**ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ СРЕДЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ.
УЧАСТИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН И
SRC-КИНАЗЫ В ЭТОМ ПРОЦЕССЕ**

Явишева¹ Т. М., Щербakov² С. Д.

¹ АО «Р-ФАРМ», д.м.н.,

зав. лабораторией механизмов регуляции стволовых клеток,

² АО «Р-ФАРМ», д.м.н., профессор

**CHANGES IN HUMAN EPITHELIAL TISSUE IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION AND ADVERSE
ENVIRONMENTAL CONDITIONS IN THE AGE ASPECT. PARTICIPATION OF MORPHOFUNCTIONAL
ZONES AND SRC KINASE IN THIS PROCESS**

Yavisheva¹ T. M., Shcherbakov² S. D.

¹ JSC "R-PHARM", Ph.D, ScD,

Head of scientific laboratory of mechanisms of stem cells regulation,

² JSC "R-PHARM", Ph.D, ScD, professor

Абстракт. Ответная реакция эпителиальной ткани человека на действие различных патологических агентов в основном зависит от общего количества ключевого белка в организме - Src-киназы и соотношения активной его части к неактивной. В возрастном аспекте наблюдается снижение содержания Src-киназы в организме человека. Эпителиальная ткань двух возрастных групп: 20-40 и 75 лет и старше наиболее бурно реагирует на патологические воздействия, в том числе на внедрение вирусов, так как в 20-40 лет количество Src-киназы наибольшее из всех возрастных групп, а 75 лет и старше – наименьшее. В условиях патологии это приводит к снижению реактивности тканей организма в 20-40 лет и гиперактивности в 75 лет и старше.

Abstract. The reaction of human epithelial tissue to the effects of various pathological agents mainly depends on both the total amount of key protein in the organism – Src-kinase and the quantity of its active and inactive portions. In the age aspect, there is a decrease in Src-kinase content in the human body. The epithelial tissue of two age groups: 20-40 and 75 years and older responds most vigorously to pathological effects, including the entering of viruses, since in 20-40 years the number of Src-kinases is the largest of all age groups, and 75 years and older - the smallest. Under conditions of pathology, this leads to a decrease in the reactivity of organism tissues at 20-40 years and hyperactivity at 75 years and older.

Ключевые слова: эпителий при патологических воздействиях, лабильные группы 20-40 и 75 лет и старше, морфофункциональные зоны, Src-киназа

Key words: epithelium under pathological effects, labile groups 20-40 and 75 years and older, morphofunctional zones, Src-kinase

Введение

В каждом возрасте имеются свои особенности ответной реакции тканей организма на действие тех или иных патологических факторов. Это в большой степени связано с разной пролиферативной активностью клеток в возрастном аспекте, что в свою очередь определяет иммунный статус организма, присущий данному возрасту.

Пролиферация эпителиальных клеток определяется активностью камбиальных клеток, которые функционируют в морфофункциональных зонах. С возрастом в нормальных условиях пролиферация камбиальных клеток эпителия снижается. Неблагоприятные условия среды или действие токсических агентов изменяют пролиферативную активность всех эпителиальных клеток, причем, в разных возрастах по-разному. Следовательно, такое изменение эпителиальной ткани в условиях патологии, происходящее на фоне определенного гормонального статуса человека, свидетельствует о том, что центральная нервная система включена в регуляцию пролиферативной активности камбиальных клеток и ответную реакцию организма на неблагоприятные условия среды. В свою очередь центральные механизмы регулируют эти процессы в основном при помощи ключевого белка – Src-киназы, которая очевидно определяет пролиферативную активность камбиальных клеток и реактивность тканей организма.

1. Функционирование периферических морфофункциональных зон в норме в возрастном аспекте

Камбиальные клетки функционируют в пласте эпителия в специфических структурах – морфофункциональных зонах, состоящих из двух субъединиц, в каждой из которых располагается по 12 камбиальных клеток. Сначала пролиферируют камбиальные клетки первой субъединицы, в результате чего образуются 12 пар материнских и дочерних клеток, которые генерируют электрическое поле за счет разности потенциалов между этими клетками. Действительно, камбиальные клетки имеют вертикальную ось деления, что

обуславливает нахождение материнской клетки в тесной близости к базальной мембране, а дочерней клетки – над ней. Действие факторов роста, типа transforming growth factor ТФР в, находящихся в базальной мембране и обладающих спастическими свойствами, препятствует распластыванию материнской клетки, что усиливает отрицательный заряд хроматина материнской клетки по отношению к дочерней. Это ведет к перераспределению поверхностных зарядов между двумя клетками и возникновению электрического поля [12, 13]. Дочерние клетки растягиваются силами электрического поля, возникающего при делении 12 камбиальных клеток, при этом раскручиваются определенные локусы хромосом, что делает возможным транскрипцию этих участков, т.е. клетки подготовлены к дифференцировке. После функционирования первой субъединицы начинает работать вторая субъединица подобным образом. Необходимо отметить, что если численность камбиальных клеток в одной из субъединиц падает до 6 клеток, то создаваемое этими клетками электрическое поле становится недостаточным для растяжения дочерних клеток, т.е. дифференцировка при этом отсутствует [14].

Дочерние клетки, подвергаясь дифференцировке и дальнейшему делению, образуют овальные клетки, которые затем популяют депо резервных клеток, необходимых для регенерации пласта эпителия. Ранее на большом экспериментальном и клиническом материале нами было показано, что резервные клетки составляют наибольшую долю в популяции – 30%. Клетки этого депо при усилении пролиферативных процессов преобразуются в переходные, а затем вытянутые клетки, 5% из которых непосредственно вступает в митоз. В результате получаются круглые клетки, постепенно созревающие до конечных клеток, подлежащих элиминации [11, 15].

Таким образом, в пласте эпителия имеются два потока пролиферирующих клеток. 1-ый поток – это камбиальные клетки и наиболее ранние их потомки (дочерние, овальные клетки, последние из которых в конечном итоге образуют резервные клетки); 2-ой поток – это резервные клетки и их производные: переходные и вытянутые, созревающие в последствие до круглых и конечных клеток. Камбиальные клетки по сравнению с другими клетками имеют очень короткий митотический цикл, поэтому об их количестве в популяции судят по содержанию дочерних клеток, получившихся при их делении [2, 22].

С возрастом в норме наблюдается снижение пролиферативной активности эпителиальных клеток. Однако в каждой возрастной группе: 20-40 лет, 41-59, 60-74 и 75 лет и старше имеются свои особенности.

Так, у лиц в возрасте от 20 до 40 лет и 41-59 лет наблюдается высокая митотическая активность в эпителиальной ткани, о чем свидетельствует изменения активности клеток 1 и 2-го потоков [18]. Происходит активный переход клеток 2-го потока: резервных в вытянутые. При этом численность резервных клеток уменьшается с 30 до 11,6-11,9%, а доля вытянутых, которые непосредственно вступают в митоз, увеличивается с 16 до 22,6%. Численность дочерних клеток 1-го потока снижается с 10 до 7,7% за счет преобразования их в овальные. Количество последних при этом увеличивается с 10 до 15,7%. Это свидетельствует о том, что две субъединицы морфофункциональной зоны работают в этих возрастных группах соответственно норме, поочередно.

