

## **Исследование внутренних и внешних факторов реализации клеточной гибели живых организмов**

*Джаванаев Тимур Кемелбекович*

*Кыргызский государственный педагогический институт им. И. Арабаева  
соискатель*

### **Аннотация**

На сегодняшний день не найдено высокоспецифической системы оповещения апоптоза, так как в активной гибели клетки участвуют внутриклеточные регуляторные каскады, которые играют ключевую роль и при других физиологических процессах. Сигналы, приводящие к развитию апоптоза, отличаются вариабельностью привлечения различных трансдукционных факторов в зависимости от природы клеток, стадии их развития и апоптогенного стимула.

**Ключевые слова:** апоптоз, клетка, апоптогенные факторы, молекулярные пути.

## **Investigation of internal and external factors of implementation of the cellular death of living organisms**

*Javanayev Timur Kemelbekovich*

*Kyrgyz State Pedagogical Institute named after I. Arabayeva  
applicant*

### **Abstract**

To date, no highly specific apoptosis alert system has been found, since intracellular regulatory cascades participate in active cell death, which play a key role in other physiological processes. Signals leading to the development of apoptosis, differ in the variability of the involvement of various transduction factors, depending on the nature of the cells, the stage of their development and the apoptogenic stimulus.

**Key words:** apoptosis, cell, apoptogenic factors, molecular pathways.

По данным современных исследований внутренние и внешние факторы клеточной гибели, так называемые апоптогенные факторы, условно разделяют на физиологические [10; 23 и др.] (цитокины и гормоны роста) и нефизиологические [29; 35 и др.] (УФ - излучения, ионизирующая радиация, цислатин и другие). Однако их действие, в основном, можно условно разделить на следующие фазы [12; 34; 38]:

- фаза рецепции сигнала и начальные этапы его передачи (фактически инициация процесса);

- фаза передачи сигнала к клеточному ядру с последующей активацией летальных генов, синтезом апоптозоспецифических белков и активации протеолитических каскадов, что является ключевым событием в развитии апоптоза, так как приводит к необратимым последствиям;

- фаза реализации гибели клеток, основным маркером которой является активация эндонуклеаз и фрагментация ДНК.

Согласно современным данным на основе экспериментов на животных [13; 15 и др.] выделяют три основных пути запуска апоптоза: рецептор-опосредованный, митохондриальный и путь, связанный со стрессом эндоплазматического ретикулума; однако, ряд других исследователей [16; 40 и др.] выделяют апоптотические изменения в ядре и в лизосомах как отдельные звенья реализации программируемой клеточной гибели. Указанные пути задействованы в реализации радиационно-индуцированного апоптоза.

Рецептор-опосредованный (внешний) путь активации апоптоза характерен преимущественно для клеток иммунной системы и связан с передачей сигнала с привлечением рецепторов смерти DR (DeathReceptor). Семья DR является частью суперсемьи рецепторов фактора некроза опухолей (TNF). После активации рецепторов их лигандами (например, FasL-Fas) происходит трансдукция апоптотического сигнала с первой активационной платформы - DISC (Death-Inducing Signaling Complex), что приводит к активации каспазы-8 - представителя семьи цистеиновых протеиназ, которая играет основную роль в рецептор-опосредованном апоптотическом сигналинге и дальнейшем последовательном каскаде апоптотических событий, связанных с активацией эффекторных каспаз 3, 6, -7.

Следующий механизм активации апоптоза реализуется в условиях дефицита ростовых факторов, из-за действия хемотерапевтических агентов (цитостатиков), ионизирующей радиации, стресс молекул (активных кислородных метаболитов и NO), которые после открытия обозначили как пассивный апоптоз, или "апоптоз по умолчанию" - внутренний путь апоптоза. Основным компонентом этого пути являются митохондрии, функции которых, а именно работа дыхательной цепи и процессы окислительного фосфорилирования, возбуждаются по активации апоптогенных факторов.

Так, при радиационно-индуцированном апоптозе в тимоцитах наблюдается нарушение в работе комплекса II и III дыхательной цепи митохондрий. В результате действия апоптогенных факторов отмечается падение трансмембранного потенциала, нарушение проницаемости мембран митохондрий с последующим выходом из межмембранного пространства в цитозоль проапоптотических факторов: цитохрома, AIF, эндонуклеазы G, Smac / Diablo, Omi / HtrA2. Цитохром с вместе с цитоплазматическим фактором Araf-1 (Apoptosis protease activating factor) в присутствии прокаспазы-9 (представителя семьи цистеиновых протеиназ) и АТФ (d АТФ) образует вторую активационную платформу, названную апоптосомой (Apoptosome).

