

Исследование молекулярно-биологических особенностей отдельных защитных свойств клеток живых организмов

Кокуев Нурбек Токтогулович

*Кызыл-Кийский многопрофильный институт
соискатель*

Аннотация

Известно, что длительное влияние теплового шока приводит к сбою функциональных внутриклеточных систем, и, в конечном счете, к апоптозу клетки. Соответственно, чтобы избежать такой ошибки, все клеточные организмы развили специфический механизм защиты, связанный с экспрессией белков теплового шока. У эукариотических организмов функционирует несколько классов высокомолекулярных белков (high molecular weight heat shock proteins - HSPs) и белков sHSPs с малой молекулярной массой, где, белки HSPs играют роль шаперонов.

Ключевые слова: белки, шапероны, клетки, молекулы, структура клетки, химический состав клетки, клеточная система, функционирование клеточного белка.

Study of the molecular-biological features of separate protective properties of cells of living organisms

Kokuev Nurbek Toktogulovich

*Kyzyl-Kya Multidisciplinary Institute
applicant*

Abstract

It is known that the long-term effect of heat shock leads to the failure of functional intracellular systems, and, ultimately, to cell apoptosis. Accordingly, in order to avoid such an error, all cellular organisms have developed a specific defense mechanism associated with the expression of heat shock proteins. In eukaryotic organisms, several classes of high molecular weight proteins (high molecular weight heat shock proteins - HSPs) and low molecular weight sHSPs function, where HSPs play the role of chaperones.

Key words: proteins, chaperones, clutches, molecules, cell structures, cell chemical composition, cellular system, cellular protein functioning.

Главные биологические функции молекулярных шаперонов заключаются в коррекции структуры и конформации белков клетки, предупреждении агрегации неправильно свернутых или частично развернутых белков, разрушении и солюбилизации стабильных белковых агрегатов, разворачивании нативных белков субстратов для их транслокации

через мембрану, дезинтеграции активных олигомерных структур и поддержания их в состоянии неактивных мономеров, а также разворачивании активных мономеров для их последующей деградации. Белки теплового шока классифицируются в соответствии с их молекулярной массой [22; 27 и др.]. Малые sHSP (16-30 кДа), HSP40, а также преимущественно митохондриальные формы HSP60, HSP70, HSP90, HSP110, имеющих АТФазную активность. Под влиянием факторов клеточного стресса гипертермии, избыточной генерации активных форм кислорода, физических или химических стрессов происходит активация экспрессии HSP. Такой механизм получил название «ответ на тепловой шок» (heat shock response HSR). Он выступает как универсальный механизм адаптации к условиям окружающей среды.

Показано [7; 33 и др.], что избыточный синтез АФК во время прогрессирования ишемической болезни, вызывает снижение активности антиоксидантных ферментов. Такое ингибирование приводит к окислению и агрегации ключевых белков и ДНК, к нарушению функционального состояния клетки. Представители HSP70 и их ко-шапероны играют важную роль в сортировке и «контроле качества» поврежденных белков. Цитозольное изменение pH окислительного статуса и ионного соотношения влияют на агрегатное состояние белковых компонентов клетки.

Первичной линией защиты живых организмов [25; 39 и др.] выступают шапероны HSP70 и HSP90. Они действуют при участии ко-шаперонов - белков-партнеров, которые обеспечивают высокий уровень специфичности для связывания аретных молекул. Во время временного стрессового воздействия HSP70 распознает гидрофобные концы белка-клиента, играя роль направляющего элемента, который определяет дальнейшую судьбу белковой молекулы на пути к формированию правильной глобулы или к ее деградации.

Ко-шаперонные белки HOP (HSP70-HSP90 organizing protein), HIP (HSP70-interacting protein) иницируют клиент-специфическое связывание и привлеченные к восстановлению функционального состояния глобулярных белков живых организмов [10; 16 и др.]. В свою очередь, BAG-1 (Bcl39 associated athanogen-1) и CHIP (Carboxy terminus of HSP70 interacting protein), ассоциируясь с HSP70, приводит к ингибированию АТФазной активности ко-шаперонных белков HOP. Взаимодействие CHIP с белком-клиентом осуществляется за счет TPR мотива (3-tetratricopeptide), который находится на N-терминальном конце ко-шаперона. CHIP также обладает E3 убиквитинлигазной активностью благодаря U-box домену, размещенному на C-терминальном конце молекулы.