У людей в возрасте от 60 до 74 лет доля резервных клеток 2-го потока уменьшается в большей степени, чем в первых двух возрастных группах (до 10,3%). При этом численность вытянутых клеток, в которые переходят резервные, несколько снижается по сравнению с двумя предыдущими группами и составляет 21,7%. Следовательно, здесь имеет место не более быстрое преобразование резервных клеток в вытянутые, а снижение пролиферативной активности этих клеток, а также их предшественников – камбиальных. Действительно, количество дочерних клеток, являющихся критерием численности камбиальных клеток, в этой возрастной группе снижается до 7%, тогда как в 20-40 и 41-59 лет оно составляет 7,7%. Затем дочерние клетки постепенно преобразуются в овальные, доля которых, как и в двух других группах, составляет 15,6 %. Это указывает на то, что в возрасте 60-74 лет компенсаторные механизмы еще способны обеспечивать нормальную поочередную работу двух субъединиц морфофункциональной зоны и тем самым осуществлять физиологическую регенерацию пласта на достаточно высоком уровне.

Совершенно другая картина наблюдается у лиц 75 лет и старше. Количество резервных клеток 2-го потока остается довольно высоким (11,5%), а численность вытянутых клеток при этом снижается по сравнению с тремя предыдущими группами и составляет 20,7%. Таким образом, имеется значительное замедление вступления клеток в митоз, что может вызвать дефицит клеток в эпителиальном пласте и нарушение его работы. В целях компенсации недостаточного количества клеток в морфофункциональной зоне в работу включается другая субъединица наряду с первой. Об этом свидетельствует повышение уровня овальных клеток 1 потока до 17,4% (в других возрастных группах – около 15%). За счет включения второй субъединицы общая численность дочерних клеток также начинает возрастать до 8,2%. Фактически, количество дочерних и камбиальных клеток в одной субъединице морфофункциональной зоны резко снижается в этой возрастной группе.

Если в группе лиц 20-40 и 41-59 лет количество камбиальных клеток составило 12 в одной субъединице, то у людей в возрасте 60-74 лет их численность уменьшилась в 1,1 раз, что составило около 11 клеток. У людей 75 лет и старше численность камбиальных клеток возросла в 1,2 раза по сравнению с предыдущей группой за счет включения в работу другой субъединицы и составила около 14 клеток на две субъединицы морфофункциональной зоны или 7 клеток на одну субъединицу.

Таким образом, в популяции эпителиальной ткани количество камбиальных клеток сохраняется на стабильном уровне вплоть до 59 лет – 12 клеток в одной субъединице. В 60 лет происходит первое снижение численности камбиальных клеток в морфофункциональной зоне и вплоть до 74 лет остается неизменным. – 11 клеток. После 75 лет происходит лавинообразное падение численности камбиальных клеток до 7 в одной субъединице морфофункциональной зоны, что приближается к пороговому значению – 6 клеток, когда дифференцировка отсутствует.

Физиологическая регенерация эпителия, происходящая за счет камбиальных клеток, в возрастных группах 20-40 и 41-59 лет остается высокой; у лиц в возрасте 60-74 лет она начинает снижаться, однако остается достаточной, чтобы обеспечить поочередную работу двух субъединиц зоны; у лиц 75 лет и старше пролиферативная активность клеток эпителия значительно замедляется, поэтому две субъединицы зоны работают одновременно для обеспечения регенерации эпителиального пласта.

2. Периферические эпителиальные морфофункциональные зоны в условиях хронической алкогольной интоксикации в возрастном аспекте

Известно, что в условиях патологии глубже раскрываются механизмы регуляции процессов жизнедеятельности в норме, компенсаторные и приспособительные реакции, так как оба эти процесса (патология и норма) развиваются на одной и той же материальной основе.

2.1. Функционирование эпителия с высокими пролиферативными потенциями при интоксикации. Эпителий групп 20-40 и 75 лет и старше – наиболее лабилен в условиях интоксикации

Изучение морфофункциональных зон базального слоя эпидермиса в условиях хронической алкогольной интоксикации показало, что две возрастные группы: 20-40 и 75 лет и старше наиболее бурно реагируют на действие патологических агентов по сравнению с другими группами.

Так, при токсическом воздействии в 20-40 лет идет интенсивный переход эпителиальных клеток 2 потока: резервных в вытянутые и подготовка к митозу, при этом количество резервных клеток снижается до 8,9% (в контроле 11,6%), а численность вытянутых клеток увеличивается по сравнению с нормальной кожей до 26,3% (в норме 22,5%). При этом количество дочерних клеток 1 потока, получившихся при делении камбиальных клеток снижается до 6,9% (в контроле 7,7%). Следовательно, в этой возрастной группе в условиях патологии усиливаются процессы регенерации на фоне гибели клеток ростковой зоны [23].

У пациентов 75 лет и старше при хронической интоксикации, так же, как и у молодых людей, происходит усиление пролиферативной активности клеток. Об этом свидетельствует снижение численности резервных клеток до 10,4% по сравнению со здоровой кожей (11,5%) и параллельно с этим увеличение доли вытянутых клеток до 24,9% (в контроле 20,7%). Интересно отметить, что количество дочерних клеток 1 потока снижается до 7,2% (в нормальной коже – 8,2%), а численность овальных клеток уменьшается с 17,4% до 13,9%. Это свидетельствует о том, что две субъединицы морфофункциональной зоны в условиях интенсификации пролиферации в этой возрастной группе работают поочередно, обеспечивая регенерацию пласта. При этом количество дочерних клеток остается ниже, чем в возрасте 41-59 и 60-74 лет, т.е. наблюдается падение численности клеток ростковой зоны.

В двух других возрастных группах: 40-59 и 60-74 лет клетки ростковой зоны не подвержены такому воздействию, как в 20-40 лет и 75 лет и старше. Количество дочерних клеток приближается к норме – 7,8-7,9. В возрасте 40-59 лет имеется достаточно высокая митотическая активность клеток в условиях интоксикации. Об этом свидетельствует снижение количества резервных клеток до 8,2% (в норме 11,9%) за счет их более интенсивного перехода в вытянутые – 24,9% (в норме 22,6%).

В группе пациентов от 60 до 74 лет численность резервных клеток при токсическом воздействии снижается до 7,1% по сравнению с контролем (10,3%), так как они активно переходят в вытянутые клетки, доля которых увеличивается до 25,4% (в контроле 21,7%), что практически соответствует таковой в 41-59 лет. Количество овальных клеток высокое 15,3% (в контроле 15,7%), следовательно, две субъединицы зоны функционируют поочередно, и компенсаторные механизмы в состоянии поддерживать нужное количество клеток эпителиального пласта.

