

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА SRC В ТРАНСФОРМИРУЮЩИХСЯ ТКАНЯХ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ВЛИЯНИИ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ

Ген SRC – протоонкоген, регуляторное значение которого не установлено. Белковые продукты гена – фосфорилирующие тирозинкиназы – модулируют рецепторы клеточной мембраны к цитокинам пролиферации и дифференцировки. Плацентарная недостаточность и незрелость плаценты – патогенетически сложно обусловленные процессы, все морфогенетические и регуляторные аспекты становления которых не установлены. При этом, сегодня очевидна необходимость использования наноструктурированных веществ в медицинской практике диагностики и лечения.

Была показана токсикогенная роль наночастиц для тканевых элементов плаценты, что обуславливает недопустимое снижение площади поверхности хориона и уровня обменных процессов между организмами матери и плода. Цель работы – установить связь между экспрессией гена SRC и структурными процессами ремоделирования хориональных элементов после повреждения. В исследовании показано, что основными механизмами реализации компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте при влиянии наночастиц меди в концентрации 1,0 мг/кг, взвесь которых вводили беременным крысам линии Вистар в течение всего гестационного периода, являются, во-первых, увеличение доли промежуточных ворсин и их отростков, во-вторых, увеличение объёма симпластических почек. В результате в хорионе происходит новообразование структур, в том числе, терминальных балок. При этом определена экспрессия гена SRC в эпителиоцитах, формирующих симпластические почки, а также на отдельных участках эпителия промежуточных ворсин и терминальных балок – индуцированный эпителий. Ген SRC также активен в фибробластах фетальной стромы. В децидуальной ткани и периферическом трофобласте спонгиозной зоны ген SRC неактивен.

Таким образом, установлено регуляторное значение гена SRC в повышении уровня пластических процессов в плаценте при её повреждении наночастицами меди.

**Ключевые слова:** ген SRC, хорион, плацентарная недостаточность, ремоделирование, регуляция тканевых процессов, адаптация.

Развитие плаценты характеризуется значительным объёмом морфогенетических процессов перестройки эндометрия, прогрессивных изменений трофобласта и хориона, установления взаимоотношений организмов матери и плода. К основным феноменам эффективной реализации механизмов имплантации и плацентации относятся инвазия трофобласта и разрушение тканевых элементов эндометрия, децидуальная реакция, дифференцировка хориона. При введении в организм беременных самок крыс наночастиц меди в диагностических дозах происходит ограничение достигаемого диапазона всего комплекса параметров-условий становления плацентарных структур при выраженном снижении площади поверхности ворсинчатого хориона [4], [5]. Это свидетельствует о неблагоприятном воздействии высокодисперсного вещества меди.

На сегодняшний день в многочисленных исследованиях установлены общие закономерности влияния различных наноматериалов,

в том числе, металлов на тканевые системы. В основе всего спектра биологического действия наночастиц, как правило, их токсичность, а также кумулятивный и фиброгенный эффекты [1], [6]–[10].

Очевидно, что перечисленные аспекты действия нановеществ на биологические объекты (в том числе на тканевом уровне), являются факторами, которые изменяют гистогенетические свойства тканей, снижают их чувствительность к регуляторным влияниям, исключают возможность полноценной реализации механизмов детерминированного развития. Наиболее неблагоприятным последствием активности названных условий патогенеза плаценты является нарушение становления взаимоотношения её тканевых элементов. При этом, возможны возникновение гиперинвазивного потенциала трофобласта и задержка формирования хориональных структур, недостаточная дифференцировка клеточных элементов decidua basalis. Интенсивное накопление наночастиц в структурах плаценты

усугубляется тем, что трофобласт – это активно фагоцитирующая ткань.

Несмотря на то, что наночастицы металлов всегда повреждают биологические ткани при поступлении в организм, они являются перспективными веществами в развитии новых диагностических технологий, способов адресной доставки лекарств, моделирования искусственных ферментов и антител и пр. [4], [8]–[9].

Поэтому незрелость плаценты и плацентарная недостаточность при использовании наночастиц меди требует определения способов управления повышением компенсаторно-приспособительного потенциала плаценты, прежде всего, контроля механизмов дифференцировки её структур при использовании наночастиц.

Функциональная активность регуляторных генов, очевидно, важнейший объект таких исследований.

Обоснование регуляторной роли отдельных генов в динамике конкретных тканевых систем – интенсивно разрабатываемая на сегодняшний день проблемная область биологии и медицины.

