

УДК 616.24.001: 612.014.424.5:615.849.112

## **ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц НА СОДЕРЖАНИЕ В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ КОМПОНЕНТОВ G-БЕЛКОВ**

Бондарь С.С., Хадарцев А.А., Воеводин А.А., Терехов И.В., Парфенюк В.К.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия (300012, Тула, пр-т Ленина, 92), e-mail: trft@mail.ru

На модели постклинической фазы острого инфекционно-воспалительного заболевания нижних отделов респираторного тракта и у здоровых лиц исследованы особенности биологических эффектов низкоинтенсивного (нетеплового) микроволнового излучения частотой 1 ГГц на содержание в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови отдельных компонентов сигнального пути ассоциированного с G-белками.

Проведенный анализ показал, что у пациентов с субклиническим иммунно-воспалительным процессом содержание в МНК субъединицы  $\alpha 1$  G-белка (GNAI1) превышает значения контрольной группы в среднем на 9,1%, а субъединицы  $\gamma 12$  (GNG12) на 15,0%. При этом уровень белка RGS1 в основной группе был на 3,9% ниже, чем в группе контроля, а RGS2 – на 0,8%. На этом фоне однократное воздействие на культуру клеток цельной крови низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц способствует повышению содержания в МНК субъединиц G-белков  $\alpha 1$  и  $\gamma 12$ , а так же снижению содержания в клетках протеинов RGS1 и RGS2.

*Ключевые слова:* G-белки, микроволны, воспаление, метаболизм, сигнальная трансдукция.

## **THE EFFECT OF LOW INTENSITY MICROWAVES AT A FREQUENCY OF 1 GHZ ON THE CONTENT IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF WHOLE BLOOD COMPONENTS OF THE SIGNALING PATHWAY OF G-PROTEINS IN PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT AND IN HEALTHY INDIVIDUALS**

Bondar S.S., Khadartcev A.A., Voevodin A.A., Terekhov I.V., Parfenyuk V.K.

Tula State University, Tula, Russia (300012, Tula, prospect Lenina, 92), e-mail:trft@mail.ru;

On the model of the post-clinical phase of acute infectious inflammatory diseases of the lower respiratory tract and from healthy persons studied biological effects of low-intensity (non-thermal) microwave radiation at a frequency of 1 GHz on the content in mononuclear leukocytes of peripheral blood of individual components of signaling pathways associated with G-proteins.

The analysis showed that patients with subclinical immune-inflammatory process in the MNC the content of  $\alpha 1$  subunit G-protein (GNAI1) exceeds the value of the control group on average by 9.1%, and subunit  $\gamma 12$  (GNG12) by 15.0%. The RGS1 protein level in the main group was 3.9% lower than in the control group, and RGS2 – 0.8%. Against this background, a single impact on the culture of cells of whole blood with microwave radiation at a frequency of 1 GHz contributes to the increase of MNC GNAI1 and GNG12, as well as to reduce the content cells of proteins RGS1 and RGS2.

*Keywords:* G-proteins, microwave, inflammation, metabolism, signal transduction.

**Введение**

В формировании ответной реакции клетки на разнообразные внешние сигналы, включая гормоны, нейротрансмиттеры, нейромодуляторы, а так же факторы физической природы, важнейшую роль играют G-белки (белки, связывающие гуанозиновые нуклеотиды), обеспечивающие передачу сигнала от рецептора к исполнительному аппарату клетки [1-4, 18-22]. Являясь посредниками в передаче рецепторного сигнала, G-белки, представляющие собой гетеротримеры, состоят из альфа, бета и гамма субъединиц. При этом альфа субъединица обладает каталитической активностью, позволяющей расщеплять гуанозинтрифосфат (ГТФ) до гуанозиндифосфата (ГДФ) [18-24].

Субъединицы бета и гамма, существующие в связанной друг с другом форме, не обладают каталитическими свойствами, соединяясь с альфа субъединицей обеспечивают блокаду ее каталитической активности в отсутствие рецепторного сигнала, связывая ГДФ [24, 25].

