

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ПРОТООНКОГЕНОВ *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* И ГЕНА-СУПРЕССОРА *TP53* В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОМЫ C6 В СОЧЕТАНИИ С АСКАРИДОЗОМ

В.В. Побяржин

*Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Вещества, выступающие в роли проканцерогенов, бывают различного происхождения, теория о том, что гельминты и их метаболиты играют весомую роль в процессе бластомогенеза на молекулярно-генетическом уровне, может иметь свое научное доказательство.

*Цель – изучить изменение уровней экспрессии протоонкогенов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53* в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы C6 в сочетании с аскаридозом.*

Материал и методы. В эксперименте использовали 90 самок крыс линии Wistar. У животных производили забор биоптатов опухоли, печени, легких, головного мозга по разработанной схеме.

*Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β* с помощью амплификатора Real-Time Bio-Rad. Анализ экспрессии осуществлялся с помощью программ *qbase+* и *CFX Maestro*.*

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что заражение животных в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела животного приводит к достоверному росту экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* и *TP53* в тканях легких, печени, головного мозга по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Заключение. Паразитирование аскарид у крыс с экспериментальной глиомой приводит к повышению экспрессии генов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53*. Активация экспрессии изучаемых генов может привести к интенсификации канцерогенеза и негативному исходу.

Ключевые слова: крыса, глиома, аскариды, экспрессия, гены.

CHANGES IN THE EXPRESSION LEVELS OF PROTOONCOGENES *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* AND THE SUPPRESSOR GENE *TP53* IN RAT TISSUES DURING REPRODUCTION OF EXPERIMENTAL GLIOMA C6 IN COMBINATION WITH ASCARIDOSIS

V.V. Pabyarzhin

Education Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”

Substances acting as pro-carcinogens can be of various origins; the theory that helminths and their metabolites play a significant role in the process of blastomogenesis at the molecular-genetic level may have scientific evidence.

*The aim is to study the change in the expression levels of the protooncogenes *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* and the *TP53* suppressor gene in rat tissues during the reproduction of experimental C6 glioma in combination with ascariasis.*

Material and methods. In the experiment 90 female Wistar rats were used. The animals’ biopsies were taken from the tumor, liver, lungs, brain according to the developed scheme.

Comparative expression of the studied genes was carried out after normalization of each of the samples to the level of the control genes GAPDH and ACTIN- β using a Real-Time Bio-Rad amplifier. Expression analysis was performed using qbase + and CFX Maestro software.

Findings and their discussion. It was revealed that infection of animals at a dose of 20 *A. suum* eggs per 1 g of animal body weight leads to a significant increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* and *TP53* in the tissues of the lungs, liver, and brain as compared with the data of the series "control with tumor" and healthy animals at all periods of observation.

Conclusion. Parasitizing ascaris in rats with experimental glioma leads to an increase in the expression of the *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* genes and the *TP53* suppressor gene. The activation of the expression of the studied genes can lead to the intensification of carcinogenesis and to a negative outcome.

Key words: Rat, glioma, roundworm, expression, genes.

Вещества, выступающие в роли проканцерогенов, могут быть физической, химической и биологической природы. Они способны прочно связываться с участками молекулы ДНК [1]. Их процентное содержание в ткани, а также длительность процесса распада являются наиболее частыми показателями особой чувствительности к канцерогенам.

Известно, что при воздействии любого из мутагенных ксенобиотических факторов протоонкогены могут превращаться в онкогены. Сурвивин (*BIRC5*) относится к семейству ингибиторов апоптоза (IAP). Основной функцией белка сурвивина является ингибирование активации каспазы в процессе негативной регуляции апоптоза или запрограммированной гибели клеток. Сурвивин высоко экспрессируется в большинстве опухолей человека и тканях плода, но полностью отсутствует в дифференцированных клетках [2–4].

GLI – глиома-ассоциированный онкоген, первоначально выделенный из клеток глиобластомы человека. Белки *GLI* являются эффекторами передачи сигналов Hedgehog (Hh) и играют роль в детерминации клеток их пролиферации в антенатальном периоде [5].