Итак, сравнивая изменение количественных показателей клеточных популяций эпителия в возрастном аспекте в норме и при длительном токсическом воздействии, можно сделать следующий вывод. В эпителиальной ткани с высокими пролиферативными возможностями во всех возрастных группах при хронической алкогольной интоксикации усиливаются регенераторные процессы и продолжают действовать компенсаторные механизмы по регулированию численности клеток, достаточной для функционирования эпителиального пласта. Однако только в двух возрастных группах 20-40 и 75 лет и старше происходит гибель клеток росткового слоя, в двух других группах 41-59 лет и 60-74 лет количество этих клеток остается на прежнем уровне.

2.2. Клетки эндотелия с низкими репаративными возможностями в условиях патологии. Эндотелий роговицы лиц 20-40 лет и 75 лет и старше наиболее уязвим при токсическом воздействии

Интересно отметить, что подобная ответная реакция на длительную интоксикацию была обнаружена нами в ткани с низкими репаративными возможностями - эндотелии роговицы глаза [6]. Эндотелий роговицы двух

возрастных групп (20-40 и 75 лет и старше), как и эпидермис, наиболее бурно реагирует на патологическое воздействие, а в 41-59 лет и 60-75 лет - более спокойно.

В условиях хронической алкогольной интоксикации у пациентов в возрасте 20-40 лет происходит наибольшее по сравнению с контролем и другими возрастными группами снижение плотности эндотелиальных клеток за счет их массовой гибели. Если в 41-75 лет плотность клеток эндотелия при хронической интоксикации уменьшилась на 6,4-8%, то в 20-40 лет – на 10%, что ведет к увеличению площади средней клетки, так как в эндотелии взрослого человека отсутствует митотическая активность. Поэтому компенсаторные механизмы организма в условиях интоксикации и гибели клеток пытаются сохранить функциональную активность пласта, подключая большие клетки в ряд средних клеток. Последние выполняют основные функции в эндотелии роговицы и являются наиболее активными.

Исследования показали, что две возрастные группы (20-40 и 75 лет и старше) имеют наибольшее увеличение ряда средних клеток за счет больших как по сравнению с контролем, так и другими возрастными [10]. В 20-40 лет этот показатель увеличился до 10 классов (в контроле 7), старше 75 лет до 16 классов (в контроле 8). В результате этого численность средних клеток в условиях патологии в 20-40 лет увеличилась до 64,76% (в контроле 61%), а старше 75 лет – до 71,18% (в контроле 49%). Наряду с этим в возрастных группах 41-59 лет ряд средних клеток увеличился всего на 1 класс, а в 60-75 лет увеличения не произошло.

Большие диплоидные клетки в функциональном отношении менее стойкие, чем средние клетки. На первом этапе они могут выполнять компенсаторную функцию, но в конечном итоге быстрее гибнут, что приводит к дестабилизации эндотелиального пласта в условиях патологии [5]. Увеличение ряда средних клеток за счет больших в эндотелии роговицы лиц 20-40 и 75 лет и старше на 3 и 8 классов соответственно свидетельствует о более значительных деструктивных процессах в эндотелии старых людей по сравнению с молодыми.

Таким образом, сравнивая две разновидности эпителия (эпидермис – динамическая популяция и эндотелий роговицы человека – стационарная популяция) следует сказать, что они в равной мере включаются в ответную реакцию на хроническую алкогольную интоксикацию. При этом эндотелий роговицы, как и эпидермис кожи пациентов в возрасте 20-40 и 75 лет и старше наиболее остро реагируют на действие неблагоприятных факторов. Однако в старческом возрасте по сравнению с молодыми людьми наблюдается ускорение деструктивных процессов.

3. Работу периферических зон контролирует центральная зона с помощью Src -киназы

Особенности пролиферативной активности клеток морфофункциональных зон в возрастном аспекте и разную реактивность эпителиальной ткани в возрастных группах в условиях патологии можно объяснить с позиций ключевого белка морфофункциональных зон – Src-киназы.

Важно отметить, что в наших исследованиях в контроле наблюдается не постепенное уменьшение количества камбиальных клеток и их пролиферативной активности, а резкое снижение этих параметров после 75 лет в период развитой гипопэстрогенемии. Следовательно, гормональный статус человека в наибольшей степени влияет на пролиферативную активность камбиальных клеток.

Среди главных структур, ответственных за гормональную регуляцию, можно выделить гипоталамус вместе с его гипофизотропной областью, который представляет собой центральную морфофункциональную зону, осуществляющую контроль за периферическими морфофункциональными зонами с помощью ключевого белка Src-киназы [20].

Следовательно, Src-киназа играет важнейшую роль в процессе функционирования клеток как центральной, так и периферических морфофункциональных зон.

3.1. Значение активной и неактивной Src-киназы в работе морфофункциональных зон

На периферии экспрессия Src-киназы происходит во время растяжения дочерней клетки силами электрического поля, создаваемого 12 парами материнских и дочерних клеток. Предварительно кортекс эпителиальной дочерней клетки должен быть релаксирован за счет ростовых факторов стромы, типа ФРФ, которые обильно активизируют Src-киназу [16].

В центральных структурах индивидуальное количество Src-киназы закладывается в эмбриогенезе [21].

В своей неактивной форме этот белок способствует образованию микротрубочек, соединяя димеры тубулина посредством своего SH2 домена [32]. Кроме того Src-киназа потенцирует формирование промежуточных микрофиламентов, которые совместно с микротрубочками растягивают ядро клетки, способствуя дифференцировке клетки.

От соотношения активной и неактивной форм Src-киназы зависит направление дифференцировки клетки и пролиферация [23]. Так, при преобладании неактивной Src-киназы над активной формируется эпителиоцит, так как растяжение дочерней клетки в электрическом поле и раскручивание хромосом происходит ближе к теломерам. Если активная форма Src-киназы умеренно повысится, то это приведет к возрастанию митотической активности клеток, так как активная Src-киназа стимулирует важнейшие пути трансдукции и транскрипционные факторы, приводящие к усилению пролиферативной активности клеток [17]. При этом оставшееся достаточное количество неактивной Src-киназы участвует в формировании микротрубочек и веретена деления. Это обеспечивает высокую митотическую активность эпителиальных клеток.

Наоборот, если активная форма этого белка преобладает над неактивной, то локусы хромосом растягиваются ближе к центромере, обуславливая образование фибробластоподобной клетки.

Таким образом, участие Src-киназы в выполнении важнейших функций клеток, требует высокого содержания этого белка в морфофункциональных зонах.

4. Участие Src-киназы в передаче нервного сигнала и синтезе гормонов. Высокое содержание Src-киназы в 20-40 лет

Экспрессия неактивной Src-киназы в гипоталамусе в детском и молодом возрасте высокая, что следует из развития мозга из эктодермы, которая имеет первоначально высокое содержание этого белка [20]. Под влиянием хорды в нервной пластинке происходит лишь транзитное увеличение активной Src-киназы, что ведет к преобладанию неактивной Src-киназы над активной ее формой в нейроэпителии. Следовательно, раскручивание и транскрипция хромосом здесь будет происходить, как и в эпителиальной ткани, ближе к теломерам. В результате нейротрансммиттеры, вырабатываемые нервными клетками, также усиливают процент неактивной Src-киназы в окружающих их тканях.