При связывании рецептора со своим лигандом, происходит конформационное изменение связанного с ним G-белка сопровождающееся замещением ГДФ на ГТФ. Связывание альфа субъединицы с ГТФ приводит к диссоциации гетеротримерного комплекса, за счет отсоединения альфа субъединицы, которая связываясь с соответствующим эффектором, путем его фосфорилирования обеспечивает регуляцию работы соответствующих молекулярных механизмов. Гидролиз ГТФ до ГДФ возвращает активность альфа субъединицы до минимального уровня, прерывая передачу сигнала от рецептора, обеспечивая ее объединение с комплексом субъединиц бета-гамма [18, 19]. В настоящее время известно, что G-белки представлены полипептидом Gs, активирующим аденилатциклазу, Gi – протеином, ингибирующим аденилатциклазу, а так же трансдуцином и др. протеинами. Помимо регуляции функциональной активности аденилатциклазы, белки Gs и Gi регулируют работу  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  ионных каналов, а так же метаботропных рецепторов [20, 23].

Альфа субъединицы G-белка отличаются высоким полиморфизмом, в частности, для Gai известно 3 изоформы, отличающихся, при этом, различной тканеспецифичностью [21, 22]. Альфа и гамма субъединицы связаны с клеточной мембраной остатками жирной кислоты, позволяющей комплексу удерживаться и перемещаться в плоскости мембраны.

Показано, что Gs белки стимулируют цАМФ-зависимые сигнальные пути, обеспечивая, в частности, активацию аденилатциклазы в ответ на активацию  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  адренорецепторов, D1-дофаминовых рецепторов, 5HT<sub>4</sub>, 6, 7 – серотониновых рецепторов, H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, D1-рецепторов дофамина и т.п., тогда как Gi сопряжены с M<sub>2</sub> и M<sub>4</sub> изоформами ацетилхолиновых рецепторов, 5HT<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> и H<sub>4</sub> гистаминовыми рецепторами,  $\alpha_2$  (A, B, C) - адренорецепторами, D<sub>2</sub>-D<sub>4</sub> дофаминовыми рецепторами, CXCR<sub>4</sub>

рецепторами хемокинов, метаболитными глутаматными рецепторами, рецепторами ГАМК, опиоидными, рецепторами каннабиноидов, мелатонина, рецепторами соматостатина [23, 25]. Активация Gs и Gi белков сопровождается соответственно усилением либо снижением активности аденилатциклазы и продукции вторичного посредника передачи сигнала внутрь клетки – цАМФ, что приводит к формированию соответствующего биологического эффекта.

Хорошо известно, что в регуляции активности G-белков важную роль играют RGS белки (регуляторы сигнальных путей G-белков), обладающие свойством ГТФ-аз, обеспечивая ускорение гидролиза ГТФ и прекращение передачи сигнала внутрь клетки и восстановление чувствительности рецепторного аппарата к лиганду, определяя готовность сигнального каскада к восприятию следующего информационного сигнала. В настоящее время доказана важная роль данных факторов в предупреждении гипертрофии миокарда, регуляции реактивности иммунокомпетентных клеток к воздействию митогенов, бактериальных компонентов, регуляции клеточного стресса, активации Т-лимфоцитов, синаптической пластичности и др. процессах [23-28].

Таким образом, состояние G-белковой сигнальной системы определяет реакцию клетки на разнообразные сигналы, в том числе, управляющие воздействия иммунной и нейроэндокринной регуляции. При этом различные патологические процессы, прежде всего, ишемия, способствуют нарушению функционирования внутриклеточных молекулярных путей, модифицируя реактивность клеток к управляющим сигналам [4]. Указанное обстоятельство требует применения реабилитационных мероприятий, в частности, молекулярной реабилитации, для восстановления биохимических взаимосвязей между молекулярными каскадами [4]. Одним из факторов физической природы, способным модулировать клеточную активность, является низкоинтенсивное электромагнитное излучение частотой 1 ГГц, стимулирующее восстановление естественных соотношений содержания и активности в клетках протеинкиназ различных сигнальных путей [6-8].

