

УДК 616.24-002.153: 616-002-008.953-092

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

Бондарь С.С., Терехов И. В.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: trft@mail.ru

В исследовании обсуждается содержание в мононуклеарных лейкоцитах (МНК) ключевых компонентов IL1/TOLL-сигнальных путей, в частности адапторных молекул и сигнальных трансдукторов у практически здоровых лиц и пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, на фоне облучения цельной крови низкоинтенсивным микроволновым излучением частотой 1 ГГц. Показано, что в МНК у пациентов, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс, отмечается дефицит TIRAP, IRAK1, TRAF3, сопровождающийся повышением уровня TAB1. Однократное воздействие на клетки низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц сопровождается повышением содержания в МНК указанных факторов, в особенности TRAF3 и TRAM.

Ключевые слова: неспецифическая резистентность, врожденный иммунный ответ, пневмония, IL1/TOLL-сигнальный путь, адапторные протеины, TRAF3, TRAM

THE STATUS OF THE IL1/TOLL SIGNALING PATHWAY IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN POST-CLINICAL PHASE OF ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESS OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT UNDER THE INFLUENCE OF LOW-INTENSITY RADIATION OF 1 GHZ

Bondar S.S., Terekhov I.V.

Tula State University, Tula, e-mail: trft@mail.ru

The study discusses the content in mononuclear leukocytes (MNCs) key components of the IL1/TOLL and INF/IRF-signaling pathways, including adaptor molecules, signal transducers, soluble forms of pattern-recognition receptors, interferon in healthy persons and of patients who had community acquired pneumonia on the background irradiation of the whole blood low-intensity microwave radiation at a frequency of 1 GHz. It is shown that for MNCs in patients after acute infectious-inflammatory process, there is a shortage TIRAP, IRAK1, TRAF3, accompanied by increased levels of TAB1. A single impact on the cells by low-intensity microwaves at a frequency of 1 GHz accompanied by an increase of these factors, particularly TRAF3 and TRAM.

Keywords: nonspecific resistance, innate immune response, pneumonia, IL1/TOLL-signaling pathway, adaptor proteins, TRAF3, TRAM

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 [5, 10, 15]. 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, в частности, инициацию ответа острой фазы [5, 15, 19]. Кроме того, данный сигнальный путь играет определяющую роль в реактивности клеток цельной крови в отношении цитокинов семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) [5].

Ключевыми компонентами рассматриваемого молекулярного каскада являются

адапторные протеины, непосредственно связанные с соответствующими рецепторами, из семейства ИЛ-1 и TLR. В частности, такими протеинами являются MyD88, TIRAP, TRAM, а так же ряд других молекул [15, 19]. Основную роль в передаче сигнала с рецептора внутрь клетки играют MyD88/TIRAP, обеспечивающие непосредственную активацию внутриклеточных молекулярных каскадов, приводящую в итоге к активации транскрипционного фактора NF-κB [16, 17, 19]. В месте с тем, противовирусный ответ обеспечивается за счет функционирования адапторного протеина TRAM, способного активировать интерферон-регулируемые транскрипционные факторы, в частности, IRF3 и IRF7, запуская продукцию клетками интерферонов (ИФН) I типа [5, 16].

В реализации механизмов активации клеточной реактивности на компоненты инфекционных агентов, а так же цитоки-

ны большое значение играют молекулы, активируемые адапторными протеинами, способные непосредственно активировать эффекторные внутриклеточные механизмы. Такими факторами, в рассматриваемом сигнальном пути, в частности, являются протеинкиназы IRAK1, IRAK4, TRAF3 [16, 17].

Активность процессов саногенеза, в частности, благоприятный исход острой инфекционной патологии находится в зависимости от состояния IL-1/TOLL-сигнального пути, обеспечивающего проведение информационного сигнала цитокинов, компонентов патогенов до исполнительного аппарата клетки, активирующих ответ острой фазы [5, 17].

При этом воздействие на организм достаточно мощных стрессоров, в частности, компонентов патогенных микроорганизмов и вирусов, зачастую приводит к дисрегуляции внутриклеточных молекулярных механизмов саногенеза, что определяет необходимость поиска новых факторов, способных стимулировать восстановление нормальных межмолекулярных взаимодействий [4, 6, 10, 14]. Одним из таких факторов является низкоинтенсивное электромагнитное излучение (ЭМИ) крайневых высокочастотного и сверхвысокочастотного диапазонов [1, 2, 13, 14]. В частности, ЭМИ частотой 1 ГГц (микроволновый диапазон частот) проявляет выраженную биотропную активность, способствуя нормализации иммуноэндокринных взаимосвязей при острой воспалительной патологии органов дыхания, а так же метаболических изменений у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [3, 7, 13].