Большой интерес представляет значение экспрессии гена SRC в трансформирующихся тканях. Белковыми продуктами гена SRC являются фосфорилирующие тирозинкиназы, которые участвуют в передаче сигнала от регуляторных цитокинов внутрь клетки, изменяя конформацию соответствующих рецепторов [13]–[14]. При этом, доказана роль гена SRC в развитии опухолевых процессов (например, колоректального рака) [12], [15]. Морфогенетическими эффектами экспрессии гена SRC являются увеличение пролиферации и выживаемости клеток, а также, по видимому, эпителио-мезенхимальный переход [14].

С другой стороны, появились сведения и о неонкогенном значении гена SRC, его регуляторной роли при закономерной перестройке тканей в онтогенезе, на этапах их развития: в частности в иммунных органах и яйчниках птиц [2]–[3], [11].

Плацента – провизорный орган с интенсивной динамикой морфогенеза и установление роли гена SRC в регуляции комплекса пластических процессов позволит оценить связь

экспрессии гена и активации компенсаторно-приспособительных структурных процессов.

### Цель

Установить возможность экспрессии гена SRC и её уровень в хориальном эпителии, фетальной строме, периферическом трофобласте и децидуальной ткани как имеющей значение в морфогенезе плаценты – в определении динамики структурных пластических процессов развития. Доказать связь функциональной активности гена SRC и реализации компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте при её токсическом поражении наночастицами меди: обосновать роль гена в модулировании механизмов поддержания физиологической зрелости плаценты.

### Материалы и методы

Работу выполнили в модельном эксперименте [4]–[5], используя лабораторных половозрелых самок крыс линии Wistar с массой тела 180–220 грамм. Для опыта сформировали две группы: контрольную (К) и импактную (Im) ( $N_K = N_{Im} = 30$ ). В работе руководствовались принципами и правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1985). Экспериментальные группы, были разбиты на 6 изолированных подгрупп, к которым были подсажены фертильные самцы той же генетической линии по формуле  $5 \times 1$ . Животные содержались на стандартном рационе при неограниченном доступе к пище и воде.

Животных ежедневно осматривали, и момент обнаружения вагинальной пробки считали первым днём наступления беременности.

В работе изучали влияние высокодисперсного порошка наночастиц меди, имеющих диаметр  $103 \pm 0,2$  нм и покрытых оксидной плёнкой толщиной не более 6 нм. Вещество получено в институте энергетических проблем химической физики РАН (г. Москва). По данным рентгенофазового анализа в состав наночастиц меди входит кристаллическая медь (96%) и оксид меди (4%).

Для инъекций животным в ультразвуковой ванне готовили взвесь (коллоидную систему) порошка из наночастиц меди в физиологиче-

ском растворе. Взвесь наночастиц вводили в бедренную группу мышц импактных зверьков в концентрации 1,0 мг/кг. Доза обоснована в ранее проведенных исследованиях [4]–[5], [9]. Контрольным животным инъектировали только физиологический раствор в объеме 0,2 мл.

Опыт проводили поэтапно, что предполагало шесть введений вещества наночастиц каждые три дня, начиная с первого дня наступления беременности. Такая же схема и в контрольной группе. Животных выводили из эксперимента под нембуталовым наркозом на 19–20 сутки протекающей беременности.

Для гистологических исследований забирали плаценты, которые немедленно фиксировали в 10%-ом нейтральном формалине. Парафиновые срезы изготавливали в соответствии с требованиями стандартного протокола. Гистологический анализ провели с использованием обзорных светооптических (при окраске гематоксилином Майера и эозином), иммуногистохимических (при выявлении экспрессии гена SRC) и морфометрических методов.

Для постановки иммуногистохимической реакции использовали набор реактивов фирмы Santa Cruz Biotech. Inc. (США). Депаррафинированные и дегидратированные срезы обрабатывали 3%-ым раствором перекиси водорода для инактивации эндогенной пероксидазы. Для восстановления антигенной специфичности и увеличения антигенных свойств белка проводили термическую демаскировку в цитратном буфере с pH=6,0. Далее срезы инкубировали с антителами в течение одного часа во влажной камере при комнатной температуре. Для выявления иммунного окрашивания использовали стандартный метод стрептаведина – биотин – пероксидазный комплекс с DAB в качестве хромогена. Ядра окрашивали гематоксилином Майера.

Количественные данные получили с помощью винтового окуляр-микрометра МОВ1-16× (оценка линейных параметров) и окулярной сетки Автандилова с общим количеством точек плотности равным 225 (оценка объемных параметров).