Учитывая важную роль G-белков в регуляции клеточного метаболизма и осуществлении клеточной реактивности на разнообразные внешние стимулы, а так же отсутствие в литературе данных относительно влияния низкоинтенсивных микроволнового излучения на содержание в клетках данных факторов, целью настоящего исследования являлось изучение содержания в МНК отдельных субъединиц G-белков, а так же регуляторов сигнальных путей G-белков под влиянием однократного воздействия на клетки цельной крови здоровых лиц и пациентов, перенесших пневмонию микроволн частотой 1 ГГц.

#### **Материал 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, перед выпиской из стационара, 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 венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватор-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте  $1,0 \pm 0,03$  ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см<sup>2</sup>) [9-11].

После облучения флаконы помещались на 1, 3, 6 и 24 часа в термостат при 37 °С с последующим выделением на градиенте фиколл-верографина ( $\rho = 1,077$ ) МНК и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащих  $0,5 \cdot 10^7$  МНК. Выделенные клетки 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 Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 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  $t = + 4-5$  °С) в течение 15 минут. Полученные ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76 °С.

Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность клеток подготовленных культур составляла более 90%.

В клеточных лизатах методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали содержание (концентрацию) субъединицы  $\alpha 1$  (GNAI1) и  $\gamma 12$  (GNG12) G-протеина, а также белков RGS1 и RGS2. Исследование выполняли на автоматическом анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия), с использованием наборов реактивов производства CUSABIO BIOTECH (Китай).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака ( $\bar{x}$ ) медиану (Me), 25 и 75 процентиля (25%, 75%). Статистическую значимость ( $p$ ) межгрупповых различий в независимых выборках оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием критерия Уилкоксона.

## Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлено содержание исследованных белков в группе контроля и основной группе.

Таблица 1

Исходное содержание исследованных факторов в группах

Фактор	Контрольная группа				Основная группа			
	<i>x</i>	25%	Me	75%	<i>x</i>	25%	Me	75%
<b>GNAI1,</b> нг/мл	0,8	0,51	0,77	1,09	0,586	0,44	0,515	0,56
<b>GNG12,</b> нг/мл	0,665	0,565	0,72	0,765	0,521	0,345	0,605	0,68
<b>RGS1,</b> нг/мл	0,672	0,584	0,699	0,76	0,71	0,575	0,68	0,84
<b>RGS2,</b> нг/мл	0,531	0,384	0,49	0,678	0,588	0,374	0,634	0,76

Проведенный анализ показал, что у пациентов с субклиническим иммунно-воспалительным процессом содержание в МНК субъединицы GNAI1 ниже, чем в контрольной группе в среднем на 26,2% ( $p = 0,0017$ ), а GNG12 на 22,0% ( $p = 0,0001$ ). При этом уровень белка RGS1 в основной группе был на 5,2% выше ( $p = 0,48$ ), чем в группе контроля, а RGS2 – на 11,0% ( $p = 0,4$ ).

В табл.2. представлены результаты оценки исследованных показателей спустя 24 часа после облучения.

Таблица 2

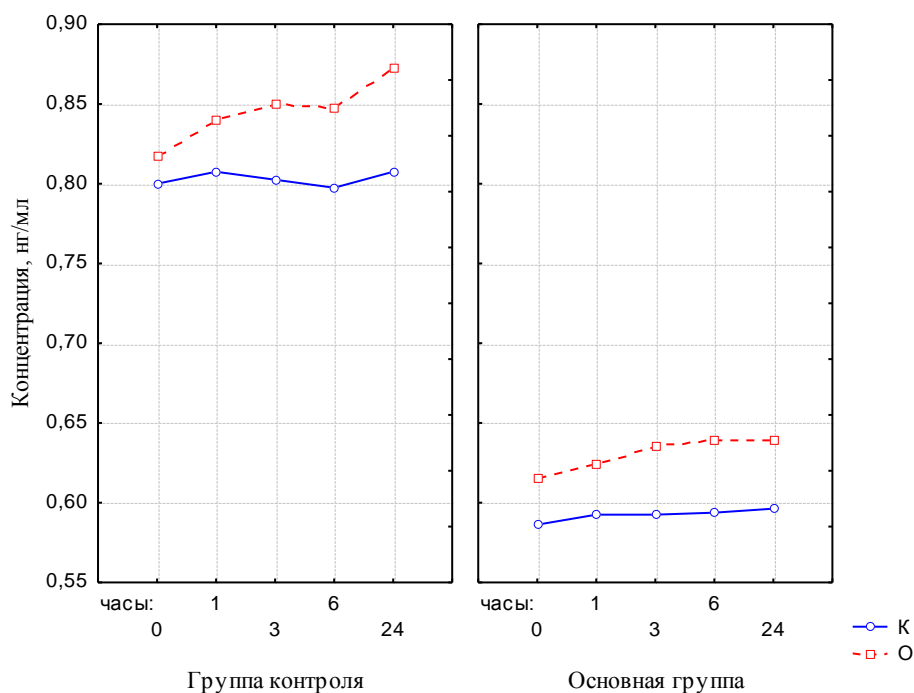
Содержание исследования исследованных факторов после облучения