Учитывая высокую актуальность поиска новых факторов регуляции внутриклеточных процессов, целью настоящего исследования являлось оценка содержания в мононуклеарных лейкоцитах практически здоровых лиц, а так же пациентов перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс нижних отделов респираторного тракта (внебольничную пневмонию), молекул MyD88, TIRAP, TRAM, IRAK1, IRAK4, TRAF3, TAB1 на фоне облучения цельной крови низкоинтенсивными микроволнами частотой 1 ГГц.

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения на 15–17-е сутки заболевания в возрасте от 20 до 35 лет, составившие основную группу. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых человек из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет. Материалом для исследования служила ве-

нозная кровь, забиравшаяся 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 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), после чего флаконы помещали в термостат (37°C). Спустя 24 часа на градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077$) выделяли МНК с последующим приготовлением лизатов по рекомендованной производителем тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) методике. Для приготовления лизатов МНК использовали 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности производили с использованием автоматического счетчика клеток TC20 (Biogad, США).

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 [6, 12, 13].

В клеточных лизатах МНК методом ИФА оценивали содержание молекул, в частности, адапторных протеинов MyD88, TIRAP, TRAM, ассоциированных с рецепторами киназ – IRAK1, IRAK4, TRAF3, а так же протеинкиназы TAB1 (MAP3K7IP1).

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 (\bar{x}) \pm выборочное стандартное отклонение (s) Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью Критерия Колмогорова-Смирнова, в связанных – с использованием критерия знаков.

Результаты исследования 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 в агранулоцитах обследованных лиц компонентов IL-1/TLR сигнального пути выявил статистически значимое снижение внутриклеточного уровня адапторных протеинов TIRAP на 36,0%, киназ IRAK1 на 31,5%, TRAF3 на 43,5%. Так же у реконвалесцентов ВП отмечена тенденция к снижению уровня адапторного белка MyD88 на 7,9%, а IRAK4 на 4,8%. Вместе с тем, в МНК основной группы отмечено статистически значимое повышение уровня TAB1 на 44,4%, а так же тенденция к повышению уровня TRAM на 7,8%.

Таблица 1

Содержание факторов IL-1/TOLL-сигнального пути в группах

Фактор, нг/мл	Группы				Δ, %	Уровень значимости, p
	Основная группа		Контрольная группа			
	x	s	x	s		
TIRAP	0,57	0,383	0,89	0,423	36,0	p < 0,05
MyD88	0,82	0,311	0,89	0,312	7,9	p > 0,1
TRAM	0,55	0,289	0,51	0,115	- 7,8	p > 0,1
IRAK1	0,63	0,441	0,92	0,463	31,5	p < 0,05
IRAK4	0,6	0,15	0,63	0,238	4,8	p > 0,1
TRAF3	0,35	0,146	0,62	0,293	43,5	p < 0,05
TAB1	1,17	0,166	0,81	0,403	- 44,4	p < 0,05

Примечание. Δ, % – различие между контрольной группой и основной (%), p – уровень значимости межгрупповых различий.

Таблица 2

Влияние СВЧ-излучения на уровень исследованных компонентов IL1/TOLL-сигнального пути в контрольной группе

Фактор, нг/мл	Время, ч	Естественное содержание				СВЧ-облучение			
		x	Q25	Me	Q75	x	Q25	Me	Q75
TIRAP	0	0,893	0,56	1,039	1,227	0,895	0,561	1,04	1,229
	24	0,894	0,561	1,04	1,228	0,899	0,565	1,044	1,233
TRAM	0	0,51	0,425	0,495	0,595	0,52	0,435	0,505	0,605
	24	0,513	0,425	0,51	0,6	0,565	0,475	0,555	0,655
IRAK1	0	0,918	0,49	0,932	1,346	0,919	0,491	0,934	1,348
	24	0,918	0,491	0,931	1,346	0,924	0,495	0,938	1,353
IRAK4	0	0,63	0,43	0,68	0,831	0,632	0,431	0,682	0,832
	24	0,631	0,431	0,681	0,831	0,636	0,436	0,687	0,837
TRAF3	0	0,624	0,357	0,666	0,891	0,625	0,359	0,667	0,892
	24	0,625	0,359	0,667	0,892	0,63	0,364	0,671	0,897
TAB1	0	0,809	0,43	0,802	1,189	0,81	0,431	0,803	1,19
	24	0,809	0,43	0,802	1,189	0,814	0,434	0,807	1,195
MyD88	0	0,889	0,627	0,976	1,152	0,891	0,628	0,977	1,153
	24	0,89	0,627	0,977	1,153	0,895	0,632	0,982	1,158

Влияние СВЧ-облучения на уровень в МНК исследованных факторов в группе контроля представлено в табл. 2.