VEGF – ген, кодирующий сигнальный белок, основной функцией которого является стимуляция васкулогенеза и ангиогенеза. Белки *VEGF* участвуют в процессе, отвечающем за восстановление подачи кислорода к тканям в условиях гипоксии. Показано, что повышенная активность *VEGF* может привести к неограниченному росту солидных раковых опухолей за счет усиления кровоснабжения. В свою очередь, образовавшиеся опухоли, в которых отмечается повышенный уровень экспрессии *VEGF*, получают возможность интенсивно расти и метастазировать [6].

Ген-супрессор опухолевого роста *TP53* кодирует белок p53. Главная биологическая роль белка p53 состоит в поддержании стабильности генома и генетической однородности клеток. Мутации гена *TP53* выявляются при большинстве злокачественных новообразований человека, а наследственные мутации *TP53* предрасполагают к развитию широкого спектра ранних онкологий [7; 8].

Так как вещества, выступающие в роли проканцерогенов, бывают различного происхождения, теория о том, что гельминты и их метаболиты (секреторно-экскреторные продукты или ксеноблаптоны) играют весомую роль в процессе бластомогенеза на молекулярно-генетическом уровне, может иметь свое научное доказательство.

Цель – определить изменение уровней экспрессии протоонкогенов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53* в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы C6 в сочетании с аскаридозом.

Материал и методы. В эксперименте использовали 90 самок крыс линии Wistar. Первая группа служила «контролем с опухолью» (40 животных, забор материала на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки развития опухоли). Животные второй группы в количестве 40 голов были экспериментальными. Крысам первой и второй групп проводили введение опухолевых клеток крысиной глиомы C6 [9]. На 7-й день после введения опухолевых клеток самок второй группы заражали в дозе 20 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного. На 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли) крыс второй группы умерщвляли путем дислокации шейных позвонков под воздействием эфирного наркоза и проводили забор материала (опухоль, печень, легкие, головной мозг).

Животные третьей группы были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

Для выделения РНК полученные образцы тканей подвергались гомогенизации ультразвуковым дезинтегратором «SONOPULS HD 2070.2» (BANDELIN, Германия) в условиях ингибирования ДНКаз и РНКаз. Непосредственно выделение РНК из полученного материала осуществляли колоночным методом с применением комплекта ReliaPrep RNA Cell Miniprep System (Promega Corporation, USA). Качество выделенной РНК проверялось спектрофотометрически. Обратная транскрипция выполнялась с использованием M-MuLV RT (New England BioLabs Inc, USA). Праймеры, специфичные генам, были подготовлены с помощью Primer3 и базы NCBI Nucleotide. Амплификация проводилась на термоциклере Real-Time PCR Detection System CFX96 (Bio-Rad, США) с применением ПЦР-смеси qPCRMix-HS SYBR (Евроген, РФ). Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β*. Анализ экспрессии осуществлялся с помощью программ qbase+ и CFX Maestro.

Статистическое сравнение данных, полученных у второй группы, проводили с данными, полученными у первой группы – «контроль с опухолью» и у третьей группы (здоровые животные).

Результаты и их обсуждение. Так, в материале первой группы – «контроль с опухолью» (опухоль, печень, легкие, головной мозг), забранном на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки после введения опухолевой культуры С6, нами были зафиксированы следующие показатели: экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в ткани глиомы (опухоль) на 14-е сутки составила 0,48 относительных единиц (95% ДИ: 0,35–0,66), на 21-е сутки – 0,45 (95% ДИ: 0,33–0,62), к 28-м суткам – 0,45 (95% ДИ: 0,34–0,60), а 35-м суткам – 0,35 (95% ДИ: 0,23–0,54) относительных единиц.

Экспрессия *GLI* в опухолевой ткани к 14-м суткам была зафиксирована на уровне 0,47 относительных единиц (95% ДИ: 0,36–0,63), к 21-м суткам – 0,54 (95% ДИ: 0,42–0,70), к 28-м – 0,40 (95% ДИ: 0,23–0,69), к 35-м – 0,26 (95% ДИ: 0,19–0,36) относительных единиц.