Важность этого ко-шаперона заключается в определении специфики HSP70 к белкам-клиентам. Ингибирование осуществляется путем подавления АТФазной активности HSP70 и окисленного белка-мишени. Такой процесс обеспечивает деградацию белков в протеасоме [6; 24 и др.].

Подытоживая, решение проблемы формирования правильной глобулы или деградации агрегированного белка осуществляется на этапе белок-

белковых взаимодействий между белком-клиентом, шапероном и его ко-шапероном.

Кроме того, представители HPS27, HPS70 и HPS90 способны связывать белки-участники апоптотических каскадов, предупреждая апоптоз клеток и снижая действие факторов воспаления. Активация апоптоза в клетке осуществляется путем избыточной генерации молекул АФК. Последние активируют экспрессию апоптотических факторов Araf-1, TRADD, FADD. Соответственно, малые белки теплового шока (sHSP), связываясь с апоптотическими белками каскадов митохондрий, подавляют их действие из-за стрессового воздействия, белки HPS70 и HPS90 взаимодействуют с Araf-1 (apoptosis protease activating factor-1), тем самым, подавляя распространение апоптотических сигналов.

Araf-1 активируется путем высвобождения митохондриального цитохрома с. Выход цитохрома с провоцирует сбор апоптосомы и последующей активации каспазы 9. Чтобы избежать клеточной смерти HPS27 ингибирует выход митохондриального цитохрома с или связывает этот белок за счет белок-белкового взаимодействия.

При изучении семьи типовых 2-Цис пероксиредоксинов обнаружено, что его представители образуют олигомерные структуры, в зависимости от редокс статуса активного центра. Современными учеными [1; 34 и др.] было показано, что в условиях окислительного стресса 2-Цис Prx дрожжей теряют пероксидазную активность и приобретают шаперонную активность. Гиперокисление пероксиредоксина АФК вызывает транзитную перестройку димера с образованием тороидального комплекса декамеров. Такие декамерные комплексы способны к дальнейшей агрегации, которая вызывает изменение функциональной активности Prxs с пероксидазной на шаперонную. Высокомолекулярная олигомерная структура (тороид) представлена в виде декамера, который формируют белки димеры, соединенные гидрофобными связями.

Другие исследователи [2; 18], используя метод гель фильтрации показали, что структурный переход димер-олигомер для белков HBP / Prx I имеет место при замене аминокислотных остатков активных центров Prx цистеина на серин (C52S и C173S). В то же время белки дикого типа представлены суммой димерных и декамерных форм. При увеличении концентрации и присутствия дитиотриэтола (ДТТ) их равновесие смещается в сторону олигомерных комплексов. При замене цистеина на серин (C83S) Prx I приобретает вид димера, что подтверждается результатами кристаллографических исследований. С использованием методов рентгеновского дифракционного анализа продемонстрирована декамерная тороидальная структура мутировавшего пероксиредоксина (C52S) с диаметром комплекса в $\sim 120\text{\AA}$, внутреннего диаметра $\sim 60\text{\AA}$ и толщиной в $\sim 45\text{\AA}$.

Тиоредоксин пероксидаза В (thioredoxin peroxidase В), что по последней номенклатуре является пероксиредоксином II, характеризуется высоким уровнем экспрессии при ранних стадиях развития эритроцитов до

начала формирования гемоглобина. Современными авторами [5; 38 и др.] исследована декамерная структура P_{rx} II, которая очень напоминает тороидальную структуру P_{rx} I с почти аналогичными пространственными характеристиками. Результаты седиментационного анализа показывают, что при физиологических концентрациях (мкг / мл) декамерные формы P_{rx} II не диссоциируют на димерные молекулы.

Другими исследователями [23; 29] предположено, что высокомолекулярные комплексы пероксиредоксинов формируются в условиях окислительного стресса. Действие АФК также усиливается благодаря высокому сродству гемоглобина к кислороду и высвобождению иона железа под действием пероксидазы. При микромолярных концентрациях ионов кальция в цитозоле происходит сбор высокомолекулярных комплексов P_{rx} II и их ассоциация с внутренней поверхностью эритроцитов. Это инициирует утечку ионов калия в межклеточное пространство через Ca²⁺ активированные калиевые каналы (Gardos channels).