Объем выборки гистологических структур ( $n_\alpha$ ) формировали, используя формулу:

$$n_\alpha = \sum_{i=1}^N \frac{A_i \cdot a_i}{N},$$

где  $i$  – номер конкретного животного из данной группы,  $A$  – количество полей зрения, в которых учитывался параметр,  $a$  – количество гистологических элементов, учтенных в конкретном поле или количество точек плотности метрической сетки в конкретном поле [4]–[5].

Полученные количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики. Разность между сравниваемыми параметрами считали значимой при вероятности совпадения значений в выборках, не превышающей 5%.

## Результаты

Принципиальное значение для получения результатов в соответствии с целью исследования имела необходимость оценки соотношения патогномичных и компенсаторных структурных факторов в морфогенезе плаценты при токсическом повреждении после введения наночастиц меди. В данном случае существенную роль играет верификация стереологических параметров в их эффективном диапазоне: компенсаторного увеличения или резистентного сохранения их собственных величин. Понятно, что становление архитектоники фетальной части плаценты выражает одно из фундаментальных условий обеспечения интенсивности обменных и регуляторных процессов материнско-плодных отношений, их адекватного градиента на этапах развития плода.

Наиболее ценными диагностическими критериями в определении объемных и удельно-стереологических параметров развития плаценты являются те, которые позволяют верифицировать особенности распределения структур ветвящегося хориона (балочной сети) в единице объема, степень анастомозирования трабекул лабиринта, соотношение объемных плотностей опорных, промежуточных и терминальных ворсин (балок).

Сравниваемые группы беременных самок крыс существенно различались по ключевым количественным индикаторам морфогенеза плаценты и становления её архитектоники.

В контрольной группе животных определены наиболее интенсивные рост и дифференцировка структур фетальной части плаценты с наибольшими объемными параметрами сформированного лабиринта (рис. 1). Анализ графика позволяет констатировать более слож-

ную фрактальную структуру фетальной части, полноценную завершённость роста, ветвления и дифференцировки опорных и промежуточных ворсин. В частности, нижняя граница диапазона распределения сдвинута вправо с более чем двукратным преобладанием наименьшего диаметра над соответствующим параметром импактной группы. Кроме того, очевидна и большая ширина интервала в контрольной группе, которая почти на 20% превышает размах распределения в группе животных, которым вводили наночастицы меди. Наибольшие границы диаметров ворсин соответственно в интактной и импактной группах равны 133,2 мкм и 96,0 мкм.

Аналогичная закономерность обоснована и для распределения терминальных (конечных) балок, к которым относили трабекулы, стенка которых представлены синцитиокапиллярной мембраной.

На рисунке 2 видно, что распределения терминальных балок по диаметру в сравниваемых группах представлено самостоятельными гистограммами ( $\chi^2=657,80 > \chi^2_{0,001}=24,32$ ,  $df=7$ ,  $n_a(K)=1212$ ,  $n_a(Im)=1480$ ) с вершинами, принадлежащими разным классам.

Смещение вершины в более высокий класс свидетельствует об ином характере накопления частот в пределах выделенных классов распределения диаметров балок лабиринта. Об этом

свидетельствует накопление долей в крайних классах распределений.

На графике (рис. 2) видно, что в двух нижних классах импактной группы накапливается до 30% балок лабиринта, тогда как в контроле этот параметр менее 5%. И, наоборот, в двух верхних классах контроля частоты представлены также величиной почти в 30%, а в группе самок, получавших наночастицы меди, терминальные балки с большими диаметрами практически отсутствуют.

Данные по особенностям распределения терминальных балок в сравниваемых группах самок позволяют констатировать атрофию лабиринта плаценты у самок, которым инъецировали взвесь наночастиц, и соотнести этот феномен с очевидной плацентарной недостаточностью.

Анализ микропрепаратов со всей очевидностью убеждает в прогрессировании инволютивно-дегенеративных процессов хориональных структур и в выраженности дегенерации балочной сети в импактной группе в сравнении с контролем (рис. 3, рис. 4).

На представленных микрофотографиях визуализируется характерная разница в уровне функциональной активности трабекул лабиринтной зоны. В плаценте самок контрольной группы демонстративна интенсивная перфузия лабиринта кровью.