Необходимо отметить, что не рецепторная Src-киназа активизируется не только за счет соответствующих лигандов, но и при действии различного рода окислителей, т.е. является редокс-чувствительной молекулой [3, 24, 28]. В связи с этим она участвует в передаче нервного импульса в головном мозге [34]. Так, при действии света происходит возбуждение фоторецепторов и меланопсиновых клеток сетчатки, что приводит к уменьшению в них доли неактивной Src-киназы и увеличению активной. Это в свою очередь вызывает увеличение экзоцитоза в синапсе за счет уменьшения жесткости клеточной мембраны, так как активная Src-киназа фосфорилирует белок p190 RhoGAP, который в свою очередь инактивирует RhoA, участвующий в построении актиновых микрофиламентов и кортекса клетки. Кроме того, снижается синтез нейротрансммиттеров этими клетками благодаря смещению растяжения ядра ближе к центромере. В результате в регуляторной цепи будет уменьшаться доля неактивной Src-киназы, что делает возможным передачу сигнала к регуляторным центрам гипоталамуса и гипофиза, в которых начинается синтез соответствующих релизинг-факторов и гормонов, которые затем воздействуют на органы-мишени. В последних начинают вырабатываться гормоны, действие которых направлено на усиление доли неактивной Src-киназы в окружающих тканях, а также в гипоталамусе и гипофизе. Это приводит к увеличению синтеза нейротрансммиттеров и затруднению экзоцитоза в этих структурах, что блокирует дальнейшую выработку гормонов. Такие блокирующие сигналы являются по сути тормозными. К ним можно отнести глюкокортикоиды, вырабатываемые надпочечниками при действии адренокортикотропного гормона (АКТГ) [33].

Эстрогены, вырабатываемые половыми железами, в отличие от глюкокортикоидов, оказывают возбуждающее действие на ткани и центральные механизмы. Действительно, эстрогены активизируют Src-киназу, уменьшая ее неактивную долю, за счет G белков, которые связываются с ее каталитическим доменом. Количество активной Src-киназы по мере накопления эстрогенов, увеличивается, что усиливает экзоцитоз и, следовательно, амплитуду и частоту выделения гонадотропина в половом центре гипоталамуса. В результате активизируется синтез фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом, который в свою очередь воздействует на половые железы, способствуя ароматизации андрогенов. В дальнейшем при усилении воздействия, клетки-мишени перестают реагировать на данный стимул, т.е. наступает рефрактерный период. Это ведет к падению ароматизации андрогенов, снижению порции эстрогенов и уменьшению их влияния на половой центр гипоталамуса. В результате снижается пульсация гонадотропина, что ведет к выработке лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом [33].

Таким образом, начиная с пубертатного периода, действие эстрогенов в отличие от глюкокортикоидов, направлено на постоянное снижение доли неактивной Src-киназы в тканях различных органов, включая головной мозг. Однако у здоровых людей в возрасте 20-40 лет эти изменения еще выражены незначительно.

4.1. Снижение доли неактивной Src-киназы в мозге приводит к развитию гиперэстрогемии у лиц 41-59 лет

В связи с тем, что со временем снижается процент неактивной Src-киназы в головном мозге и усиливается активная доля, происходит смещение растяжения ядерного материала нервной клетки ближе к центромере, что обуславливает уменьшение синтеза нейротрансммиттеров и усиление проведения возбуждающего сигнала в мозге [33, 34]. Благодаря этому поступающий сигнал очень быстро усиливает долю активной Src-киназы в моноаминергических нейронах, что увеличивает экзоцитоз в этих клетках и выброс медиатора. Далее усиленный сигнал передается в пептидергические нейроны гипоталамуса и затем в гипофиз, где резко возрастает доля активной Src-киназы, что приводит к повышению синтеза ФСГ. Яичники начинают очень активно синтезировать эстрогены, поэтому с возрастом увеличивается интенсивность фолликулярной фазы, что укорачивает ее продолжительность. В результате падает доля неактивной Src-киназы в мозге и особенно в гипоталамусе, в котором находится много рецепторов к эстрогенам. Все эти процессы приводят к развитию периода гиперэстрогемии с повышенным синтезом ФСГ. Сначала количество вырабатываемого ФСГ преобладает над ЛГ, но в последствие уровень ЛГ также повышается за счет того, что в клетках при передаче сигнала усиливается

экзоцитоз, затем нечувствительность тканей к данному стимулу, что в конечном итоге приводит к урежению импульсации и увеличению синтеза ЛГ.

В периферических морфофункциональных зонах, также, как и в центральной, за счет гиперэстрогенемии происходит увеличение активной доли Src-киназы по отношению к неактивной. При этом повышается влияние стромы на эпителиальную ткань, так как экспрессия активной Src-киназы особенно усиливается в фибробластах, имеющих много рецепторов к Src. В результате повышенного влияния стромы, эпителиальные клетки без препятствий растягиваются силами электрического поля и дифференцируются. Пролиферативная активность эпителиальных клеток в нормальных условиях в возрасте 41-59 лет достаточно высока, поэтому численность камбиальных клеток остается стабильной – 12 клеток в одной субъединице морфофункциональной зоны.

При прогрессировании гиперэстрогенемии и нарастании доли активной Src-киназы в мозге и эпителии периферических органов, клетки начинают растягиваться ближе к центростре, что обуславливает формирование фибробластоподобных клеток. Следовательно, в период развитой гиперэстрогенемии эпителиальная ткань паренхиматозных органов, в том числе и нейроны головного мозга начинают постепенно замещаться на соединительнотканную.

4.2. Дальнейшее снижение доли неактивной Src-киназы в мозге приводит к развитию умеренной гипозстрогенемии в 60-74 лет и глубокой гипозстрогенемии у лиц 75 лет и старше

Продолжающееся снижение доли неактивной Src-киназы и нейротрансмиттеров до критического уровня в мозге и особенно центральной морфофункциональной зоне приводит к тому, что возникшая высокая возбудимость клеток полового центра гипоталамуса и гипофиза приводит к постоянному и массивному выбросу ФСГ и ЛГ в кровь. Клетки-мишени половых желез при таком воздействии становятся нечувствительными к данному стимулу, поэтому перестают вырабатывать эстрогены в ответ на ФСГ. В результате период гиперэстрогенемии сменяется на гипозстрогенемию.

Итак, в период умеренной гипозстрогенемии у людей в возрасте от 60 до 74 лет за счет дальнейшего снижения запаса неактивной Src-киназы в мозге происходит уменьшение количества эстрогенов в крови. Это ведет в отличие от гиперэстрогенемии к снижению активной Src-киназы в клетках периферических органов и, следовательно к уменьшению пролиферативной активности клеток. Кроме того, усиливается спазм эпителиальных клеток благодаря активизации RhoA белка, что затрудняет митотическую активность этих клеток. Именно в 60 лет, когда снижается гормональная активность организма, происходит первое падение численности камбиальных клеток до 11 в одной субъединице морфофункциональной зоны. .