Показатель экспрессии *VEGF* в тканях глиомы (опухоль) на 14-е сутки составил 0,032 относительных единиц (95% ДИ: 0,0057–0,18), на 21-е сутки – 0,039 (95% ДИ: 0,0037–0,40), к 28-м суткам – 0,10 (95% ДИ: 0,015–0,72) и к 35-м суткам 0,038 (95% ДИ: 0,0057–0,26).

В тканях легких, печени, мозга экспрессии генов *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* обнаружено не было.

При анализе экспрессии гена-супрессора *TP53* выявлено, что в тканях опухоли на 14-е сутки она фиксировалась на уровне 0,34 относительных единиц (95% ДИ: 0,24–0,47), на 21-е – 0,26 (95% ДИ: 0,19–0,35), 28-е – 0,38 (95% ДИ: 0,32–0,46), а на 35-е – 0,27 относительных единиц (95% ДИ: 0,20–0,38).

В свою очередь, уровень экспрессии *TP53* в легких составил к 14-м суткам 0,19 относительных единиц (95% ДИ: 0,13–0,30), к 21-м – 0,11 (95% ДИ: 0,045–0,26), к 28-м – 0,13 (95% ДИ: 0,051–0,34), к 35-м – 0,10 (95% ДИ: 0,037–0,27) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия *TP53* к 14-м суткам находилась на уровне 0,16 (95% ДИ: 0,12–0,22), к 21-м – 0,18 (95% ДИ: 0,11–0,28), к 28-м – 0,18 (95% ДИ: 0,098–0,34), к 35-м – 0,22 (95% ДИ: 0,15–0,31) относительных единиц.

В биоптатах головного мозга экспрессия *TP53* на 14-е сутки составила 0,16 (95% ДИ: 0,12–0,21), на 21-е – 0,18 (95% ДИ: 0,12–0,25), 28-е сутки – 0,20 (95% ДИ: 0,12–0,33), на 35-е сутки – 0,21 (95% ДИ: 0,13–0,34) относительных единиц.

В группе контрольных здоровых (серия № 3) животных в тканях легких, печени, мозга экспрессии генов *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* не обнаружено. Экспрессия *TP53* в легких составила 0,026 (95% ДИ: 0,016–0,043), в печени – 0,023 (95% ДИ: 0,013–0,040), в головном мозге – 0,023 (95% ДИ: 0,013–0,040) относительных единиц.

Анализ данных, характеризующих экспрессию изучаемых генов 2-й группы (заражение животных в дозе 20 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного), показал, что экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани на 7-е сутки после заражения достигла 0,61 относительных единиц (95% ДИ: 0,46–0,81), на 14-е сутки – 0,60 (95% ДИ: 0,50–0,73), на 21-е сутки – 0,57 (95% ДИ: 0,47–0,70), а на 28-е сутки после заражения – 0,56 (95% ДИ: 0,45–0,68) относительных единиц. Полученные данные достоверно не отличались от результатов первой группы.

Уровень *BIRC5* в тканях легких к 7-м суткам после заражения зафиксирован на уровне 0,0006 относительных единиц (95% ДИ: 0,00079–0,046), к 14-м суткам – 0,014 (95% ДИ: 0,0039–0,051), к 21-м суткам – 0,011 (95% ДИ: 0,0023–0,052), на 28-е сутки – 0,011 (95% ДИ: 0,0023–0,052) относительных единиц.

Рост экспрессии достоверно отличался в сторону увеличения на 14-е, 21-е, 28-е сутки, по сравнению с 7-ми сутками ($p=0,020$).

При сравнении с результатами первой и третьей групп установлено повышение экспрессии сурвивина на всех изучаемых сроках ($p=0,020-0,047$).

Экспрессия сурвивина в биоптатах печени самок крыс второй группы составила на 7-е сутки развития аскарид на уровне 0,011 относительных единиц (95% ДИ: 0,0032–0,047), 14-е – 0,014 (95% ДИ: 0,0039–0,051), 21-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,00044–0,57), 28-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,00044–0,57) относительных единиц.