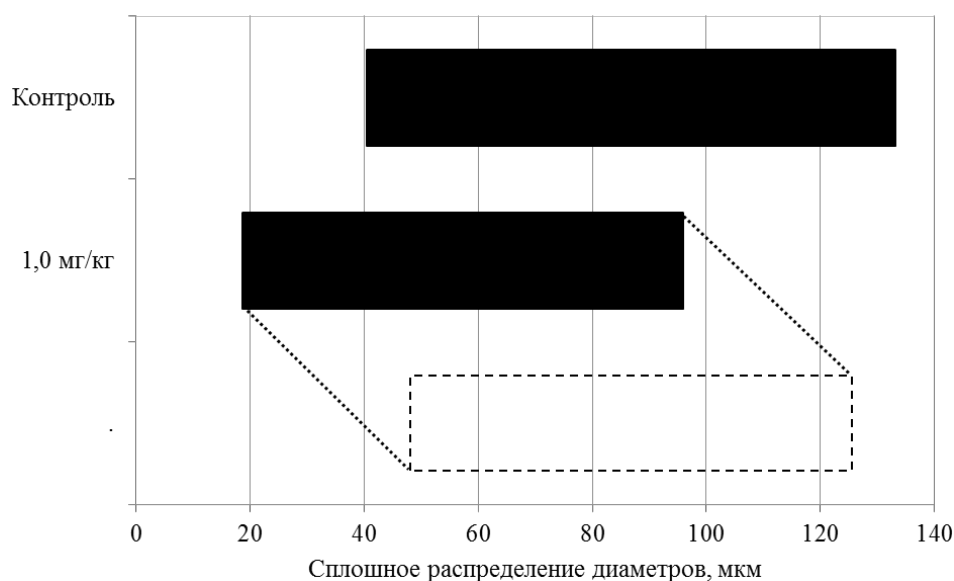


Рисунок 1 – Границы и ширина интервала распределения опорных и промежуточных ворсин по диаметру в сформированном объеме лабиринтной зоны плаценты



Объёмный кровоток наблюдается как в материнских лакунах, так и в фетальных гемоканаликах притом, что диаметр балок заметно больше. У импактных самок, напротив, сосуды плода и материнские лакуны опустошены, гемодинамика нарушена. Также, здесь практически все балки имеют диаметр, принадлежащий наиболее низким классам в распределении. Такие балки, очевидно, инфункциональны.

Глубокие и уже, видимо, необратимые нарушения параметров гемодинамики в плаценте у животных, которым инъецировали взвесь наночастиц меди, обусловили появление в паренхиме фетальной части некротических зон с расплавлением терминальных трабекул (рис. 5).

Причиной ограничения поступления материнской крови в лакуны является фибриноидный некроз и гиалиноз структур базальной

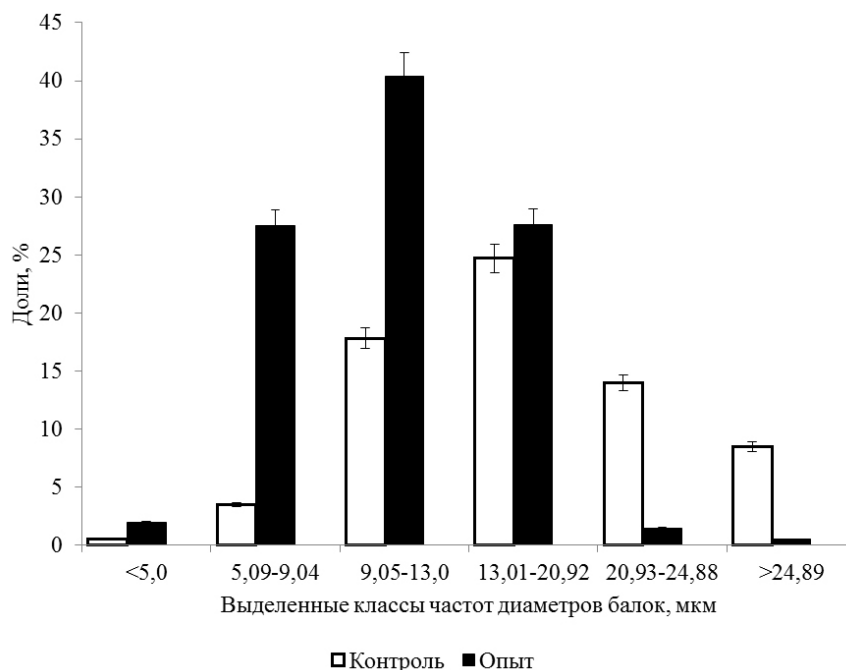


Рисунок 2 – Частотное распределение терминальных балок в сформированном объёме фетальной части плаценты