Из литературных данных [12; 15 и др.] известно, что больные с серповидной клеточной анемией с повышенным уровнем Ca²⁺ и Na⁺, а также низкой концентрацией калия и хлорид ионов имеют низкий цитозольный уровень рН (рН 7,14 вместо рН 7,29), что приводит к возникновению окислительного стресса. Более того, ионы кальция вовлечены в процесс присоединения олигомерных комплексов пероксиредоксинов к внутренней мембране эритроцитов. Механизм этого явления еще предстоит исследовать.

Известно [9; 36 и др.], что декамерный P_{rx} II не имеет на своей поверхности положительно заряженных групп, что, соответственно, делает невозможным его связывание напрямую с мембранными фосфолипидами. Но высокомолекулярные комплексы пероксиредоксинов обладают гидрофобными участками, которые могут способствовать возникновению гидрофобных завязок с мембранно-связанными белками. Отсюда, сбор олигомерных комплексов P_{rx} и их интеграция с белками клеточной мембраны может быть обусловлена ответом клетки на окислительный стресс.

Благодаря методу трансмиссионной электронной микроскопии было показано, что торины - это кольцеобразные комплексы, состоящие из десяти и более субъединиц. Молекулярная масса мономера P_{rx} I и составляет 21,8 кДа, где димер P_{rx} представлен двумя мономерами (~ 44 кДа), соединенных дисульфидными связями [21; 30 и др.].

Каждая субъединица димера имеет по два активных цистеиновых центра, которые размещаются друг напротив друга. В присутствии избыточных концентраций перекиси водорода, пероксидазный цистеин (Цис_p-SOH), который не успел прореагировать с восстановительным цистеином (Цис_t) соседнего мономера, окисляется до Цис_p-SO₂H и в дальнейшем к Цис_p-SO₃H. Такое гиперокисление ассоциируется с потерей первичной пероксидазной активности и появлением альтернативного, шаперонного механизма функционирования пероксиредоксинов.

Биохимическая трансформация обусловлена структурной перестройкой агрегатного состояния молекулы, которая инициирует олигомеризацию с последующим формированием высокомолекулярных конгломератов. Это подтверждают результаты электронной микроскопии. Было показано [14; 31 и др.], что шаперонная активность Prx I обусловлена различными высокомолекулярными формами (HMW), идентифицированными как кольцообразные структуры или сферические глобулы, состоящие из идентичных димеров Prx I. Гиперокислительный пероксиредоксин может достигать молекулярной массы в 530 кДа и более, что обусловлено объединением декамеров (~ 220 кДа) в длинные фибриллы. На примере исследований культуры эпителиальных клеток [3] было отмечено, что в условиях окислительного стресса длинные филаменты объединенных колец декамеров пероксиредоксина служили предупредительным сигналом в нарушении клеточного гомеостаза, тем самым, вызывали арест клеточного цикла.

Кроме этого, способность к олигомеризации была исследована у представителей типичных 2-Цис пероксиредоксинов с помощью методов гель-фильтрации, аналитического центрифугирования, электрофоретического разделения белков и масс-спектрометрии. Среди факторов, способствующих сбору высокомолекулярных комплексов, можно назвать колебания ионной силы, низкие значения pH, высокие концентрации металлов магния и кальция, восстановление редокс-активного центра, и гиперокисление цистеина в цистеин-сульфиновые кислоты.

В работах [4; 17] идентифицированы две формы 2-Цис Prxs с трематоды *Schistosoma mansoni* Prx I и Prx II. По данным авторов, аминокислотная последовательность из GGLG-мотива расположена рядом с YF мотивом С-терминальной петли, обладает активным центром пероксиредоксина, глубоко погруженным между ними. Такое расположение активного центра затрудняет восстановление пероксидазного цистеина в его функциональное состояние. Соответственно, Prx II испытывает гиперокисление с потерей пероксидазной активности. Это, по мнению автора, связано с наличием YF мотива на С-терминальном конце молекулы Prx. В отличие от Prx II Prx I не имеет в своем составе YF мотива, что делает невозможным процесс гиперокисления. В условиях мутагенеза последовательности Prx I путем добавления YF участка, наблюдается гиперокисление и инактивацию антиоксидантных свойств белка. Где Prx II приобретает резистентность благодаря укорочению С терминальной последовательности. Чтобы исследовать всю важность этого явления исследователи с помощью методов электрофореза и вестерн-блот анализа установили, что Prx II человека формировали высокомолекулярные комплексы под действием пероксида водорода после 20 мин экспозиции.