В свою очередь, анализ данных показал, что полученные результаты достоверно отличаются от зафиксированных у первой и третьей групп сравнения, так как в этих группах экспрессии сурвивина в печени экспериментальных животных не зафиксировано.

В биоптатах головного мозга выраженность экспрессии *BIRC5* у самок анализируемой группы (инвазия 20 яиц аскарид на 1 г массы животного) к 7-м суткам наблюдения составила 0,0093 (95% ДИ: 0,00081–0,11), к 14-м – 0,012 (95% ДИ: 0,0041–0,037), к 21-м суткам – 0,012 (95% ДИ: 0,0043–0,034), а к 28-м суткам – 0,012 (95% ДИ: 0,0043–0,034). Наблюдался экспотенциальный рост экспрессии в зависимости от срока паразитирования гельминта на 14-е, 21-е и 28-е сутки, по сравнению с 7-ми сутками после заражения ($p=0,01$).

Показано, что полученные результаты с достоверностью отличаются от данных первой и третьей групп, так как в этих группах экспрессия сурвивина в головном мозге не зафиксирована.

Анализ статистической значимости экспрессии *GLI* в опухолевой ткани глиомы самок крыс второй группы продемонстрировал, что выраженность экспрессии к 7-м суткам составила 0,55 относительных единиц (95% ДИ: 0,42–0,71), к 14-м суткам – 0,62 (95% ДИ: 0,51–0,75), 21-м – 0,58 (95% ДИ: 0,42–0,81), к 28-м – 0,50 относительных единиц (95% ДИ: 0,43–0,57). Полученные данные статистически не отличались от зафиксированных результатов первой группы.

Экспрессия протоонкогена *GLI* в ткани легких к 7-м суткам составила 0,014 относительных единиц (95% ДИ: 0,0044–0,044), к 14-м суткам – 0,017 (95% ДИ: 0,0050–0,058), к 21-м – 0,011 (95% ДИ: 0,0030–0,037) и к 28-м суткам после заражения инвазионными яйцами аскарид – 0,015 относительных единиц (95% ДИ: 0,0035–0,065). Экспрессия достоверно превышала результаты ($p=0,0078-0,020$) на всех сроках развития паразита, полученные при анализе данных первой и третьей групп.

В печени самок крыс, инвазированных в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела, зафиксирован следующий уровень экспрессии *GLI*: 7-е сутки развития паразита – 0,017 относительных единиц (95% ДИ: 0,0044–0,065), 14-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,0045–0,058), 21-е сутки – 0,021 (95% ДИ: 0,0074–0,062), 28-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,0035–0,077).

Анализ статистической значимости различий выявил достоверные отличия в сторону повышения как с данными первой группы, так и третьей (здоровые животные) ($p=0,0078-0,020$).

В головном мозге экспериментальных животных второй группы экспрессия *GLI* на 7-е сутки составила 0,013 относительных единиц (95% ДИ: 0,0039–0,044), на 14-е сутки – 0,020 (95% ДИ: 0,012–0,035), 21-е – 0,012 (95% ДИ: 0,0040–0,038), а на 28-е – 0,015 (95% ДИ: 0,0019–0,13) относительных единиц. Зафиксировано достоверное повышение исследуемого маркера по отношению к первой и третьей группам ($p=0,020-0,047$).

Уровень экспрессии *VEGF* в ткани опухоли экспериментальных самок 2-й группы на 7-е сутки после инвазии составил 0,32 относительных единиц (95% ДИ: 0,21–0,48), на 14-е сутки – 0,44 (95% ДИ: 0,28–0,67), 21-е сутки – 0,10 (95% ДИ: 0,015–0,72), на 28-е сутки – 0,48 (95% ДИ: 0,40–0,57) относительных единиц.

Полученный результат с достоверностью превышал данные 1-й группы на всех сроках наблюдения ($p=0,0004-0,026$).

Экспрессия исследуемого протоонкогена *VEGF* в биоптатах легких к 7-м суткам составила 0,014 относительных единиц (95% ДИ: 0,0043–0,044), к 14-м – 0,016 (95% ДИ: 0,0045–0,058), 21-м суткам – 0,011 (95% ДИ: 0,0023–0,055), 28-м – 0,015 относительных единиц (95% ДИ: 0,0014–0,15). Выявлена статистически значимая разница при сравнении с данными, полученными у неинвазированных животных с глиомой и полностью здоровыми крысами ($p=0,0078-0,020$).