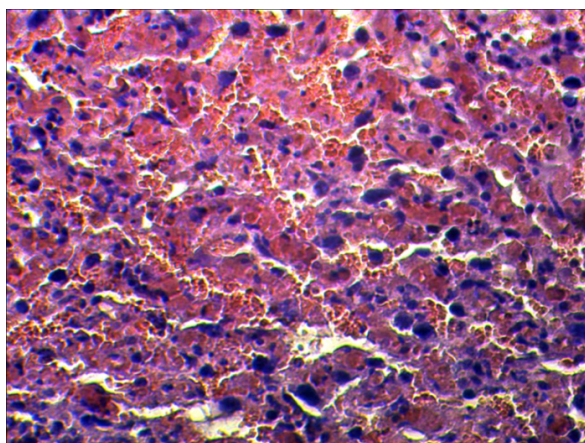


Рисунок 3 – Сеть терминальных балок лабиринтной зоны плаценты крыс контрольной группы. Увел.:  $\times 200$ . Окр.: гематоксилин Майера и эозин

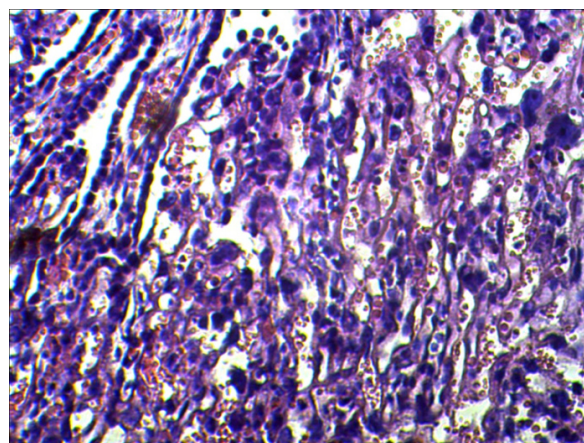


Рисунок 4 – Сеть терминальных балок лабиринтной зоны плаценты крыс импактной группы. Увел.:  $\times 200$ . Окр.: гематоксилин Майера и эозин

пластинки и, прежде всего, дистрофические изменения спиральных артерий (рис. 6).

На микрофотографии хорошо видно, что артерии превратились в «стекловидные трубочки», их стенка полностью замещена массами гиалина. Следует подчеркнуть и макрофагальную реакцию в области дистрофических изменений стромы: здесь наблюдается скопление множества макрофагов.

Несмотря на сложившийся комплекс патогномичных факторов морфогенеза плаценты в импактной группе крыс, и соответствующее становление плацентарной недостаточности, были определены структурные условия ремоделирования хориональных элементов, действие

которых было направлено на восстановление всего комплекса стереологических параметров функциональной активности плаценты.

Конкретные данные представлены на рисунке 7 и рисунке 8.

В настоящем исследовании были установлены два механизма реализации компенсаторно-приспособительных пластических процессов. Во-первых, это изменение соотношения объемов опорных и промежуточных ворсин в сравнении с объемом терминальной трабекулярной сети. На графике видно (рис. 7), что доля промежуточных ворсин и их отростков с развитой стромой в два раза превышает такой же параметр контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Во-вторых,

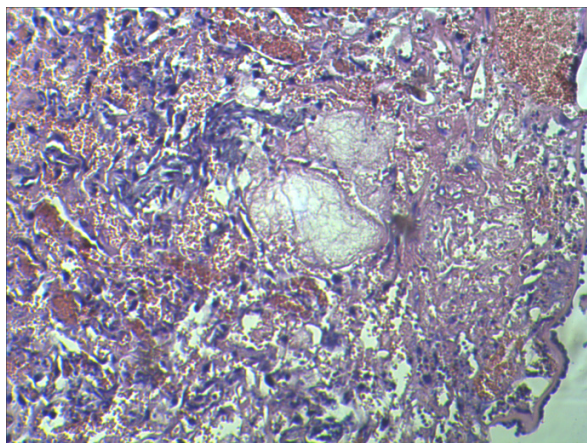


Рисунок 5 – Зона некроза лабиринта плаценты крыс импактной группы.  
Увел.:  $\times 100$ . Окр.: гематоксилин Майера и эозин

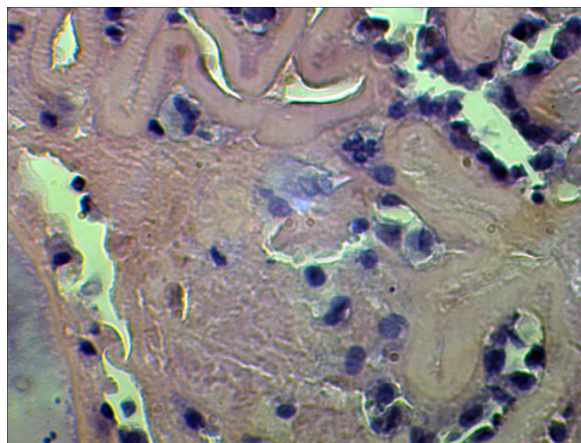


Рисунок 6 – Дистрофия стромы спонгиозной зоны плаценты крыс импактной группы.  
Увел.:  $\times 400$ . Окр.: гематоксилин Майера и эозин

