation using low-intensity microwave radiation]. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2011;1(5):34-7. Russian.

21. Vlaskin SV, Terehov IV, Petrosjan VI, inventors; LLC «Telemak», assignee. Sposob terapevticheskogo vozdejstvija na biologicheskie objekty jelektromagnitnymi volnami i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija [A method of therapeutic effect on biological objects with electromagnetic waves and a device for its implementation]. Russian Federation patent RU 2445134. Russian.

22. Terehov IV, Soloduhin KA, Nikiforov VS. Vlijanie nizkointensivnogo SVCh-obluchenija na vnutrikletochnye processy v mononuklearah pri pnevmonii [Effect of low-intensity microwave radiation on intracellular processes in mononuclear pneumonia]. *Medicinskaja immunologija.* 2012;14(6):541-44. Russian.

23. Satoh T, Kato H, Kumagai Y. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5 mediated antiviral responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107:1512-17. Russian.

24. Takeuchi O, Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition. *Current Opinion in Immunology.* 2008;20: 17-22.

25. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-

stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 2004;5:730-37.

26. Sato M, Suemori H, Hata N. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α/β gene induction. *Immunity.* 2000;13:539-48.

27. Kellum JA, Kong L, Fink MP. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1655-63.

28. Calbo E, Alsina M, Rodríguez Carballeira M, Lite J, Garau J. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010;35:614-18.

29. Moore CB, Bergstralh DT, Duncan JA. NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity. *Nature.* 2008; 451(7178):573-7. DOI: 10.1038/nature06501.

30. Tattoli I, Carneiro LA, Je'hanno M. NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- κ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production *EMBO Rep.* 2008;9(3):293-300. DOI:10.1038/sj.embor.7401161.

31. Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature.* 2009;461(7265):788-92.

32. Arimoto K, Takahashi H, Hishiki T, Konishi H, Fujita T, Shimotohno K. Negative regulation of the RIG-I signaling by the ubiquitin ligase RNF125. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(18):7500-5.

33. Shoji-Kawata S, Zhong Q, Kameoka M, Iwabu Y, Sapsutthipas S, Luftig RB, Ikuta K. The RING finger ubiquitin ligase RNF125/TRAC-1 down-modulates HIV-1 replication in primary human peripheral blood mononuclear cells. *Virology.* 2007;368(1):191-204.

34. Terehov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS. Sostojanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem mikrovolnovogo izlucheniya [Status retseptorzavisimyh signaling pathways in the peripheral blood of convalescent agranulocytes CAP 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.

35. Terehov IV, Soloduhin KA, Ickovich VO. Osobennosti biologicheskogo jeffekta nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya v uslovijah antigennoj stimuljatsii mononuklearov cel'noj krovi [Features of the biological effect of low intensity microwave irradiation under antigenic stimulation of whole blood mononuclear cells]. *Fizioterapevt.* 2013; 1: 26-32. Russian.

36. Terehov IV, Soloduhin KA, Ickovich VO. Osobennosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na produkciju citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii [Features of the biological effect of low intensity microwave radiation on cytokine production of whole blood cells with community-acquired pneumonia]. *Citokiny i vospalenie.* 2012;11(4):67-72. Russian.

37. Terehov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Cytokine production by whole blood cells convalescents CAP under the influence of low-intensity microwave radiation]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal)* . 2014 [cited 2014 Jun 30];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI:10.12737/5025.

38. Terehov IV, Bondar' SS, Khadartsev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnykh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v otsenke jeffektov nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya [Laboratory detection of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of low-intensity microwave radiation effects]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016;61(6):380-4.

39. Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel' VF, Bondar' SS. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh [Algorithms and analysis of medical data]. Tula; 2010. Russian.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и pod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения: 17.09.2016). DOI: 12737/21557.