Именно функционирование этого комплекса способствует активации каспазы-9 и дальнейшей активации эффекторных каспаз.

Процесс пермиабиллизации митохондриальной мембраны находится под контролем многочисленных белков семьи Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), среди которых ингибиторы и промоторы апоптоза [17; 25 и др.]. Проапоптотичные члены семьи - в основном мультдоменные белки, в состав которых входят гомологичные последовательности BH1-BH3: Bax, Bak, Bok; антиапоптотичные (BH1-BH4): Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1 и другие. Группа BH3-only protein - белков, содержащих только BH3 домены (Bad, Bid, Bik, Bim, Bmf, PUMA, Noxa), выполняет ряд посреднических функций, контролируя работу других членов семьи Bcl-2 и реализацию митохондриального звена апоптоза.

Кроме описанных признаков внутреннего пути, на сегодня постулируются изменения в структуре митохондрий, а именно их расщепления или фрагментация (fission) и слияния (fusion) цикл расщепления/слияния получил название митохондриальной динамики. Исследования последних лет обнаружили активных участников этих процессов: а) расщепление органелл привлечены ГТФазы Drp1, которые в комплексе с рядом других белков фактически образуют перетяжки обеих митохондриальных мембран [1; 39 и др.]; б) слияние митохондрий проходит под контролем ГТФазы OPA1 [19; 43 и др.]. Выявленные изменения организации митохондрий определяются как структурные маркеры апоптотической клеточной гибели и связаны с процессами, опосредованными АКМ и  $Ca^{2+}$ -сигналингом.

Выделение ядерного звена апоптотической гибели является принципиальным моментом для выявления биохимических механизмов реализации радиационно индуцированного апоптоза. Морфологические изменения состояния хроматина, которые наблюдаются визуально в виде скоплений на периферии ядра, коррелируют по времени с ранним этапом апоптоза, связанным с крупноблочной деградацией ДНК (HMW DNA) - образование фрагментов, имеющих длину 50-300 тыс. п.н.

Считается [11; 32 и др.], что такой тип фрагментации ДНК осуществляется при участии топоизомеразы II, которая локализуется в местах присоединения хроматина к ядерному матриксу и является  $Mg^{2+}$ -зависимым ферментом. Еще одним ферментом, который вызывает образование фрагментов ДНК длиной более 50 тыс. п.н., является эндонуклеаза G, а также белок AIF, которые, после высвобождения из межмембранного пространства митохондрий, попадают в ядро, где вызывают крупноблочную деградацию ДНК. Нарушение петлевой организации ДНК и участков ее соединения с ядерным матриксом (ПАРП, топоизомеразы II) опосредует изменения в функционировании белков ядерного матрикса: ядерные ламины A и B, белки ядерного матрикса NuMa (nuclear mitotic apparatus protein) и Acinus, отвечающие за конденсации хроматина. После действий апоптогенных факторов отмечается расщепление этих

белков эффекторными каспазами, что, в свою очередь, активизирует процесс деградации ДНК.

Радиационно-индуцированный апоптоз реализуется через активацию межнуклеосомной фрагментации ДНК (МФД), в результате которой происходит образование фрагментов, имеющих длину, кратную размерам нуклеосом или олигонуклеосом (LMW DNA). Именно эти фрагменты, начиная с 180-190 п.н., наблюдаются при электрофорезе в агарозном геле в виде "лестницы", что в течение ряда лет считалась основным маркером апоптоза. Процесс МФД активируется с привлечением ряда эндонуклеаз, среди которых основное место отводится каспазы-активированной ДНКазы CAD, которая формирует комплекс с ингибитором / шапероном ICAD.

По активации апоптоза было показано [9; 37 и др.], что каспаза -3 расщепляет ICAD по двум специфическими сайтами и способствует высвобождению активного эндонуклеаза CAD. Эффекторная каспаза -7 также может гидролизовать ICAD, но с меньшей эффективностью, чем каспаза-3. После диссоциации комплекса CAD / ICAD нуклеаза CAD испытывает конформационные изменения и образует гомо / олигомеры, что является энзиматическими активными формами CAD, которые реализуют МФД.