По мере прогрессирования гипозстрогенемии у лиц 75 лет и старше ухудшается не только пролиферативная активность эпителиальных клеток, но и их дифференцировка за счет слабого влияния стромы, не обеспечивающего расслабления кортекса эпителиальных клеток и их растяжения в электрическом поле. Как показали исследования, количество камбиальных клеток в одной субъединице морфофункциональной зоны в этой возрастной группе сразу падает до 7, что близко к тому пределу, когда дифференцировки клеток не происходит. Следовательно, данная возрастная группа наиболее уязвима для возникновения злокачественных новообразований [31].

Таким образом, в норме в возрасте от 20 до 59 лет в морфофункциональных зонах сохраняется довольно высокая пролиферативная активность эпителиальных клеток. С 60 до 74 лет в период умеренной гипозстрогенемии пролиферация клеток несколько снижается. С 75 лет при глубокой гипозстрогенемии митотическая активность клеток эпителия резко падает, количество камбиальных клеток приближается к критическому, при котором дифференцировка клеток отсутствует, что способствует развитию злокачественной опухоли. Это связано с истощением ресурсов неактивной Src-киназы в мозге, заложенной еще в эмбриогенезе.

5. Усиление пролиферации эпителия в различных возрастных группах при интоксикации связано с общим содержанием Src-киназы в организме и значительным увеличением активной ее части к неактивной. Особенности реакции групп 20-40 и 75 лет и старше

С целью объяснения реактивности тканей организма в той или иной возрастной группе в условиях хронической алкогольной интоксикации, необходимо учитывать, как и в норме, гормональный фон, на котором происходит действие неблагоприятных факторов. Фактически, при длительной алкогольной интоксикации во всех возрастных группах развивается гипозстрогенемия в той или иной степени.

Одним из основных действий алкоголя, которое он оказывает на центральную и периферические морфофункциональные зоны, является усиление процессов перекисного окисления, что приводит к развитию оксидативного стресса [25]. Это ведет к возрастанию доли активной Src-киназы в клетках пациентов всех возрастов и большему, чем в норме истощению запасов неактивной Src-киназы в мозге и периферических тканях. Однако при этом количество неактивной Src-киназы, как и в норме будет оставаться наибольшим в 20-40 лет и наименьшим в 75 лет и старше.

Как показано нами выше, в контроле большое количество неактивной Src-киназа подавляет не только выработку гормонов, но и пролиферативные процессы, так как уменьшается доля активной Src-киназы, участвующей в активизации различных факторов транскрипции, а также усиливается спазм эпителиальных клеток за счет развития мощного актинового слоя под плазматической мембраной клетки.

В 20-40 лет при хронической алкогольной интоксикации по сравнению с нормой снижается запас неактивной Src-киназы в организме и ее сдерживающее влияние на пролиферативные процессы, поэтому пролиферация будет происходить активнее, чем в норме. Увеличение пролиферации клеток приводит к дестабилизации эпителиального пласта, повышенной эксфолиации клеток, снижению содержания камбиальных элементов.

В 75 лет и старше - самое низкое из всех возрастных групп содержание неактивной Src-киназы, вследствие чего ее сдерживающее влияние на пролиферацию будет очень слабое. Поэтому усиление доли активной Src-киназы в условиях хронической интоксикации значительно повышает пролиферативную активность клеток в этом возрасте. Однако усиление пролиферации будет происходить на фоне деструктивных процессов, так как для протекания митоза необходимо достаточное количество неактивной Src-киназы, участвующей в построении цитоскелета клетки.

Возрастные группы 41-59 и 60-74 года занимают промежуточное положение между вышеуказанными двумя группами по пролиферативной активности.

Таким образом, ответная реакция эпителиальных тканей организма человека на хроническую алкогольную интоксикацию проявляется в усилении пролиферативных процессов во всех возрастных группах, но особенно интенсивно в двух крайних группах – 20-40 и 75 лет и старше. Это в первую очередь связано со степенью снижения общего количества Src-киназы в организме (в 20-40 лет - наименьшее снижение из всех возрастных групп, в 75 лет и старше – наибольшее) и увеличением активной доли Src-киназы по отношению к неактивной.

6. Снижение пролиферативной активности эпителия в неблагоприятных условиях - зимнее время года, связано с повышением доли неактивной Src-киназы. Особенности реакции эпителия групп 20-40 и 75 лет и старше.

Интересно проследить реактивность эпителиальной ткани организма человека при других неблагоприятных обстоятельствах. Так, зимнее время года, когда вспыхивают острые респираторные заболевания, также является своего рода стрессовой ситуацией для функционирования организма человека. Зимой снижается активность Src-киназы. Действительно, Src-киназа является редокс-чувствительной молекулой, которая активно реагирует на свет, в том числе на лучи с короткой длиной волны: УФ, синий свет [28]. Поэтому в разное время года и суток экспрессия активной части этого белка в организме человека будет разной. Так, летом доля активной формы Src-киназы во всех возрастных группах резко увеличивается за счет высокого солнцестояния и большого угла падения лучей, что увеличивает освещенность земли. Зимой активность этого белка снижается из-за меньшей освещенности, так как солнце в это время года находится низко над горизонтом.

У людей в 20-40 и 75 лет и старше по сравнению с другими возрастными группами имеется наибольшая нестабильность организма в зимнее время.

Так, в возрасте 20-40 лет в это время года еще больше увеличивается доля неактивной Src-киназы, что тормозит пролиферативную активность всех клеток организма. При этом снижается иммунный статус организма, так как замедляется в том числе пролиферация камбиальных клеток ткани костного мозга, построенного по типу морфофункциональных зон [4]. У людей 75 лет и старше имеется глубокая гипоестрогенемия, для которой характерны общее низкое содержание неактивной Src-киназы и при этом очень слабая экспрессия активной ее порции, что обуславливает низкую пролиферативную активность клеток. Дальнейшее увеличение доли неактивной Src-киназы по отношению к ее активной порции в зимнее время еще более ухудшает пролиферативную активность тканей и сопротивляемость организма у этой категории лиц.

Возрастные группы 41-59 и 60-75 лет являются промежуточными, хотя последняя группа менее стабильна, чем предыдущая. Так, в 41-59 лет происходит частичное ослабление гиперэстрогенемии, что улучшает пролиферативную активность клеток организма и иммунный статус. В 60-74 лет при умеренной гипоестрогенемии и начавшемся снижении общего уровня Src-киназы, некоторое повышение содержания неактивной Src-киназы приведет к умеренному уменьшению пролиферативной активности клеток.

Таким образом, две возрастные группы 20-40 и 75 лет и старше наиболее остро реагируют на условия среды в зимнее время года. Эта ответная реакция определяется в первую очередь изначальным количеством неактивной Src-киназы в организме и увеличением ее по отношению к активной доле, что усиливает ее сдерживающее влияние на пролиферацию клеток и иммунный статус организма.

С целью умеренного увеличения активной Src-киназы в организме человека всех возрастных групп и, следовательно, улучшения иммунитета, очень важно в зимнее время вести активный образ жизни и по возможности больше находиться на открытом свежем воздухе.