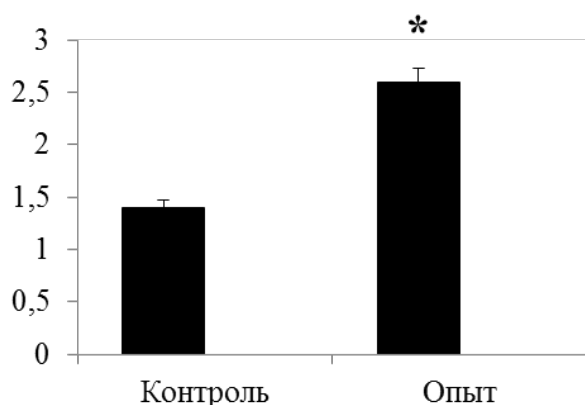


Рисунок 7 – Доля промежуточных дифференцированных ворсин и их отростков с развитой стромой, %

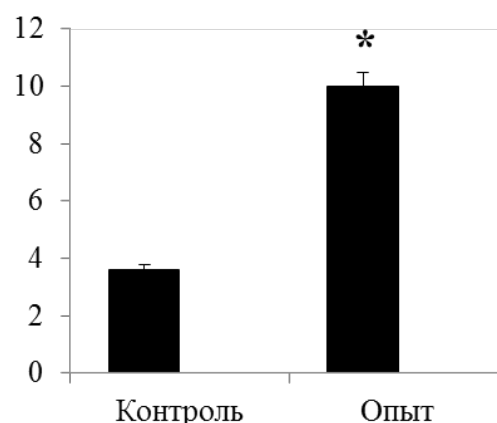


Рисунок 8 – Относительный объем симпластических почек, %



это достоверное увеличение (более чем двукратное) относительного объёма симпластических почек ( $t=14,88>3,29$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 8).

Вероятно, с учётом неблагоприятного хода морфогенеза плаценты, описанные механизмы неэффективны, но достигнутые активность и значительный объём (достоверно выше, чем в контроле), позволяют сформулировать предположение об определяющем их значении в подготовке основы для новообразования ворсин (балок): как отростков промежуточных ворсин, так и терминальных трабекул.

Кроме того, в представленных фактах, очевидна возможность интенсификации формирования промежуточных ворсин на фоне развивающейся, продолжающейся и состоявшейся интоксикации на начальных этапах морфогенеза плаценты. Безусловно, это важный фактор пластических возможностей хориона.

Чем же обусловлены описанный выше пластический потенциал новообразования элементов хориона? Ответ на данный вопрос был получен после установления факта экспрессии гена SRC в тканевых элементах хориона.

После постановки гистохимической реакции была показана функциональная активность гена в хориональном эпителии и в фетальной строме (мезенхиме).

Хориональный эпителий – это эпителий ворсин и балок. В соответствии с особенностями распределения иммуногистохимических

меток определена гетерогенность клеточного состава хорионального эпителия (рис. 9). В нём выявляются как SRC<sup>+</sup>, так и SRC<sup>-</sup> эпителиоциты. Причём, SRC<sup>+</sup> клетки всегда образуют уже сформированные симпластические почки или отдельные участки эпителия вдоль ворсин. Последнее обстоятельство позволило такие участки обозначить как участки индуцированного эпителия.

По данным иммуногистохимического исследования ген SRC экспрессируется во множестве локалитетов эпителия во всём объёме плаценты у животных импактной группы. Ген SRC активен также и в эпителии терминальных трабекул (рис. 10).

Если для хорионального эпителия показана мозаичность распределения индуцированных клеток, то в строме хориональной пластинки демонстративен факт накопления метки маркера во всех доступных обзору фибробластах, что указывает на высокий уровень динамики пластических процессов здесь.