Фактор	Контрольная группа				Основная группа			
	<i>x</i>	25%	Me	75%	<i>x</i>	25%	Me	75%
<b>GNAI1,</b> нг/мл	0,873	0,63	0,85	1,115	0,639	0,5	0,575	0,62
<b>GNG12,</b> нг/мл	0,765	0,685	0,84	0,845	0,588	0,405	0,66	0,755
<b>RGS1,</b>	0,646	0,572	0,677	0,72	0,673	0,545	0,64	0,81

<b>нг/мл</b>								
<b>RGS2,</b>	0,527	0,38	0,487	0,674	0,585	0,372	0,631	0,756
<b>нг/мл</b>								

Проведенный анализ показал, что в облученных культурах практически здоровых лиц уровень GNAI1 возрос в среднем на 71,3‰ (p = 0,005), а GNG12 на 111,1‰ (p = 0,0017), при этом в основной группе соответствующий прирост составил на 80,5‰ (p = 0,009) и 129,2‰ (p = 0,0012) соответственно. При этом содержание белка RGS1 в основной группе сократилось на 59,4‰ (p = 0,01), а RGS2 – на 6,8‰ (p = 0,1). В основной группе снижение составило 49,3‰ (p = 0,015) и 7,5‰ (p = 0,07) соответственно.

Динамика GNAI1 спустя 1, 3, 6 и 24 часа после однократного облучения клеток цельной крови низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц представлена на рис. 1.



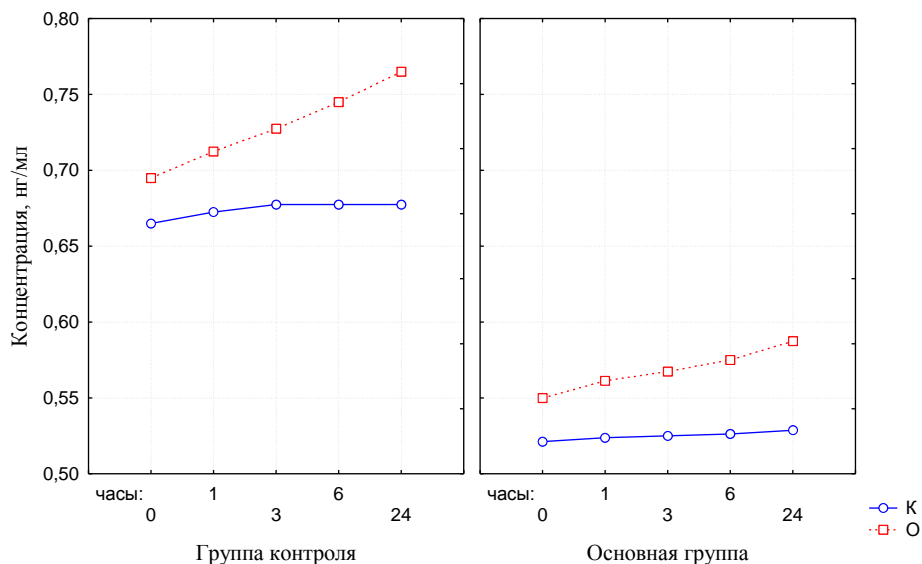
**Рис.1. Динамика содержание субъединицы GNAI1 в облученных клетках**

Примечание: эффект облучения – различие уровня исследованного фактора до (К) и после (О) облучения (‰).