Напротив, гибридные формы Prx I и с укороченным С-терминальной участком (ΔC_{ter}) и заменен активным цистеином на серин (C51S) были не способны к агрегации низкомолекулярных субъединиц. Это свидетельствует о неотъемлемой роли С терминального домена и YF мотива для структурной

и функциональной перестройки пероксиредоксина под действием пероксида водорода.

Какова роль олигомерных комплексов пероксиредоксинов в клетке? По результатам исследований [19; 37 и др.] Prx Ic высокой эффективностью подавляет агрегацию цитратсинтазы фермента цикла Кребса, где мутантные формы Prx I были неспособны защитить активность цитратсинтазы. Изменение соотношения концентраций в сторону Prx по отношению к субстрату способствовало ингибированию, а при соотношении Prx I к CS 2: 1 агрегации не наблюдалось. Также была отмечена роль Prx I в сохранении активного состояния β -цепи инсулина в условиях стрессового воздействия. По сравнению с шаперонными белками HSP16.5 *Methanococcus jannaschii* и α -кристаллинами, Prx I показал высокую шаперонную активность в 15 и 3 раза соответственно [35]. Необходимость присутствия высоких концентраций для сохранения активности CS была также продемонстрирована для тубулина и HSP16 *Caenorhabditis elegans*. Подытоживая, Prx I является высокоэффективным молекулярным шапероном, что при низких концентрациях предупреждает инактивацию белка партнера.

Результаты исследований *in vivo* [13; 28 и др.] демонстрируют значительное ингибирование агрегации альфа-синуклеина (α -synuclein) ключевого компонента Телоц Леви, что найдены у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, сахарным диабетом в присутствии цитозольного Prx I. Кроме случаев стресс-индуцированной резистентности, высокий уровень экспрессии 2-Цис Prxs наблюдается при нейродегенеративных нарушениях, болезни Альцгеймера, синдроме Дауна, а также раке щитовидной железы и легких [11; 32].

Таким образом, проведенный обзор исследований подтверждает, что высокомолекулярные агрегаты пероксиредоксинов связывают раскрученные глобулы целевых белков (субстрат) за счет доступных гидрофобных участков, что напоминает классическую модель функционирования шаперонов. Важность шаперонов также подкреплена результатами исследований трансгенных крыс [8; 26 и др.] с ингибированным Prx I, они имели более короткий жизненный цикл по сравнению с дикими формами, морфологические аномалии, гемолитической анемии, развитие раковых опухолей и накопление окисленных белков.

Библиографический список

1. Агаджанян А.Н., Борисова Н.В., Егорова Г.А., Малышева Л.А., Петрова П.Г. Сравнительная характеристика динамики респираторной системы, газового и кислотно-щелочного состава крови у коренных и пришлых жителей республики Саха (Якутия) // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. № 2. С. 184-185.
2. Алябьев Ф.В., Крахмаль Н.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Поверинов С.Н., Вогнерубов Р.Н. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике острой