Проведенный анализ показал, что спустя сутки после однократного облучения культуры клеток цельной крови низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц прирост TIRAP составил 3,4%, TRAM – 82,4%, IRAK1 – 5,5%, IRAK4 – 4,8%, TRAF3 – 6,4%, TAB1 – 4,9%, MyD88 – 3,4%.

Таким образом, в облученных культурах практически здоровых лиц имело место более выраженное повышение содержания в МНК адапторной молекулы TRAM – обеспечивающей внутриклеточную передачу сигнала от TLR4 и запуск продукции ИФН I типа. Вместе с тем, облучение в минимальной степени влияло на уровень в МНК адапторных про-

теинов MyD88 и TIRAP, активирующих фактор транскрипции NF-κB и протеинкиназы сигнального пути MAPK/SAPK-сигнального пути.

Влияние СВЧ-облучения на уровень исследованных факторов в основной группе представлено в табл. 3.

Проведенный анализ показал, что спустя сутки после однократного облучения культуры клеток цельной крови низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц прирост TIRAP составил 3,5%, TRAM – 57,3%, IRAK1 – 4,7%, IRAK4 – 5,0%, TRAF3 – 11,4%, TAB1 – 2,6%, MyD88 – 3,6%.

Результаты анализа статистической значимости различий исследованных показателей в группах, подвергнутых воздействию микроволн частотой 1 ГГц представлены в табл. 4.

Таблица 3

Влияние облучения на уровень исследованных компонентов IL1/TOLL-сигнального пути в основной группе

Фактор, нг/мл	Время, ч	Естественное содержание				СВЧ-облучение			
		x	Q25	Me	Q75	x	Q25	Me	Q75
TIRAP	0	0,565	0,298	0,415	0,821	0,566	0,299	0,416	0,822
	24	0,567	0,3	0,416	0,822	0,57	0,303	0,419	0,826
TRAM	0	0,541	0,27	0,46	0,81	0,554	0,285	0,47	0,82
	24	0,549	0,28	0,465	0,815	0,593	0,325	0,505	0,855
IRAK1	0	0,633	0,259	0,532	1,01	0,634	0,26	0,533	1,011
	24	0,634	0,26	0,533	1,012	0,638	0,264	0,537	1,017
IRAK4	0	0,599	0,461	0,617	0,718	0,6	0,462	0,618	0,719
	24	0,6	0,461	0,617	0,72	0,604	0,467	0,621	0,724
TRAF3	0	0,351	0,231	0,374	0,473	0,352	0,232	0,375	0,474
	24	0,352	0,232	0,374	0,473	0,357	0,236	0,379	0,48
TAB1	0	1,166	1,064	1,138	1,338	1,167	1,065	1,139	1,339
	24	1,166	1,066	1,138	1,338	1,17	1,07	1,143	1,342
MyD88	0	0,824	0,6	0,759	1,005	0,825	0,601	0,76	1,006
	24	0,825	0,602	0,76	1,006	0,829	0,606	0,764	1,011

Таблица 4

Анализ статистической значимости эффектов СВЧ-облучения

Фактор	Группы					
	Контрольная группа			Основная группа		
	% v < V	p	Δ, %	% v < V	p	Δ, %
TIRAP	100	0,013	3,4	100	0,013	3,5
MyD88	100	0,013	3,4	100	0,013	3,6
TRAM	100	0,013	82,4	100	0,013	57,3
IRAK1	100	0,013	5,5	100	0,013	5,0
IRAK4	100	0,013	4,8	100	0,013	7,3
TRAF3	100	0,013	6,4	100	0,013	11,4
TAB1	100	0,013	4,9	100	0,013	2,6

Примечание. % v < V – доля значений в облученных культурах, превышающая соответствующий уровень необлученных (%), Δ – различие между контрольной группой и основной (%), p – уровень значимости межгрупповых различий.