Результаты анализа свидетельствуют о более выраженной динамике изменений содержания в облученных клетках GNAI1. При этом уровень данного фактора в группе контроля прогрессивно возрастал в течение трех часов после облучения, продолжив соответствующую динамику спустя 6 часов после однократного воздействия микроволн. В

основной группе имеет место повышение уровня GNAI1 в течение первых 3-х часов после облучения до максимальных значений, с дальнейшей стабилизацией его содержания в МНК.

Уровень субъединицы GNG12 под воздействием микроволн представлен на рис.2.

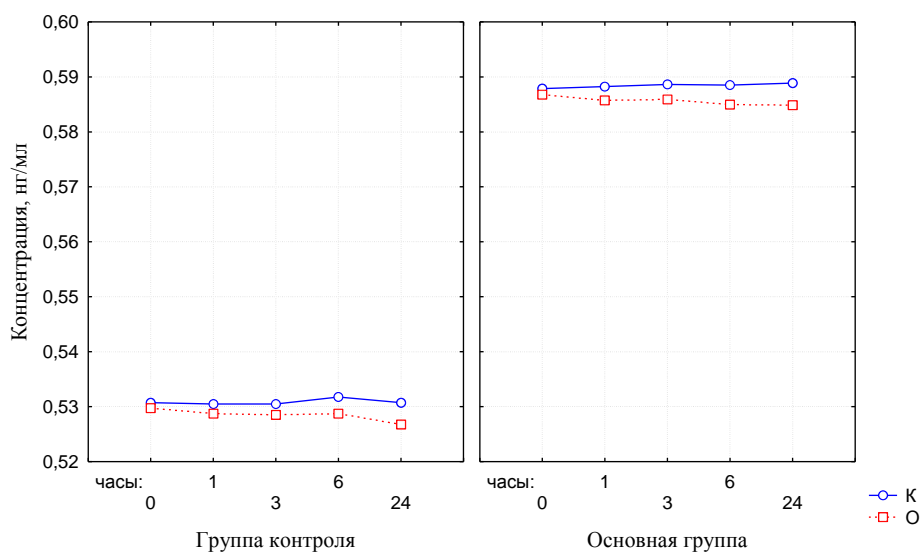


**Рис.2. Динамика содержание субъединицы GNG12 в облученных клетках**

Примечание: эффект облучения – различие уровня исследованного фактора до (К) и после (О) облучения (%).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышении в облученных клетках содержания  $\gamma$ 12 субъединицы G-белка, более выраженном у практически здоровых лиц.

Содержание в МНК регуляторного белка RGS1, представлено на рис.3.