- алкогольной интоксикации // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2012. Т. 27. № 3. С. 127-130.
3. Аметов А.С., Анциферов М.Б., Абрамова Е.А., Арбатская Н.Ю., Бабичев В.Н., Беляева А.В., Бондаренко В.О., Бородина О.В., Ветшев С.П., Власова Ю.Ю., Вознесенская Т.Г., Волковой А.К., Демидов Н.А., Демидова И.Ю., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Древаль А.В., Егшатын Л.В., Кандрор В.И., Касаткина Э.П. и др. Эндокринология. - Москва, 2013.
 4. Аминова А.Л. Физиологические аспекты применения биорегуляторов нового поколения в воспроизводстве крупного рогатого скота: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - Троицк, 2006. – 23 с.
 5. Бакиров Б.А., Гринчук О.В., Якупова Э.В., Бакиров А.Б., Хуснутдинова Э.К., Викторова Т.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов интерлейкина-6, факторов некроза опухолей А и Р γ глутатион-8-трансферазы ML у больных хроническим лимфолейкозом // Гематология и трансфузиология. 2005. Т. 50. № 1. С. 18-22.
 6. Барина О.А., Галлямова Ю.А. Сравнительное исследование морфофункциональных и структурных показателей кожи лица женщин различных возрастных групп // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 4. С. 3-7.
 7. Бородина Г.Н. Морфологические изменения ушек сердца в процессе развития // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 2. С. 80-82.
 8. Власов Т.Д., Галагудза М.М., Сиповский В.Г., Курапеев Д.И., Коржевский Д.Э. Сравнительная оценка локальной и дистантной ишемической адаптации миокарда у крыс // Кардиология. 2001. Т. 41. № 10. С. 53-56.
 9. Водолажский Д.И., Страдомский Б.В. Исследование филогенеза подрода *polyommatus* (s. str) *latreille*, 1804 (lepidoptera: lycaenidae) с использованием маркеров мтднк. часть ii // Кавказский энтомологический бюллетень. 2008. Т. 4. № 2. С. 237-242.
 10. Голикова А., Федосеева Н. Влияние генотипа на свойства вымени первотелок // Молочное и мясное скотоводство. 2008. № 3. С. 14-15.
 11. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Структура лимфоидных органов при воздействии гидрологических факторов // Морфология. 2006. Т. 129. № 4. С. 43.
 12. Журавлёва Н.Г. Влияние абиотических и биотических факторов среды на выживаемость эмбрионов и молоди рыб // Вестник Мурманского государственного технического университета. 2009. Т. 12. № 2. С. 338-343.
 13. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Мир-Касимов М.Ф., Коновалов Р.Н., Процкий С.В., Шабалина А.А., Костырева М.В. Митохондриальная артериопатия - причина спонтанной диссекции церебральных артерий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 4-2. С. 3-11.
 14. Карпюк В.Б., Перова М.Д., Шубич М.Г. К изучению свежевыведенных аутологичных стромальных клеток подкожной жировой клетчатки для регенерации биологических тканей // Институт стоматологии. 2009. Т. 3.

№ 44. С. 74-76.

- 15.Кирик О.В., Алексеева О.С., Коржевский Д.Э. Экспрессия маркера нейтральных стволовых клеток MSI-1 в конечном мозгу крысы // Морфология. 2011. Т. 139. № 2. С. 77-79.
- 16.Кулешова О.А., Пащенко В.М., Пустовалов А.П. Действие электромагнитных волн сверхвысокой частоты на уровень катионов в органах животных // Инновационное развитие современного агропромышленного комплекса России Материалы Национальной научно-практической конференции. 2016. С. 372-376.
- 17.Куркиев К.У., Тырышкин Л.Г., Колесова М.А., Куркиев У.К. Идентификация генов короткостебельности rht2 и rht8 у образцов гексаплоидного тритикале с помощью днк маркеров // Информационный вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 3. С. 372-377.
- 18.Куяров А.В., Воробьев А.А., Несвижский Ю.В. О возможности участия бактериального фактора в коррекции метаболизма гистамина в организме // Вопросы питания. 2000. № 6.
- 19.Минчёнок Е.Е., Журавлёва Н.Г. Некоторые защитные явления у молодёжи семги и горбуши // Вестник Мурманского государственного технического университета. 2006. Т. 9. № 5. С. 770-778.
- 20.Муслимов М.Ш., Шириев В.М., Аминова А.Л., Зямилев И.Г., Шарипов А.Б., Зейналов О.А., Авданина Д.А., Малых Н.Е. Эффективность коррекции гипофункции яичников с применением бигормонального препарата // Достижения науки и техники АПК. 2007. № 7. С. 43-44.
- 21.Омарова С.М. Разработка питательных сред и микротест-системы для накопления, выделения и идентификации листерий: автореф. дисс. ... докт. биол. наук. - Махачкала, 2007.
- 22.Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13. № 1. С. 3-8.
- 23.Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.И., Кравчук А.А., Силина Е.В. Энергокоррекция цитофлавином в остром периоде инсульта // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 3. С. 19.
- 24.Свешников Д.С., Смирнов В.М., Берсенева Е.А. Возможная роль серотонинреактивных структур в усилении двигательной активности двенадцатиперстной кишки, вызванной раздражением симпатического ствола // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. Т. 33. № 5. С. 40-45.
- 25.Сердюченко И.В., Терехов В.И. Микрофлора кишечного тракта медоносных пчел карпатской породы в условиях Краснодарского края // Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки Материалы VI международной научно-практической конференции Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки. 2015. С. 7-10.
- 26.Смирнов А.В., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Берсенева О.Н., Парастаева М.М., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Иванова Г.Т., Сиповская Е.Б.,