7. Src-киназа – ключевой белок, на который направлено действие вирусов в зимний период

Как показано выше, одним из факторов, изменяющих соотношение активной и неактивной Src-киназы в организме человека, является разная освещенность, связанная с вращением земли вокруг своей оси и солнца. Следовательно, содержание этого белка в организме человека тесно связано с функцией солнечной системы и определяет во многом стратегию организма в тех или иных условиях существования, являясь одним из ключевых белков.

Так, зимой при сниженной освещенности создаются благоприятные условия для внедрения респираторных вирусов, так как ослабевает пролиферативная активность и иммунный статус человека. Наряду с этим

компенсаторные механизмы в клетке увеличивают толщину актинового слоя под клеточной мембраной, что представляет собой барьер для проникновения патологических агентов. Это связано с тем, что превалирование доли неактивной Src-киназы в клетке способствует нуклеации актина из новой фиксированной точки и образованию сети актиновых филаментов, а не длинных нитей стресс-фибрилл [19]. В связи с этим основные действия вируса направлены на переключение большей части Src-киназы в активную форму.

Первоначально происходит адсорбция вируса на мембране клетки путем взаимодействия вирусного белка с клеточными рецепторами, что запускает рецептор-обусловленную экспрессию каскада белков, в том числе Cdc42, RhoA, Rac, Src-киназу. В результате актиновый слой под плазматической мембраной перегруппировывается, при этом образуются складки мембраны, филоподии, способствующие захвату вирусной частицы, формируются нити стресс-фибрилл, которые совместно с микротрибочками и моторными белками обуславливают передвижение сформированных эндосом вглубь клетки [30, 35]. Далее по мере продвижения эндосомы по направлению к лизосомам снижается РН содержимого эндосом за счет белков протонного насоса, находящихся в их мембранах и закачивающих ионы водорода [7, 8, 36]. Кроме того, вирусный матриксный белок, формирующий ионные каналы, дополнительно понижает РН внутреннего содержимого вириона [7, 8, 9, 36]. Кислая среда играет огромную роль в отделении вируса от клеточных рецепторов и способствует слиянию вируса с эндосомой. При этом за счет кислого содержимого активизируется Src-киназа, находящаяся на мембранах эндосом, что приводит к истончению их актинового слоя, поэтому облегчается слияние поздних эндосом с лизосомами. Далее происходит раздевание вируса от его оставшихся оболочек за счет гидролитических ферментов лизосом, активизированных в кислой среде. При этом вирус выходит в цитоплазму клетки.

Таким образом, проникая в организм человека за счет усиления доли активной Src-киназы, вирус вызывает глубокие изменения в клетке хозяина с целью остановки нормальной работы клетки и осуществления своей жизнедеятельности. В первую очередь действия вируса направлены на разрушение цитоскелета клетки хозяина, так как цитоскелет играет главную роль в поддержании правильной архитектоники клетки и ядра, что способствует нормальному функционированию клетки, в том числе и дифференцировке. Действительно, в норме промежуточные микрофиламенты соединены с микротрубочками и вместе растягивают ядро клетки и хромосомы, прикрепленные к ядерной мембране, что приводит к раскручиванию определенных локусов хромосом и их транскрипции [1, 17]. При этом клетка производит нормальные клеточные белки, необходимые для ее существования.

Внедрение вирусов увеличивает в клетке порцию активной Src-киназы, которая имеет низкое сродство к тубулину, что приводит к нарушению сборки микротрубочек, которые в норме способствуют образованию промежуточных микрофиламентов [25, 29]. За счет низкой полимеризации микротрубочек происходит коллапс соединенных с ними промежуточных микрофиламентов, которые открепляются от ядерной мембраны и собираются в виде плотных пучков около ядра. Интересно отметить, что подобную картину при внедрении вируса SARS-Cov-2 наблюдали и другие исследователи [27].

Следовательно, при вирусной интоксикации промежуточные микрофиламенты перестают выполнять свою функцию, что приводит к снижению раскручивания хромосом и остановке работы факторов транскрипции за счет механического препятствия [17]. В результате процессы транскрипции нормальных клеточных белков прекращаются.

В это время вирусные белки могут обеспечивать репродукцию вируса: транскрипцию генетического материала и важнейших вирусных белков. При этом в митохондриях клетки идет трансляция белков вируса, а не хозяина, так как вирусные РНК имеют идентичные с клеточными, окончания. Поэтому рибосомы клетки не способны отличить вирусной РНК от клеточной. Далее вирус захватывает не только митохондрии, но и другие важные структуры клетки: эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, обеспечивающие сборку вирионов и транспортировку их к плазматической мембране.

Выше показано, что эпителиальная ткань двух возрастных групп 20-40 и 75 лет и старше наиболее подвержена влиянию условий среды в зимнее время года. Следовательно, при действии вирусов ответная реакция эпителия этих двух групп также имеет свои особенности по сравнению с другими группами.

Так, у лиц в 20-40 лет имеется самая высокая доля неактивной Src-киназы по сравнению с другими возрастными группами. В условиях заражения вирусом усиливается активная ее часть и, следовательно, пролиферация клеток, но в меньшей степени, чем в 41-59 лет, что обуславливает довольно низкий иммунный ответ.

Возрастная группа 75 лет и старше по сравнению с другими возрастными группами наиболее бурно реагирует на внедрение вирусов, так как имеет самое низкое содержание неактивной Src-киназы в организме, что не может сдерживать усиление пролиферативной активности клеток организма человека в условиях значительного повышения доли активной Src-киназы. Это может вызвать гиперреактивность организма за счет неадекватной интенсификации пролиферативных процессов, привести к увеличению образования фиброзной ткани, так как растяжение эпителиальных клеток будет происходить ближе к центростремительной и др.

Различные факторы, в том числе и сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.), при которых повышается порция активной Src-киназы в организме человека, также способствуют более агрессивному течению вирусной инфекции.

Вывод

Ответная реакция тканей организма на те или иные патологические воздействия зависит в первую очередь от наличия общего количества Src-киназы в организме человека, а также от соотношения его активной доли к неактивной, что определяет многие процессы в организме, в том числе пролиферативную активность тканей, иммунологический статус организма. При резком преобладании неактивной доли Src-киназы пролиферация клеток подавляется и, наоборот, при значительном увеличении активной части пролиферативный процесс усиливается. У каждого индивидуума имеется свой запас Src-киназы, закладываемый еще в эмбриогенезе, но в общем, с возрастом отмечается снижение количества этого белка. Наиболее лабильными группами в ответ на действия патологических агентов являются люди в возрасте 20-40 и 75 лет и старше, а наиболее стабильными – 41-59 и 60-74 лет. В связи с этим объединять две возрастные группы 60-74 года и 75 и старше в единую, так называемую группу 65+, нецелесообразно, так как эти возрастные группы (60-74 и 75 и старше) имеют совершенно разную ответную реакцию на действие патологических агентов и неблагоприятных метеорологических условий. В связи с тем, что ключевой белок Src-киназа в большей степени определяет стратегию организма в той или иной ситуации, действие патологических агентов, в частности вирусов в первую очередь направлено на этот белок. Переводя большую часть этого белка в активное состояние, вирус разрушает цитоскелет клетки, тем самым останавливая нормальные клеточные процессы, запуская при этом свои собственные.