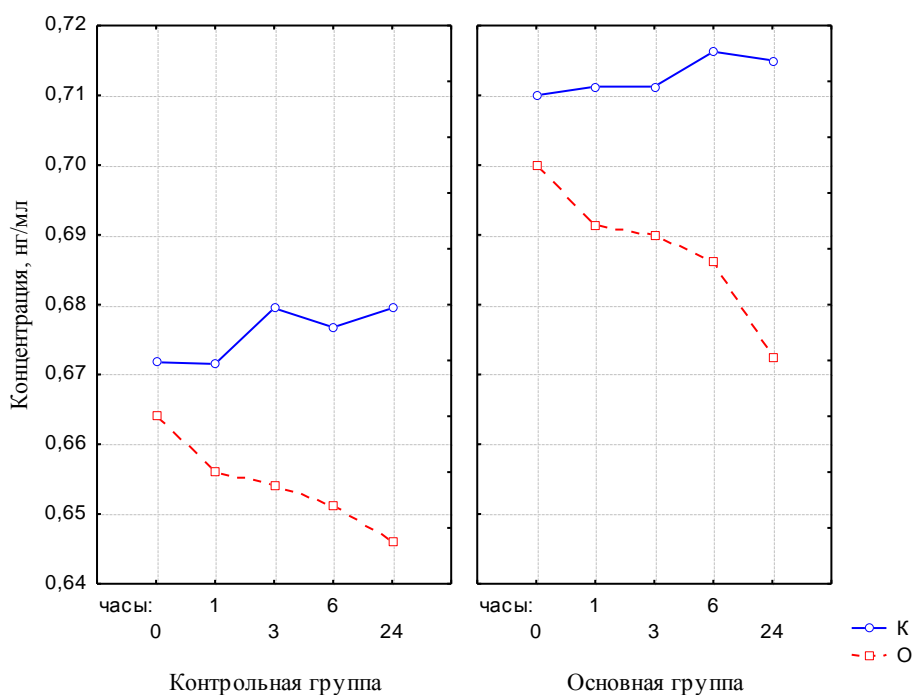


**Рис.3. Динамика содержание субъединицы RGS1 в облученных клетках**

Примечание: эффект облучения – различие уровня исследованного фактора до (К) и после (О) облучения (%).

Анализ динамики уровня RGS1 в облученных МНК свидетельствуют о том, что в облученных клетках имеет место прогрессирующее снижение уровня исследованного фактора после однократного воздействия на них низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц. При этом в основной группе, наиболее выраженные различия достигались спустя 24 часа после однократного воздействия микроволн на МНК.

Содержание в МНК регуляторного белка RGS2, представлено на рис.4.



**Рис.4. Динамика содержание субъединицы RGS2 в облученных клетках**

Примечание: эффект облучения – различие уровня исследованного фактора до (К) и после (О) облучения (%).

Результаты оценки динамики RGS2 в облученных МНК свидетельствуют о прогрессивном снижении содержания в клетке исследованных факторов после однократного воздействия. При этом спустя сутки после воздействия, в облученных МНК основной группы, содержание исследованного фактора приближалось к уровню данного фактора в группе контроля до воздействия на клетки микроволн. Напротив, в клеточных культурах, не подвергавшихся воздействию микроволн, имеет место тенденция к повышению содержания в МНК белка RGS2.

#### **Обсуждение результатов исследования.**



Пониженный уровень ингибиторной субъединицы в МНК реконвалесцентов ВП, в сочетании со снижением уровня GNG12, способствуют активации аденилатциклазы 2-го типа и накоплению в клетке цАМФ [8]. Несколько повышенный уровень негативного регулятора активности G-белков – протеина RGS1, и в особенности – RGS2, не способствует нормализации функционального состояния МНК, определяя повышенную клеточную реактивность иммунокомпетентных клеток у реконвалесцентов ВП. Таким образом у обследованных больных имеет место стимуляция активности сигнального пути G-белков, что способствует сохранению повышенной чувствительности клеток к различным внешним воздействиям, опосредуемых соответствующими рецепторами, в частности, Са-чувствительными рецепторами, рецепторами к простагландинам E1 и E2, метаботропными глутаматными рецепторами,  $\alpha 2$  адренергическими рецепторами, M1, M4 мускариновыми рецепторами, рецепторами апеллина и т.п. В этих условиях, снижение содержания в клетке RGS-белков, определяющее замедление гидролиза АДФ, способствует сохранению сигнальной активности G-белков и реактивности соответствующих клеточных типов.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о чувствительности содержания компонентов G-белков в МНК к воздействию низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц, в особенности  $\gamma$ -субъединицы и регуляторного белка RGS2, позволяя говорить о чувствительности Са-зависимых механизмов клеточной регуляции к излучению [28]. При этом в облученных культурах отмечено повышение содержания GNAI и GNG12, которое более выражено в МНК практически здоровых лиц. Проведенный анализ показал, что однократное воздействие на клетки микроволн частотой 1 ГГц способствует формированию положительной динамики содержания в МНК соответствующих молекулярных компонентов, что определяет усиление функционирования в облученных клетках эффекторных молекулярных механизмов, контролируемых GNAI1, в том числе изменение активности терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути – протеинкиназы ERK [8, 12]. Указанное обстоятельство определяет сохранение активности рецепторного аппарата клетки и ее чувствительности к управляющим воздействиям, в том числе гормонов и других сигнальных молекул, в том числе простагландинов и хемокинов [23].