В то же время сегодня вовлекается в процесс МФД хроматин-связанная  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ - зависимая эндонуклеаза DNAS1L3, для которой отмечается кооперативность взаимодействия с CAD. Механизм активации этого фермента за действия апоптотических факторов опосредуется повышением внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , а, соответственно, деградация ДНК DNAS1L3 с образованием разрывов цепи активирует фермент ПАРП-поли(ADP-рибоза) полимеразы, среди многочисленных функций которой является привлечение в процессы модификации белков путем поли(ADP)рибозилирования, заглаживание ДНК.

Итак, поли(ADP)рибозилирования эндонуклеазы DNAS1L3 ингибирует ее активность, а протеолитическое расщепление УАРП эффекторной каспазы-3 предотвращает дальнейшее рибозилирование фермента и активирует процесс эндонуклеолиза ДНК с образованием МФД, что является более поздней стадией апоптоза.

Современные исследователи [2; 36 и др.] отмечают, что повреждения ДНК инициируют скоординированный ответ с привлечением системы сенсорных, трансдьюсерных и эффекторных белков, которые детектируют повреждения ДНК и в зависимости от их типа направляют судьбу клетки. По немногочисленным контролируемым эффектам возможно активировать стресс-респонсивный ответ, направленный на выживание клетки за счет ареста клеточного цикла и репарации ДНК. Если активность репарационных систем недостаточна и повреждения ДНК сохраняются, то в клетках запускается программа апоптоза, настроенная на элиминацию поврежденных клеток.

Другие авторы [20; 27 и др.] отмечают, что при значительных повреждениях ДНК белки NF-κB, p53 и AP-1 способствуют индукции

апоптоза. Как транскрипционные факторы эти белки стимулируют экспрессию проапоптотических генов, активируя все приведенные пути апоптотической гибели. В то же время, особенно для белка p53, характерен механизм инициации апоптоза, не связанного с его транскрипционной активностью. Согласно некоторым данным [3; 26 и др.] p53 непосредственно активирует митохондриальный путь апоптоза, связываясь с белками семьи Bcl-2, также регулирует сигнальные пути течения многочисленных метаболических процессов в трансформированных клетках.

При апоптозе запускается каскад протеолитических реакций, в результате которых происходит расщепление ряда белков клетки, что приводит к деструктивным событиям на разных уровнях ее организации и вызывает клеточную гибель. Среди протеолитических ферментов важнейшую роль в апоптозе играют цистеиновые протеиназы, к которым относятся каспазы,  $Ca^{2+}$ -зависимые протеиназы - калпаины и катепсин В.

Современными исследованиями [24; 44 и др.] подтверждено, ключевыми и непосредственными исполнителями программы клеточной гибели по механизму апоптоза является каспазы - семья эволюционно консервативных цистеиновых протеиназ, которые специфически активируются в апоптотических клетках и катализируют гидролиз широкого спектра белков-мишеней после остатка аспарагиновой кислоты. Специфичность расщепления обеспечивается природой трех или более аминокислот, которые находятся в пептидной цепи непосредственно перед аспарагиновой кислотой. Субстратами каспазы являются структурные компоненты цитоскелета - фодрин и гелсолин, ядерные ламины А и В, белки ядерного матрикса NuMa и Ascinus, белки метаболизма и репарации ДНК (ПАРП), белки, задействованные в регуляции клеточного цикла, трансдукции сигналов, экспрессии генов и др. Активация каспазного каскада не только делает невозможным выполнение клеткой своих функций и поддержания гомеостаза, но и облегчает разрушение и упаковку клеточных структур в пригодные для фагоцитоза апоптотические тельца - конечный этап апоптоза.

Кроме выполнения традиционных функций расщепления клеточных субстратов при реализации клеточной гибели каспазы также вовлечены в ряд неапоптотических процессов, в частности, играют важную роль в инициации иммунного ответа, задействованные в процессах пролиферации и дифференцировке ряда клеток [22; 31 и др.].

В зависимости от строения, функций, механизмов регуляции выделяют несколько классификаций каспазы. Так, каспазы можно разделить на ферменты, обеспечивающие процессинг и активацию цитокинов, в частности, интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-18 (каспазы-1, -4, -5) и ферменты, обуславливающие реализацию апоптотической смерти (каспазы-2, 3, 6, -7, -8, -9, -10). В свою очередь, последние, в соответствии с длиной их N-терминального продомена, делятся на инициаторные или каспазы первого эшелона (каспазы-2, 8, -9, -10) и эффекторные (исполнительные) или каспазы второго эшелона (каспазы-3, -6, -7). Согласно данным литературы, каспаза-2 выполняет функции как инициаторной, так и эффекторной каспазы.