Список литературы

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Д., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Д.. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т.2.
2. Астемирова Л.Т., Павлова Т.В., Явишева Т.М. Количественный метод анализа морфофункционального состояния эпидермиса кожи. //Аспирант и соискатель. 2005.№ 4. С. 142-144.
3. Бурова Е.Б., Гончар И.В., Никольский Н.Н. Активация транскрипционных факторов STAT1 и STAT3 при окислительном стрессе в клетках A431 включает SRC-зависимую трансактивацию рецептора EGF. //Цитология. 2003. Т.45. № 5. С.466-477.
4. Моничев А.Я. Динамика кроветворения. М: Медицина, 1984, 176 с.
5. Углова М.В. Цитологические особенности возрастной адаптации нейронов сердца человека в пожилом и старческом возрасте. //Вопросы сердечно-сосудистой патологии. 1976. С.101-104.
6. Федоров С.Н., Ронкина Т.И., Явишева Т.М. Эндотелий роговицы человека. М.: МНТК «Микрохирургия глаза», 1993, 126 с.
7. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига, 2005.
8. Чизмаджев Ю.А. Как вирус проникает в клетку. //Природа. 2003.№ 4. С. 69-75.
9. Ширяев В.А., Климович Ю. Гетероциклические ингибиторы виropopинов в дизайне противовирусных соединений. //Химия гетероциклических соединений. .2020. Т. 56. №6. С.626–635
10. Явишева Т.М., Ягубов А.С., Ногинов А.А. Некоторые закономерности организации эндотелиального пласта роговицы человека в норме и при патологии. //Архив патологии. 1994. № 3. С.72-76.
11. Явишева Т.М., Ягубов А.С. Количественная морфология базального слоя многослойного эпителия роговицы мыши и раковой опухоли легкого человека. //Онтогенез. 1996. Т. 27. №2. С. 95-99.
12. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Голубева И.С., Шарафутдинов Г.З., Савлущинская Л.А. К вопросу о структурной организации базального слоя и морфофункциональных особенностях камбиальных клеток эпидермиса мыши. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137. № 3. С.584-588.
13. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Дубинкин И.В. Пролиферативные особенности камбиальных клеток эпидермиса кожи мыши. //Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 3. С. 136-139.
14. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Голубева И.С., Савлущинская Л.А. Сравнительный анализ работы морфофункциональных зон в нормальном эпителии, фиброаденоме и раке молочной железы. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.2005. Т.140. № 8. С.201-205.
15. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Шарафутдинов Г.З. К вопросу о дифференцировке эпителиальных клеток в системе тканевых единиц. //Доклады Академии наук. 2005. Т.401.№ 6.С.833-836.
16. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Голубева И.С., Шарафутдинов Г.З. Взаимосвязь камбиальных клеток дермы (фибробластов) и эпидермиса в морфофункциональной зоне кожи мыши. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 11. С. 594-599.
17. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Особенности пролиферации и дифференцировки камбиальных и дочерних клеток морфофункциональных зон в нормальном эпителии и раке в возрастном . //Успехи геронтологии. 2009. Т.22..№ 4. С.605-613.

18. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Морфофункциональные изменения камбиальных клеток и их производных в коже человека в возрастном аспекте. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т.148.9.С.326-329.
19. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Особенности пролиферации и дифференцировки камбиальных и дочерних клеток эпидермально-дермальной морфофункциональной зоны в нормальном эпителии и при раке. //Клеточные технологии в биологии и медицине.2010.№ 2.С.88-94.
20. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Участие морфофункциональных зон в процессе старения организма. //Успехи геронтологии. 2012.Т.25.№ 4.С.604-611.
21. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. К вопросу об общих механизмах пролиферации камбиальных соматических и половых клеток и понятии камбиальных клеток. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012.Т.153.№ 1.С.94-97.
22. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Голубева И.С., Савлущинская Л.А., Рыжова Н.И. Взаимосвязь эпидермальных меланоцитов и клеток Лангерганса с камбиальными клетками эпидермиса. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012.Т.153.№ 3.С.346-349.
23. Явишева Т.М., Щербаков С.Д. Эпителиально-стромальные морфофункциональные зоны: структура и функции. М.: РАМН, 2013, 145 с.
24. Aikawa, R., Komuro, I., Yamazaki, T., Zou, Y., Kudoh, S., Tanaka, M., Shiojima, I., Hiroi Y. and Yazaki, Y. Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. //Journal of Clinical Investigation. 1997. V.100. N 7, pp.1813-1821.
25. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. Alcohol. 2000. V.35. N 4, pp. 368-371.
26. Chang L., Shav-Tal Y., Treck T. Assembling an intermediate filament network by dynamic cotranslation. Journal of cell biology. 2006.V.172. N 5, pp.747-758.
27. Cortese, M., Lee, J.-Y., Cerikan, B. et al. Integrative imaging reveals SARS-CoV-2 induced reshaping of subcellular morphologies. Cell Host and Microbe. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.003>.
28. Devary Y, Gottlieb R., Smeal T., Karin M. The mammalian ultraviolet response is triggered by activation of Src tyrosine kinases. Cell. 1992. V.71.N 7, pp.1081-91.
29. Godsel L., Hobbs R., Green K. Intermediate filament assembly dynamics to disease. Trends in cell boil. 2008. V.18, pp.. 28-37.
30. [Porat-Shliom N.](#), [Milberg O.](#), [Masedunskas A.](#) and [Weigert R.](#) Multiple roles for the actin cytoskeleton during regulated exocytosis. [Cell Mol Life Sci.](#) 2013. V.70. N 12, pp. 2099–2121.
31. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of morphofunctional zones in aging processes. Advances in aging research. 2014. N 3, pp. 72-78.
32. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of an inactive and active Src-kinase in formation of a cytoskeleton and melanogenesis in Hep2 cells. International journal of current microbiology and applied sciences. 2016. V.5. N 12, pp. 583-593.
33. Yavisheva T., Shcherbakov S. To a question of structural and functional organization of the morphofunctional zones in age aspect, participation of Src-kinase in the work of morphofunctional zones. International journal of current medical and pharmaceutical research. 2018.V.4. N 6(A), pp. 3336-3344.
34. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of Src-kinase in age changes of a brain central zone. Journal of psychiatry and psychiatric disorders. 2018.V.2. N 6, pp.179-182.
35. [Wang J.](#) and [Richards D.](#) Spatial Regulation of Exocytic Site and Vesicle Mobilization by the Actin Cytoskeleton [PLoS One](#). 2011. 6(12): e29162.
36. Zhou, T., Tsybovsky, Y., Gorman, J., et al. Cryo-EM Structures of SARS-CoV-2 Spike without and with ACE2 Reveal a pH-Dependent Switch to Mediate Endosomal Positioning of Receptor-Binding Domains. Cell Host and Microbe. 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.004>.