- Каюков И.Г. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику // Нефрология. 2012. Т. 16. № 4. С. 75-83.
27. Соколова Л.П. Стадии функциональных и морфологических изменений головного мозга в процессе формирования когнитивного снижения // Фундаментальные исследования. 2011. № 10-1. С. 155-161.
28. Сорокина Ю.А. Однонуклеотидный полиморфизм гена репарации днк - 8-оксогуанидин-днк-гликозилазы: от онкологии к сахарному диабету 2 типа (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 1. С. 8.
29. Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П., Кирик О.В., Алексеева О.С., Коржевский Д.Э. Внутрядерная локализация железа в нейронах головного мозга млекопитающих // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2013. Т. 49. № 3. С. 236-238.
30. Хараев А.М., Хасбулатова З.С., Бажева Р.Ч., Хараева Р.А., Бегиева М.Б., Истепанова О.Л., Истепанов М.И. Синтез и свойства термостойких ароматических блок-сополиэфиров // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2007. № 3 (139). С. 50-52.
31. Хацаева Р.М. Этапы развития морфофункциональных механизмов трофических адаптаций сайгаков в онтогенезе // В сборнике: Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных VI Всероссийская научная Интернет-конференция с международным участием. 2015. С. 89-94.
32. Хвостовой В.В., Сычов М.Д., Киселев И.Л., Романищев В.Е., Минаков А.А. Расширенные и комбинированные операции в лечении местнораспространенного рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 8-10.
33. Черногринов А.Е. Реконструкция путей оттока из правого желудочка без пластики дефекта межжелудочковой перегородки при сложных врожденных пороках сердца // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - Москва, 2010. – 270 с.
34. Чистяков В.А., Корниенко И.В., Клецкий М.Е., Корниенко И.Е., Лисицын А.С., Новиков В.В. Супероксидустрояющая активность некоторых аминокислот в водных растворах // Биофизика. 2005. Т. 50. № 4. С. 601-605.
35. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Коваль В.Д., Недосеков В.В., Савенкова О.В. Связь экспрессии металлопротеиназы PARP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2013. № 3. С. 284.
36. Adonin L.S., Podgornaya O., Shaposhnikova T.G. Aurelia aurita (cnidaria) oocytes' contact plate structure and development // PLoS ONE. 2012. Т. 7. № 11. С. e46542.
37. Gianni L., Romieu G., Lichinitser M., Serrano S., Mansutti M., Pivot X.,

- Smirnova I., Moliterni A., Andre F., Chan A., Lipatov O., Chan S., Wardley A., Greil R., Provencher L., Moore N., Prot S., Semiglazov V. First results of avelar, a randomized phase iii trial to evaluate bevacizumab (bev) in combination with trastuzumab (h) + docetaxel (doc) as first-line therapy for her2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (lr/mbc) // Cancer Research. 2011. T. 71. № 24 Suppl. C. S4-8.
- 38.Kiselev A.M., Stepanova I.S., Adonin L.S., Batalova F.M., Parfenov V.N., Bogolyubov D.S., Podgornaya O.I. The exon junction complex factor y14 is dynamic in the nucleus of the beetle tribolium castaneum during late oogenesis // Molecular Cytogenetics. 2017. T. 10. № 1. C. 41.
- 39.Mikhalevich V.I. Parallelism and convergence in the evolution of the foraminiferal skeleton // Труды Зоологического института Академиинаук СССР. 1981. Т. 107. С. 19.