Различные пути реализации апоптотического сигнала привлекают во взаимодействие различные каспазы, однако, исполнительные функции при расщеплении белков, локализованных в ядре, цитозоле, и белков цитоскелета, принадлежат каспазы -3, -6, -7. Мембранно-опосредованный механизм запуска апоптоза предусматривает активацию каспазы-8. Ассоциация нескольких молекул этой прокаспазы приводит к переходу профермента в активное состояние с последующим привлечением протеолитического каскада активации каспазы. Каспаза-8 активирует путем ограниченного протеолиза ряд эффекторных каспаз, в частности, превалирующую в клетке эффекторную каспазу-3.

В настоящее время отмечается [18; 41 и др.], что митохондриальный путь радиационно-индуцированного апоптоза предусматривает активацию каспазы-3, и в этом случае в протеолитический каскад привлекается инициаторная каспаза-9. Выход из митохондрий цитохромас способствует превращению прокаспазы-9 в активную форму при участии белка Араф. Молекулы прокаспазы-9 остаются соединенными с Араф. К образованному комплексу присоединяются молекулы прокаспазы-3 и формируется апоптосома - протеолитический комплекс, включающий молекулы цитохрома с, Араф, каспазы-9 и прокаспазы-3. Вследствие активации каспазы-9 происходит протеолитический процессинг прокаспаз-3, -7 с образованием их активной формы.

Другие авторы [8; 42 и др.] отмечают уникальную роль каспазы-2 в реализации процессов апоптотической гибели. Структурно этот фермент можно отнести к классу инициаторной каспазы, поскольку она содержит длинный продомен, подобный продомону каспазы-9. Функционально каспаза-2 относится к эффекторным каспазам, поскольку специфика организации активного центра является гомологической каспазы-3, -7. Локализация каспазы-2 в ядре опосредуется наличием NLS в продоме и способствует импортированию-зависимому транспорту фермента.

Именно этот процесс колокализации фермента в ядерной компартиментализации объясняет его роль в ответе клетки на генотоксический стресс, привлечения в регуляцию клеточного цикла и даже в опухолевую супрессию. Активация каспазы-2 после попадания в ядро происходит в комплексе PIDDosome, что способствует быстрому процессингу профермента из-за действия генотоксических факторов, а именно ионизирующей радиации. Генный нокаут каспазы-2 приводит к снижению уровня апоптотического ответа на действие ДНК-повреждающих агентов. По привлечению каспазы-2 в реализацию митохондриально-опосредованного апоптоза, то сегодня есть данные об участии фермента в пермиабилитации внешней митохондриальной мембраны, что активирует дальнейший выход из межмембранного пространства в цитозоль проапоптотических факторов - цитохрома С, эндонуклеазы G, Smac / Diablo, Omi / Htr A2. Считается [5; 14 и др.], что указанный путь индукции апоптоза не требует выявления протеолитической активности каспазы-2.

Поскольку каспазы, кроме расщепления белков при реализации программы клеточной гибели, задействованы в процессах, связанных с функционированием клеток в физиологических условиях, например, при лимфопозе, в клетках предусмотрен ряд механизмов, направленных на регуляцию активности данных ферментов на различных уровнях - начиная от синтеза и активации молекул проферментов и заканчивая действием ингибиторов на уже активированные каспазы.

Семья IAP (ингибиторов апоптоза) у млекопитающих насчитывает восемь белков [6; 28 и др.]. Представители семьи отличаются по количеству доменов из-за субстратной специфичности, а именно XIAP, с-IAP-1, с-IAP-2 связываются и инактивируют эффекторные каспазы-3, -7, но не действуют на каспазы-6, -8 в условиях *in vitro*. XIAP также способствует ингибированию каспазы-9 путем блокирования цитохром с-индуцированной активации прокаспазы-9.

Эффективным ингибитором каспаз также является представитель семьи серпинов - CrmA (cytokine response modifier A), который, ковалентно связываясь с активным центром каспазы, блокирует дальнейшее взаимодействие фермента с субстратом. Наряду с эндогенными ингибиторами, действующими на молекулы уже активированных каспаз, в клетках существует ряд механизмов, направленных на предупреждение активации прокаспаз.