В тканевых элементах материнской части плаценты (спонгиозной зоне) экспрессия гена SRC не была установлена. Периферический трофобласт губчатой зоны, децидуальная ткань и строма оказались иммунонегативными по отношению к поставленной реакции (рис. 11). Так как плаценты забирались на исследование в поздние сроки гестационного периода, то названные тканевые элементы материнской ча-

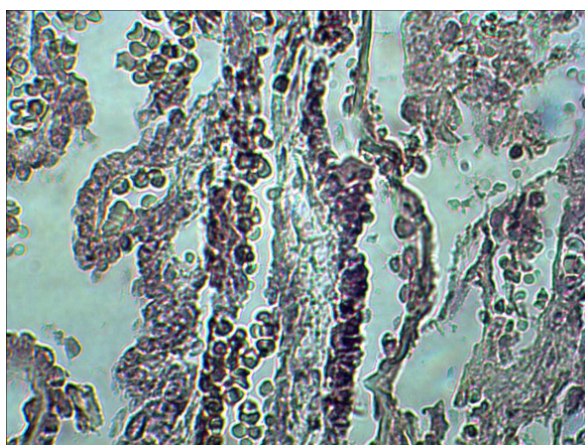


Рисунок 9 – Иммуногистохимическое выявление экспрессии гена SRC в эпителии промежуточной ворсины (стрелки). Треугольники – иммунонегативные эпителиоциты. Увел.:  $\times 200$ . Съёмка через синий фильтр

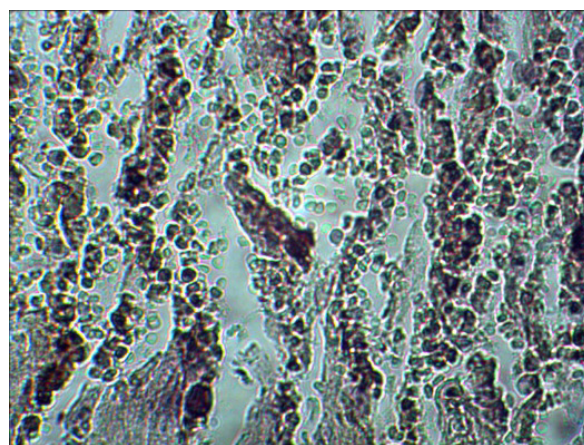


Рисунок 10 – Иммуногистохимическое выявление экспрессии гена SRC в эпителии терминальных балок (стрелки). Увел.:  $\times 200$ . Съёмка через синий фильтр

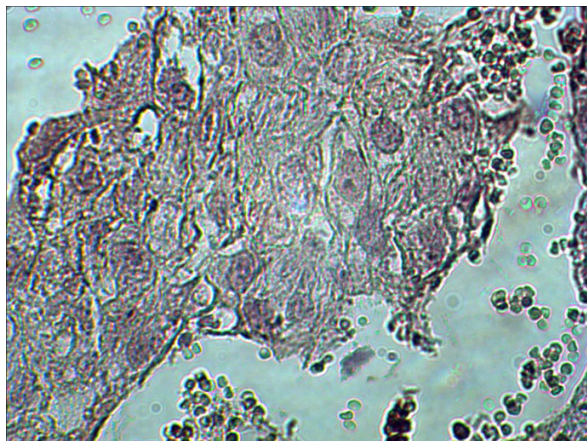


Рисунок 11. Иммуногистохимическое выявление гена SRC в периферическом трофобласте спонгиозной зоны плаценты. Иммунонегативная реакция с антителами к белковым продуктам гена SRC. Увел.:  $\times 400$ . Съемка через синий фильтр

сти плаценты, очевидно, находились на этапе активной инволютивной трансформации, что и обусловило их соответствующие иммуногистохимические свойства.

### Заключение

Проблема активности генома в целом, при поступлении в клетку наночастиц какого-либо металла или неметалла, может рассматриваться как самостоятельный фундаментальный вопрос при формулировке задач соответствующих исследований. В основе повреждающего действия наночастиц лежит их способность к комплексообразованию [4], [8]. При этом, нарушается не только пространственная организация макромолекул, но и их первичная структура (например, белков, ДНК).

В настоящей работе было показано, что конкретные условия эксперимента оказываются

недостаточными для подавления механизмов транскрипции и трансляции в биосинтезе белковых продуктов гена SRC. Это, бесспорно, важный аспект определения условий использования наночастиц меди у беременных животных и один из имманентных факторов возможности ограничить неблагоприятное воздействие наночастиц при их целенаправленном применении в системе тех или иных медицинских манипуляций.

Экспрессия гена SRC в трансформирующихся тканях плаценты при влиянии наночастиц меди как доказанный факт, безусловно, обуславливает новое понимание роли гена в тканевой динамике. Здесь очевидно его регуляторное значение в индукции пластических процессов в период и на этапах развития тканевых систем. Активация гена SRC, как показано в работе, в течение процессов ремоделирования хориональных структур, вероятно, следует расценивать как важное звено соответствующего механизма. Научиться управлять этим механизмом при недопустимом уровне плацентарной недостаточности или незрелости – ключевая задача перспективных исследований.