Снижение в облученных МНК негативных регуляторов сигнального пути, в особенности – RGS2, наблюдающееся в течение суток после однократного воздействия микроволн, замедляя гидролиз ГТФ, поддерживает активность  $\alpha$ -субъединиц комплекса G-белков. При этом создаются условия для поддержания активности рецепторов, сопряженных с G-белками, в частности, глутаматных метаботропных рецепторов [20, 25, 26]. Указанное обстоятельство, возможно, определяет формирование таких эффектов микроволн, как

изменение активности метаболизма тканей и органов, подвергшихся воздействию низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц, что может иметь важное значение при применении микроволн в терапевтических целях у больных с разнообразной патологией, в частности, гипертонической болезнью, инсультом, бактериальным сепсисом, а так же на фоне различных стрессов и функциональных отклонений [11-17, 26, 27].

Результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что микроволны оказывают модулирующее воздействие на клеточный метаболизм и реактивность различных клеточных типов к разнообразным стимулам, за счет изменения содержания в цитоплазме компонентов входящих в состав G-белков и регуляторов их активности. Изменение содержания в облученных клетках цАМФ, за счет изменения активности аденилатциклазы, обеспечивает регуляцию соответствующих процессов, в том числе контролируемых MAPK/SAPK-сигнальным путем – клеточной пролиферации и роста, в том числе в опухолевых клетках [8, 22]. Подобные модулирующие эффекты, могут обеспечивать изменение реактивности клеток в условиях патологической стимуляции, например, при различных эндотоксикозах бактериальной природы [18, 26, 28]. Кроме того, подобные эффекты микроволн, очевидно, определяют модуляцию чувствительности клеток к гормональным стимулам и цитокинам, обеспечивая изменение метаболической активности тканей, а так же органов, приводя к системным эффектам, таким как, изменению поведения, памяти [14,15, 25, 29].

### **Заключение.**

Фаза реконвалесценции внебольничной пневмонии сопровождается статистически значимым снижением содержания в МНК субъединицы GNAI1 и GNG12, а так же тенденцией к повышению в клетках уровня белков RGS1 и RGS2.

В облученных культурах МНК практически здоровых лиц уровень GNAI1 возрастал в среднем на 71,3‰ ( $p = 0,005$ ), а GNG12 на 111,1‰ ( $p = 0,0017$ ), при соответствующем повышении содержания данных белков в группе контроля на 80,5‰ ( $p = 0,009$ ) и 129,2‰ ( $p = 0,0012$ ) соответственно. Облучение так же способствует сокращению в МНК содержания белка RGS1 в основной группе на 59,4‰ ( $p = 0,01$ ), а RGS2 – на 6,8‰ ( $p = 0,1$ ), при изменении их в основной группе на 49,3‰ ( $p = 0,015$ ) и 7,5‰ ( $p = 0,07$ ) соответственно.

Учитывая универсальный характер воздействия микроволн на клетки, а так же общие молекулярные механизмы инициируемые микроволнами, можно полагать, что облучение способствует изменению метаболической активности негемопоетических клеток за счет изменения функциональной активности рецепторного аппарата, в частности, метаболитных глутаматных рецепторов, адренергических, М-холинорецепторов, а так же рецепторов хемокинов.

Результаты исследования позволяют говорить о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц являются важным фактором, влияющим на функциональную активность клеток, в том числе на их чувствительность к гормональным и паракринным сигнальным регуляторам. Представляется перспективным дальнейшее исследование биологических эффектов данного физиотерапевтического фактора в аспекте его использования для реабилитации, в том числе иммунореабилитации и нейрореабилитации, а так же восстановления клеточной пластичности после перенесенных стрессов, в том числе, вызванных патологическим процессом.