Многочисленные литературные данные [4; 21 и др.] свидетельствуют, что при воздействии лучевого фактора первыми активируются инициаторные каспазы, которые имеют более длительный продомен, чем эффекторные. Предполагают несколько механизмов активации каспазы: аутоактивация, трансактивация или активация с помощью других протеолитических ферментов.

Сложная биохимическая сеть ответов на апоптогенный сигнал при действии лучевого фактора привлекает к работе, кроме каспазы, лизосомальный катепсин, цитоплазматические калпаины и высокоорганизованную систему протеасомной деградации белков, взаиморегулирующих собственную активацию и определяющих этапы и пути реализации радиационно-индуцированного апоптоза. Научные исследования [7; 30; 33 и др.] последнего десятилетия дают возможность утверждать о существовании выделенного лизосомально-опосредованного звена апоптоза. Действие проапоптотических факторов активирует пермебилизацию лизосомальных мембран (ПЛМ), что приводит к частичному выходу литических ферментов, среди которых главную роль инициаторных протеинализосомального пути апоптоза играют катепсины.

Поскольку энергообеспечение функционирования клеток и их гибели является принципиальным моментом метаболизма, то обнаружение АТФ-зависимых путей течения апоптоза при действии радиационного фактора и вызванный им дисбаланс активности ключевых ферментов обмена пуринов является маркерным для реализации радиационно-индуцированного апоптоза.

Таким образом, в заключении отметим, что степень вовлечения радиационно-опосредованного оксидативного стресса в реализацию апоптоза возможно определять по выявлению действия активных кислородных метаболитов (АКМ) на метаболическом уровне (участие в регуляции функций белков), по способности к повреждающему эффекту (способность вызывать окислительной деструкции белков, липидов, нуклеиновых кислот) и выполнения сигнальной функции, что вызывает запуск программируемой клеточной гибели.

Обеспечение про-антиоксидантного баланса многоуровневой системы антиоксидантной защиты (ферментные системы-СОД, каталаза, глутатион-зависимая система) и ее истощения при лучевом воздействии, приводит к повышению уровня АФК в клетке, запуская сигналы по активации определенных киназных и каспазных каскадов, редокс-чувствительных транскрипционных факторов, и регулируя специализированные модули реакций, определяющих ход радиационно-индуцированного апоптоза.

### **Библиографический список**

1. Chung H., Bang Y.J., Xu J.M., Lordick F., Sawaki A., Lipatov O., Lehle M., Pickl M., Rueschoff J., van Cutsem E. 6511 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer (GC): results of the toga trial screening programme and recommendations for HER2 testing // *European Journal of Cancer Supplements*. 2009. Т. 7. № 2. С. 364.
2. D'Arcy J., Fitzgerald R.D., Dunaevskaya E., Ottesen O., Treasurer J.W., Maguire J., Zhuravleva N., Karlsen A., Rebours C. Embryonic development in ballan wrasse *labrus bergylta*// *Journal of Fish Biology*. 2012. Т. 81. № 3. С. 1101-1110.
3. Krylov M.V., Dobrovolskij A.A., Issi I.V., Mikhalevich V.I., Podlipaev S.A., Reshetnyak V.V., Seravin L.N., Starobogatov Y.I., Shul'man S.S., Yankovskij A.V. New conceptions of the system of unicellular animals // *Труды Зоологического института Академии наук СССР*. 1980. Т. 94. С. 122-132.
4. Nosov D.A., Bhargava P., Esteves W.B., Strahs A.L., Lipatov O.N., Lyulko O.O., Anischenko A.A., Chacko R.T., Doval D., Slichenmyer J. Final analysis of the phase ii randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC) // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Т. 29. № S15. С. 4550.
5. Samsonov G.V., Pisarev O.A., Melenevsky A.T. Chromatographic purification and superpurification of biologically active compounds using heteroreticular and composite ion exchange resins at low pressure // *Pure and Applied Chemistry*. 1993. Т. 65. № 10. С. 2287.
6. Vodolazhsky D.I., Stradomsky B.V. A study of blues butterflies of the group of *lysandra corydonius* (Herrich-Schaffer, 1804) (Lepidoptera: Lycaenidae) with the use of MTDNA markers // *Кавказский энтомологический бюллетень*. 2008. Т. 4. № 3. С. 353-355.
7. Zakharova N., Kydraliev K., Khudaibergenova E., Jorobekova S., Gorbunova