References:

1. . Alberts B., Bray D., Lewis J., Roberts K., Watson J. Molecular biology of the cell. M.: Mir; 1994. (in Russian).
2. Astemirova L.T., Pavlova T.V., Yavisheva T.M. Quantitative method of analysis of morphofunctional state of skin epidermis. Aspirant I soiskatel. 2005. N 4, pp. 142-144. (in Russian).
3. Burova, EB., Gonchar, IV. and Nikolsky, NN. Stat1 and stat3 activation by oxidative stress in A431 cells involves src-dependent EGF receptor tranactivation. Tsitologiya. 2003. V. 45. N 5, pp. 466-477. (in Russian).
4. Monichev A.Y.. Hematopoietic dynamics. M.: Meditsina; 1984. (in Russian).
5. Uglova M.V. Cytological features of age-related adaptation of human heart neurons in persons of advanced and senile age. .Voprosy serdechno-sosudistoy patologii. 1976. pp. 101-104. (in Russian).
6. Fedorov S.N., Ronkina T.I., Yavisheva T.M. Human cornea endothelium. M.: MNTK "Microsurgery of the eye"; 1993. (in Russian).
7. Chentsov Y.S.Introduction in the cellular biology. M.: «Akademkniga»; 2005. (in Russian)
8. Chizmadzhev Yu.A. How the virus penetrates the cell. Priroda. 2003. N 4, pp. 69-75. .(in Russian).

9. Shiryayev V.A., Klimochkin Y. Heterocyclic viroporin inhibitors in the design of antiviral compounds. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*. 2020.V. 56. N 6, pp. 626-635. (in Russian)
10. Yavisheva T.M., Yagubov A.S., Noginov A.A. Some patterns of the organization of the endothelial layer of the human cornea in norm and pathology. *Arhiv Patologii*. 1994. N 3, pp. 72-76. (in Russian)
11. Yavisheva T.M., Yagubov A.S. Quantitative morphology of cells of the basal layer of the multilayered mouse cornea epithelium and human lung cancer *Ontogenez*. 1996. V.27. N 2, pp.95-99. (in Russian).
12. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Golubeva I.S., Sharafutdinov G.Z., Savluchinskaya L.A. To the question of the structural organization of the basal layer and morphofunctional features of cambial cells of the mouse epidermis. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2004. V.137. N3, pp. 584-588. (in Russian).
13. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Dubinkin I.V. Proliferative features of cambial cells of mouse skin epidermis. *Kketochnye tehnologii v biologii I meditsine*. 2005. N 3, pp.136-139. (in Russian).
14. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Golubeva I.S., Savluchinskaya L.A. Comparative analysis of morphofunctional zones in normal epithelium, fibroadenoma and breast cancer. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2005. V.140. N 8, pp. 201-205. (in Russian).
15. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Sharafutdinov G.Z. On epithelial cell differentiation in the system of tissue units. *Doklady. Biol. nauk*. 2005. V. 401. N 6, pp. 833-836. (in Russian).
16. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Golubeva I.S., Sharafutdinov G.Z. Interaction of cambial dermal cells (fibroblasts) and epidermis in morphofunctional zone of mouse skin. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2007. V. 144. N 11, pp. 594-599. (in Russian).
17. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. Characteristic features of proliferation and differentiation of cambial and daughter cells in morphofunctional zones in normal epithelium and cancer in age aspect. *Uspekhi Gerontologii*. 2009. V. 22. N 4, pp. 605-613. (in Russian).
18. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. Morphofunctional changes of cambial cells and their derivatives in human skin in age aspect. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2009. V.148. N 9, pp. 326-329. (in Russian).
19. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. Features of proliferation and differentiation of cambial and daughter cells of epidermal-dermal morphofunctional zone in normal epithelium and in cancer. *Kketochnye tehnologii v biologii I meditsine* 2010. N 2, pp. 88-94. (in Russian).
20. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. Participation of morphofunctional zones in the process of aging. *Uspekhi Gerontologii*. 2012. V. 25. N 4, pp. 604-611. (in Russian).
21. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. On the general mechanisms of proliferation of cambial somatic and sexual cells and the concept of cambial cells. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2012. V.153. N 1, pp. 94-97. (in Russian).
22. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D., Golubeva I.S., Savluchinskaya L.A., Rizhova N.I. The relationship between the epidermal melanocytes, Langerhans cells and epidermal cambial cells. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii I Meditsiny*. 2012. V. 153. N 3, pp. 346-349. (in Russian).
23. Yavisheva T.M., Shcherbakov S.D. Epithelial-stromal morphofunctional zones: structure and functions. *M.: RAMN*; 2013. (in Russian).
24. Aikawa, R., Komuro, I., Yamazaki, T., Zou, Y., Kudoh, S., Tanaka, M., Shiojima, I., Hiroi Y. and Yazaki, Y. Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1997. V.100. N 7, pp.1813-1821.
25. Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol*. 2000. V.35. N 4, pp. 368-371.
26. Chang L., Shav-Tal Y., Treck T. Assembling an intermediate filament network by dynamic cotranslation. *Journal of cell biology*. 2006.V.172. N 5, pp.747-758.
27. Cortese, M., Lee, J.-Y., Cerikan, B. et al. Integrative imaging reveals SARS-CoV-2 induced reshaping of subcellular morphologies. *Cell Host and Microbe*. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.003>.
28. Devary Y, Gottlieb R., Smeal T., Karin M. The mammalian ultraviolet response is triggered by activation of Src tyrosine kinases. *Cell*. 1992. V.71.N 7, pp.1081-91.
29. Godsel L., Hobbs R., Green K. Intermediate filament assembly dynamics to disease. *Trends in cell boil*. 2008. V.18, pp.. 28-37.
30. [Porat-Shliom N.](#), [Milberg O.](#), [Masedunskas A.](#) and [Weigert R.](#) Multiple roles for the actin cytoskeleton during regulated exocytosis. *Cell Mol Life Sci*. 2013. V.70. N 12, pp. 2099–2121.
31. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of morphofunctional zones in aging processes. *Advances in aging research*. 2014. N 3, pp. 72-78.
32. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of an inactive and active Src-kinase in formation of a cytoskeleton and melanogenesis in Hep2 cells. *International journal of current microbiology and applied sciences*. 2016. V.5. N 12, pp. 583-593.

33. Yavisheva T., Shcherbakov S. To a question of structural and functional organization of the morphofunctional zones in age aspect, participation of Src-kinase in the work of morphofunctional zones. International journal of current medical and pharmaceutical research. 2018.V.4. N 6(A), pp. 3336-3344.
34. Yavisheva T., Shcherbakov S. Participation of Src-kinase in age changes of a brain central zone. Journal of psychiatry and psychiatric disorders. 2018.V.2. N 6, pp.179-182.
35. [Wang J.](#) and [Richards D.](#) Spatial Regulation of Exocytic Site and Vesicle Mobilization by the Actin Cytoskeleton [PLOS One](#). 2011. 6(12): e29162.
36. Zhou, T., Tsybovsky, Y., Gorman, J., et al. Cryo-EM Structures of SARS-CoV-2 Spike without and with ACE2 Reveal a pH-Dependent Switch to Mediate Endosomal Positioning of Receptor-Binding Domains. Cell Host and Microbe. 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.004>.