### Список литературы

1. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, А.Г. Хрупачев и др. // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4-2. С. 371 – 375.
2. Клеточные технологии с позиций синергетики / А.А. Хадарцев, В.М.Еськов, В.А. Хадарцев, Д.В. Иванов // *Вестник новых медицинских технологий*. 2009. № 4. С. 7 – 9.
3. 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.
4. 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 «ИНФРА», 2008. 372 с.
5. Скворцова В.И., Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных с церебральным инсультом. // *РМЖ*. 2011. №9. С. 579.
6. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) / Г.Е. Бриль, В.И. Петросян, Н.И. Сеницын и др. // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2000. №2. С. 29 – 31.
7. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы) / К.А. Хадарцева, Е.А. Беляева, О.Н. Борисова, Е.Е. Атлас // *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/ 13371.

8. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения / И.В. Терехов, В.И. Петросян, Б.Л. Дягилев и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т.1. № 5. С. 34 – 37.
9. 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.
10. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров и др. // Физиотерапевт. 2013. №1. С. 26 – 32.
11. 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.
12. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров и др. // Медицинская иммунология. 2012. Т.14. №6. С. 541 – 544.
13. Бондарь С.С, Логаткина А.В., Терехов И.В. Зависимость содержания отдельных молекул в агранулоцитах цельной крови при ишемической болезни сердца от уровня фосфорилирования протеинкиназы р38 на фоне низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-6.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). doi: 10.12737/18561.
14. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.О. Ицкович и др. // Цитокины и воспаление. 2012. Т.11. №4. С. 67 – 72.
15. 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;93(3): 23-28. doi. 10.17116/kurort2016323-28.
16. 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.

17. 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.
18. Larson KC, Lipko M, Dabrowski M, Draper MP. Gng12 is a novel negative regulator of LPS-induced inflammation in the microglial cell line BV-2. *Inflamm Res*. 2010; 59(1): 15-22. doi:10.1007/s00011-009-0062-2.
19. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 92 (2-3): 179–212. doi:10.1016/S0163-7258(01)00169-3.
20. Sidhu A, Niznik HB. Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 2000; 18 (7): 669–77. doi:10.1016/S0736-5748(00)00033-2.
21. Lee MJ, Evans M, Hla T. The inducible G protein-coupled receptor *edg-1* signals via the G(i)/mitogen-activated protein kinase pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271(19): 11272–9. doi:10.1074/jbc.271.19.11272.
22. Zhong M, Clarke S, Vo BT, Khan SA. The essential role of *G $\alpha$ 2* in prostate cancer cell migration. *Mol Cancer Res*. 2012; 10(10):1380-8. doi:10.1158/1541-7786.
23. Damaj BB, McColl SR, Neote K, Songqing N, Ogborn KT, Hébert CA, Naccache PH. Identification of G-protein binding sites of the human interleukin-8 receptors by functional mapping of the intracellular loops. *FASEB J*. 1996; 10(12): 1426-34.
24. Clapham DE, Neer EJ. G protein beta gamma subunits. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1997; 37: 167–203. doi:10.1146/annurev.pharmtox.37.1.167.
25. Morishita R, Saga S, Kawamura N; et al. (1997). Differential localization of the gamma 3 and gamma 12 subunits of G proteins in the mammalian brain. *J. Neurochem*. 1997; 68(2): 820–7. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.68020820.
26. Nguyen ChH, Zhao P, Sobiesiak AJ, Chidiac P. RGS2 is a component of the cellular stress response. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012; 426: 129-134.
27. Le TH, Coffman TM. RGS2: a “turn-off” in hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 111: 441-443.
28. Nlend M, Bookman RJ, Conner GE, Salathe M. Regulator of G-Protein Signaling Protein 2 Modulates Purinergic Calcium and Ciliary Beat Frequency Responses in Airway Epithelia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2002; 27: 436-445.
29. Oliveira-dos-Santos AJ, Matsumoto G, Snow BE, Bai D, Houston FP, Whishaw IQ, Mariathasan S, Sasaki T, Wakeham A, Ohashi PS, Roder JC, Barnes CA, Siderovski DP, Penninger

JM. Regulation of T cell activation, anxiety, and male aggression by RGS2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97: 12272-12277.