- N., Pomogailo S., Dzhardimalieva G.I., Pomogailo A. Synthesis and characterization of nanosized pectin-based formulations // *Macromolecular Symposia*. 2012. Т. 317-318. № 1. С. 175-179.
8. 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.
9. Аминова А.Л. Физиологические аспекты применения биорегуляторов нового поколения в воспроизводстве крупного рогатого скота // *Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук*. - Троицк, 2006. – 114 с.
10. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор // *Нефрология*. 2016. Т. 20. № 6. С. 101-110.
11. Бакиров Б.А., Каримов Д.О. Исследование полиморфизма генов TNFA, MDM2 и NQO1 у работников нефтехимических предприятий Республики Башкортостан // *Казанский медицинский журнал*. 2010. Т. 91. № 4. С. 515-517.
12. Борисова Н.В. Медико-физиологическое обоснование адаптивных реакций организма студентов в экстремальных условиях Якутии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Якутск, 2011.
13. Брусенцова А.Е., Перетягина И.Н., Тишков Д.С. Изучение иммунологии пульпы зуба в эксперименте на животных // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 12. С. 292.
14. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П., Иванов А.В., Секирин А.Б., Смирнова С.Н. Избирательная активация стресс-лимитирующей и стресс-реализующей систем организма с помощью магнитотерапевтического аппарата «Алмаг-01» // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 12-1. С. 44-48.
15. Вербицкий Е.В. Влияние модификации медленноволнового сна на проявление тревожности животных // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2004. № S8. С. 39-42.
16. Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В., Апарцин К.А., Коваль Е.В. Маркировка бактерий *Escherichia coli* технецием-99m для сцинтиграфической оценки бактериальной транслокации в эксперименте // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2007. Т. 52. № 2. С. 23-30.
17. Граушкина Е.В., Козлова И.В., Федоров В.Э. Морфометрический анализ некоторых компонентов диффузной эндокринной системы эзофагогастроуденальной зоны в различные сроки после холецистэктомии // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009. Т. 5. № 3. С. 342-347.

18. Гурьева В.А. Распространённость гиперпролактинемий - один из критериев экологического риска в формировании патологии репродуктивной системы // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 1996. № 2. С. 94.
19. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Дегидратационные факторы в морфогенезе лимфатического русла // Астраханский медицинский журнал. 2007. № 2. С. 60.
20. Делягин В.М., Каграманова К.Г., Шугурина Е.Г., Сичинава И.В., Соколова М.В., Боринская С.А., Янковский Н.К. Полиморфизм гена лактазы у детей с атопическими заболеваниями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87. № 4. С. 15-17.
21. Дутова Т.И., Скороходов А.П. Значение генетически обусловленных тромбофилий в развитии атеротромботического подтипа ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 65. С. 157-164.
22. Еремин М.В., Евсевьева М.Е., Кошель В.И. Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани. - Ставрополь, 2008. – 123 с.
23. Карпюк В.Б., Перова М.Д., Козлов В.А., Шубич М.Г., Понкина О.Н., Мельник Е.А. Экспериментальная модель реконструкции кости путем остеогенной трансформации аутотрансплантированных свежесыводенных стромальных клеток жировой ткани // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2007. № 4. С. 14-18.
24. Коновалов В.К., Лобанов М.Н., Леонов С.Л., Шайдук А.М., Колмогоров В.Г., Домбровский А.А. Денситометрия шаровидных образований легких с использованием искусственного нейрона // Вестник алтайской науки. 2013. № 2-1. С. 140-148.
25. Косарев В.В., Лотков В., Жестков А.В. Иммунологические эффекты воздействия на работающих в хлорорганическом производстве // Гигиена и санитария. 1999. № 6. С. 31.
26. Котова Т.Г., Коченов В.И., Цыбусов С.Н., Гурин А.В. Результаты морфологического изучения биоптатов ткани гемангиомы после криодеструкции // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2016. № 2. С. 82-85.
27. Кузнецов В.А., Шаталов Г.В., Трапикова А.Г., Провоторова С.И., Кущев П.О., Хвостовой В.В., Фролова О.Г., Звягин И.Н. Исследование скорости высвобождения 5-фторурацила из его комплекса с противоспаечным "Линтекс-Мезогелем" // Конденсированные среды и межфазные границы. 2015. Т. 17. № 4. С. 437-443.
28. Ли А.Ч., Чурсин А.С., Фурманов И.Л., Лысенко А.А. Эффективность лечения гипотонии и атонии преджелудков жвачных путем раздражения биологически активных точек // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2013. № 40. С. 126-128.
29. Матишов Г.Г., Журавлёва Н.Г., Оттесен (Oddvar Ottesen) О., Кириллова Е.Э. Локализация первичных половых клеток личинок трески Баренцева моря // Доклады Академии наук. 2010. Т. 430. № 6. С. 841-843.