Проведенный статистический анализ свидетельствует о статистически значимом характере изменений в облученных МНК. На рисунке представлено соотношение средних значений наблюдаемых в исследовании эффектов воздействия микроволн на МНК в основной группе и группе контроля.

Проведенный анализ показал, что в основной группе, в сравнении с группой контроля, облучение более существенно влияет на уровень цитозольной киназы IRAK4 и TRAF3. На этом фоне уровень адапторного протеина TIRAP и MyD88 под влиянием облучения изменялся в основной группе и группе контроля практически одинаково. При этом влияние облучения на уровень в МНК адапторного протеина TRAM, TRAF1, TAB1, IRAK1 было более выражено у практически здоровых лиц.

Таким образом, 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 выраженное повышение уровня в МНК протеина TAB1, обеспечивающего сопряжение IL-1/TOLL-сигнального пути с MAPK/SAPK-сигнальным путем. Менее выражено, в виде тенденции, в основной группе повышался уровень адапторного белка TRAM, обеспечивающего сопряжение IL-1/TOLL-сигнального пути с сигнальным путем интерферонов I-типа (IRF/IFN), независимое от адапторной молекулы MyD88.

Роль данной молекулы особенно важна реализации противовирусной защиты, осуществляемой при активации TLR3 [15].

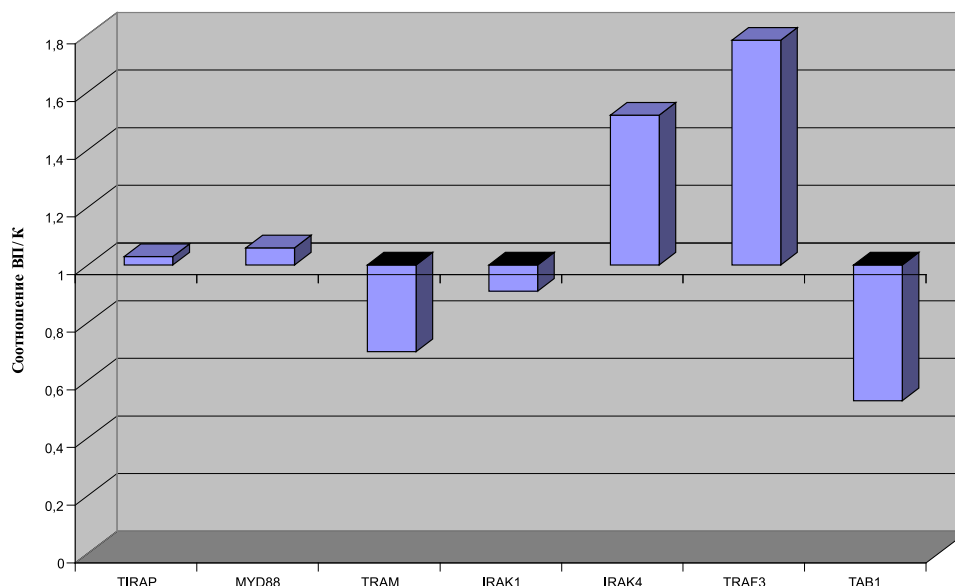
Уровень таких протеинов, как TIRAP, IRAK1, TRAF3 в основной группе был существенно ниже, чем в группе контроля. Указанное обстоятельство позволяет говорить о формировании у реконвалесцентов ВП условий для гипореактивности или ареактивности МНК в отношении цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и молекул патогенности, распознаваемых, в частности TLR1-6. Снижение уровня IRAK4, одного из ключевых факторов, определяющих активацию неспецифической защиты в отношении грамположительных патогенов, способствуя уязвимости организма перед повторным инфицированием, в частности, *streptococcus pneumoniae* [16, 18].

На этом фоне однократное облучение клеток цельной крови микроволновым излучением частотой 1 ГГц, способствует повышению исходно сниженного уровня цитозольных киназ IRAK1 и TRAF3 в основной группе, в большей степени, чем в контрольной. Кроме того, облучение способствует увеличению уровня в МНК основной группы адапторных протеинов TIRAP и MyD88, в меньшей степени влияя на уровень TRAM и TAB1.