В целом, полученные в настоящей работе данные, позволяют констатировать значимый уровень компенсаторно-приспособительных возможностей плаценты в связи с возможностями новообразования структурных элементов хориона. Весь комплекс регуляторных условий и механизмов реализации процесса ремоделирования неизвестны. Но верификация регуляторного значения гена SRC в плаценте позволит определить новые подходы к уточнению патогенетических механизмов плацентарной недостаточности.

07.12.2016

**Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№14-36-00023)**

### Список литературы:

1. Алексийчук, В.Д. Оценка токсического действия наночастиц свинца / В.Д. Алексийчук, С.Т. Омельчук, Л.М. Сокуренок // Морфология. – 2016. – №3. – С. 15–16.
2. Боков, Д.А. Экспрессия гена SRC в эпителиоцитах железы Гарднера при инволюции сумки Фабрициуса у птиц / Д.А. Боков // Морфология. – 2016. – №3. – С. 38.
3. Боков, Д.А. Неонкогенное значение гена SRC. Регуляция нового тканевого процесса: феномены и условия / Д.А. Боков, Д.А. Горьков, П.С. Неверова // XV Всероссийское совещание по эволюционной физиологии. Сборник материалов. – СПб.: ВВМ, 2016. – С. 31.
4. Боков, Д.А. Морфофункциональная характеристика развития плаценты при биотестировании наночастиц меди / Д.А. Боков, А.А. Слободсков, С.В. Нотова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №3. – С. 35–40.
5. Биотестирование наночастиц меди и обоснование критериев токсикогенности в определении факторов развития плаценты / Д.А. Боков и др. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – №4. – С. 111–114.



6. Быховец, О.В. Мирошниченко С.В. Морфофункциональные изменения в тканях поджелудочной железы при воздействии металлов / О.В. Быховец, Е.И. Пискарева, Г.Л. Радцева // *Морфология*. – 2016. – №3. – С. 43.
7. Васюков, Г.Ю. Морфо-функциональное состояние органов и тканей крыс после внутривенного введения магнитомицелл на основе покрытых углеродом наночастиц железа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Ю. Васюков. – Томск, 2015. – 23 с.
8. Влияние ультрамалых наночастиц золота на хроматин нативных спермиев мышей / С.Т. Захидов // *Известия РАН. Серия биологическая*. – 2015. – №6. – С. 565–572.
9. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при введении наночастиц меди / В.С. Полякова и др. // *Морфология*. – 2015. – №6. – С. 54–58.
10. Функциональное состояние яичника, матки, тимуса и лимфатических узлов у мышей с экспериментальным иммунокомплексным повреждением в условиях введения субстанции наночастиц ноль-валентного железа / В.А. Срибна и др. // *Проблемы репродукции*. – 2016. – №4. – С. 20–27.
11. Топурия, Л.Ю. Генетический контроль и гистохимическая характеристика перестройки железы Гардера уток в период начала полового созревания / Л.Ю. Топурия, Г.М. Топурия, Д.А. Боков // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. – 2016. – №5. – С. 89–93.
12. Dehm, S.M. SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation / S.M. Dehm, K. Bonham // *Biochemistry and Cell Biology*. – 2004. – 82. – P. 263–274.
13. Parsons, S.J. SRC family kinases, key regulators of signal transduction / S.J. Parsons, J.T. Parsons // *Oncogene*. – 2004. – 23. – P. 7906–7909.
14. Roskoski, R. Jr. SRC protein-tyrosine kinase structure, mechanism and small molecule inhibitors / R. Jr. Roskoski // *Pharmacological Research*. – 2015. – 94. – P. 9–25.
15. Sirvent, A. Oncogenic signaling by tyrosine kinases of the SRC family in advanced colorectal cancer / A. Sirvent, C. Benistant, S. Roche // *American Journal of Cancer Research*. – 2012. – #2(4). – P. 357–371.

**Сведения об авторах:**

**Нотова Светлана Викторовна**, профессор кафедры биохимии и микробиологии  
Оренбургского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, e-mail: snotova@mail.ru

**Слободсков Андрей Александрович**, соискатель кафедры биохимии и микробиологии  
Оренбургского государственного университета  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, e-mail: andreislobodskov@mail.ru

**Боков Дмитрий Александрович**, научный сотрудник лаборатории «Морфогенез и регенерация клеток и тканей» Оренбургского государственного медицинского университета  
460000, ул. Советская, 6, e-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru

**Сизова Елена Анатольевна**, доцент кафедры биологии и почвоведения  
Оренбургского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент,  
руководитель лаборатории «Агроэкология техногенных наноматериалов»  
Всероссийского научно-исследовательского института мясного скотоводства  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, e-mail: Sizova.L78@yandex.ru