30. Москвин С.В., Зарубина Е.Г., Лысов Н.А., Антипов Е.В. Обоснование возможности чрескожного лазерофореза биологически активных веществ, применяемых в медицине и косметологии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 1. С. 79-83.
31. Омарова С.М., Баснакьян И.А., Артемьева Т.А. Сухие питательные среды для культивирования пневмококков и менингококков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 6. С. 30-33.
32. Орлинская Н.Ю., Киселев А.В., Хмельницкая Н.М. Влияние экологогигиенических факторов на частоту возникновения патологии щитовидной железы у населения Нижегородской области // Гигиена и санитария. 2009. № 3. С. 16-18.
33. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. № 2. С. 80-86.
34. Перова М.Д. Биологические механизмы репаративной регенерации тканей пародонта (аналитический обзор) // Новое в стоматологии. 2001. № 8. С. 62-70.
35. Пиневич А.А., Самойлович М.П., Шашкова О.А., Вартамян Н.Л., Польшалов В.Н., Киселева Л.Н., Карташев А.В., Айзенштадт А.А., Климович В.Б. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток при раке молочной железы // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2014. № 2. С. 84-91.
36. Пономарев Б.Л., Обухова Л.Е., Высоцкий Ю.А., Барсукова Н.И., Бородина Г.Н., Черданцева Т.М., Болгов А.А. Морфологическая и функциональная характеристика гепатоцитов эмбрионов и плодов человека в ранние периоды эмбриогенеза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 101. № 2. С. 88-90.
37. Сердюченко И.В., Терехов В.И., Овсянников Д.А. Микробиоценоз кишечного тракта взрослых медоносных пчел в условиях Краснодарского края // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2014. Т. 1. № 46. С. 204-206.
38. Тимошкина Н.Н., Водолажский Д.И., Усатов А.В. Молекулярно-генетические маркеры в исследовании внутри- и межвидового полиморфизма осетровых рыб (Acipenseriformes) // Экологическая генетика. 2010. Т. VIII. № 1. С. 12-24.
39. Упницкий А.А. Исследования с бисопрололом при хронической сердечной недостаточности: CIBIS, CIBIS II и CIBIS III // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 13-21.
40. Черепанова Ю.В., Поспелова В.В., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Амерханова А.М., Куяров А.В., Рубальский О.В., Ульянова Л.П., Алёшкин А.В., Волкова Е.В., Лахтин М.В., Ахминеева А.Х., Рубальский Е.О., Куяров А.А., Афанасьев М.С., Афанасьев Д.С. Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *Lactobacillus Acidophilus* NKJC, штамм *Lactobacillus Acidophilus* JCH, штамм *Lactobacillus Acidophilus* КАА // Патент на изобретение RUS

---

2393214 29.01.2009

41. Чистяков В.А., Корниенко И.В., Клецкий М.Е., Корниенко И.Е., Лисицын А.С., Новиков В.В. Супероксидустраниющая активность некоторых аминокислот в водных растворах // *Биофизика*. 2005. Т. 50. № 4. С. 601-605.
42. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В., Гриценко О.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. Т. 14. № 2. С. 35-40.
43. Шабалина А.А., Ляпина Л.А., Рочев Д.Л., Костырева М.В., Танашян М.М., Суслина З.А. Гиполипидемические и фибриндеполимеризационные эффекты регуляторных лейцинсодержащих глипролинов в крови человека In Vitro // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2015. № 1. С. 85-89.
44. Шириев В.М., Аминова А.Л., Аминова А.Л. Стимулирование овариальной активности яичников коров симментальской породы в послеродовой период // *Интеграция науки и практики как механизм эффективного развития АПК. Материалы Международной научно-практической конференции в рамках XXIII Международной специализированной выставки "АгроКомплекс-2013"*. 2013. С. 308-312.