Учитывая, что под влиянием облучения наблюдается повышение уровня фосфорилирования терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности, p38 и ERK, можно полагать, что микроволновое излучение обладает модулирующим воздей-

ствием на уровень неспецифической клеточной реактивности, реализующимся за счет системного изменения внутриклеточных биохимических процессов. При этом результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что под влиянием микроволн имеет место сравнительно быстрая активация немедленных генов предранней реакции, очевидно, так же связанная, с активацией IL-1/TOLL-сигнального пути с вовлечением в процесс MAPK/SAPK-сигнального пути, за счет повышения активности протеинкиназы TAB1 [20]. При этом очевидно, что резонансные микроволны частотой 1 ГГц, обладая системным эффектом, обеспечивают более тесное сопряжение функциональной активности сигнальных путей, реализующих неспецифическую резистентность МНК с молекулярными каскадами, регулируемыми адаптивные иммунные реакции. Указанные эффекты, возможно, реализуются за счет активации цитозольной киназы IRAK4 [16, 18].

Результаты биофизических исследований свидетельствуют о том, что первичной мишенью микроволн частотой 1 ГГц являются молекулы воды, поглощающие резонансное излучение [9]. 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 [2, 13].



Соотношение эффектов облучения в основной группе и группе контроля

Заключение

Постклиническая фаза острого инфекционно-воспалительного процесса сопровождается снижением содержания в МНК адапторных протеинов TIRAP, MyD88, цитозольных киназ IRAK1, IRAK4, TRAF3, а так же повышением уровня киназы TAB1.

Облучение культуры клеток цельной крови сопровождается более выраженным, чем в основной группе, повышением уровня в МНК адапторного протеина TRAF3, киназы IRAK4. В облученных МНК основной группы отмечается более выраженное, чем в группе контроля, повышение адапторного протеина TRAM. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на уровень адапторных протеинов MyD88 и TIRAP оставалось одинаковым.

Полученные результаты позволяют рассматривать низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц в качестве фактора иммунореабилитации пациентов, перенесших острое инфекционно-воспалительное заболевание нижних отделов респираторного тракта.

Список литературы

1. Бецкий О.В., Кислов В.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы. – М: Сайнс пресс, 2004. – 272 с.
2. Бондарь С.С. Состояние JAK/STAT/SOCS-сигнального пути в агранулоцитах при субклиническом иммуновоспалительном процессе и его коррекция аппаратом низкоинтенсивной (нетепловой) ультравысокочастотной терапии «Акватор» // Научный альманах. – 2015. – № 11-4 (13). – С. 29–32.
3. Влияние сверхвысокочастотного излучения нетепловой интенсивности на выраженность адреналинового отека легких и выживаемость крыс в эксперименте / И.В. Терехов, М.С. Громов, М.А. Дзюба и др. // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – № 1. – С. 117–122.
4. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5. № 3. – С. 617–622.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
6. 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. – С. 55–60.
7. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии / А.В. Логаткина, С.С. Бондарь, И.В. Терехов, А.А. Собченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22. № 2. – С. 71–77.
8. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17. № 1. – С. 15–17.
9. Петросян В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне // Письма в ЖТФ. – 2005. – Т. 31, вып. 23. – С. 29–33.
10. Саногенез с клеточных позиций / Н.А. Фудин, В.Н. Кидалов, Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5316.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/17081.
11. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов и др.; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. – Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА», 2008. – 372 с.
12. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502/ С.В. Власкин, И.В. Терехов, В.И. Петросян, Б.Л. Дягилев и др. № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с. : ил.
13. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением / И.В. Терехов, А.А. Хадарцев, В.С. Никифоров, С.С. Бондарь // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 737–741.
14. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. 6. № 2. – С. 34–37.
15. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006. 124:783–801.
16. Essential role of IRAK-4 protein and its kinase activity in Toll-like receptor-mediated immune responses but not in TCR signaling / T. Kawagoe, S. Sato, A. Jung et al. // The Journal of Experimental Medicine. 2007. 204 (5): 1013–24. doi:10.1084/jem.20061523.
17. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia / L.J. Quinton, M.R. Jones, B.T. Simms et al. // J. Immunol. 2007, Vol. 178. №3. P. 1896–1903.
18. IRAK-4: a novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase. / S. Li, A. Strelow, E.J. Fontana, H. Wesche // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002. 99 (8): 5567–72. doi:10.1073/pnas.082100399.
19. TLR-signaling Networks: An Integration of Adaptor Molecules, Kinases, and Cross-talk / J. Brown, H. Wang, G.N. Hajishengallis et al. JDR. 2011. 90 (4): 417–427.
20. Zarubin T., Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. Cell. Res. 2005; 15(1): 11.