В печени экспериментальных животных экспрессия *VEGF* достигла следующего уровня: 7-е сутки – 0,016 относительных единиц (95% ДИ: 0,0045–0,058), 14-е – 0,016 (95% ДИ: 0,0045–0,058), 21-е сутки – 0,024 (95% ДИ: 0,0079–0,072), 28-е – 0,016 относительных единиц (95% ДИ: 0,0035–0,077).

При изучении экспрессии *VEGF* в головном мозге подопытных животных выявлены следующие показатели: к 7-м суткам после инвазии – 0,015 относительных единиц (95% ДИ: 0,0042–0,051), к 14-м – 0,016 (95% ДИ: 0,0045–0,058), 21-м – 0,016 (95% ДИ: 0,0049–0,051), к 28-м – 0,016 относительных единиц (95% ДИ: 0,0018–0,15).

Полученные данные относительной экспрессии *VEGF* в тканях печени и головного мозга крыс 2-й группы достоверно отличались от результатов животных «контроль с опухолью» и здоровых ($p=0,0078–0,020$) на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *TP53* в опухолевой ткани глиомы животных, зараженных в дозе 20 яиц аскарид на 1 г массы тела, к 7-м суткам развития паразита составила 0,45 относительных единиц (95% ДИ: 0,35–0,57), к 14-м суткам – 0,37 (95% ДИ: 0,29–0,47), к 21-м – 0,50 (95% ДИ: 0,44–0,57), а к 28-м – 0,39 (95% ДИ: 0,31–0,49) относительных единиц.

Установлено достоверное отличие в сторону повышения при сравнении с неинвазированными животными с глиомой (1-я группа) на всех этапах наблюдения ($p=0,0091–0,049$).

В биоптатах легких показатели *TP53* зафиксированы на следующих уровнях: 7-е сутки – 0,40 относительных единиц (95% ДИ: 0,19–0,57), 14-е сутки после заражения – 0,34 (95% ДИ: 0,049–0,41), 21-е сутки – 0,41 (95% ДИ: 0,058–0,62), 28-е сутки – 0,46 (95% ДИ: 0,053–0,54) относительных единиц.

Отмечалось повышение экспрессии исследуемого гена *TP53* на всех сроках развития гельминта по сравнению с первой и третьей группами ($p=0,0002–0,04$).

Экспрессия *TP53* в печени самок экспериментальных самок к 7-м суткам составила 0,33 относительных единиц (95% ДИ: 0,15–0,45), к 14-м – 0,42 (95% ДИ: 0,11–0,53), к 21-м – 0,40 (95% ДИ: 0,11–0,52), к 28-м – 0,30 (95% ДИ: 0,14–0,35) относительных единиц. Сравнение с данными группы неинвазированных животных с глиомой и здоровыми животными показало рост экспрессии на всех этапах ($p=0,0002–0,041$).

В свою очередь, выраженность экспрессии изучаемого протонкогена в головном мозге составила на 7-е сутки после инвазии на уровне 0,33 (95% ДИ: 0,20–0,36) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,36 (95% ДИ: 0,13–0,41), на 21-е – 0,33 (95% ДИ: 0,12–0,37), 28-е сутки – 0,31 (95% ДИ: 0,14–0,33) относительных единиц.

Анализ статистической значимости различий с уровнем экспрессии *TP53* в ткани мозга второй группы показал достоверное отличие с данными 1-й и 3-й групп ($p=0,0002–0,044$).

Заключение. В результате эксперимента выявлено, что заражение животных в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела животного приводит к достоверному росту экспрессии сурвивина (*BIRC5*) в тканях легких, что характеризуется увеличением показателя от 0,00060 до 0,014 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,011 до 0,016 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,0093 до 0,012 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Инвазия крыс в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела животного увеличивает экспрессию *GLI* в ткани легких – от 0,011 до 0,017 относительных единиц; в печени – от 0,016 до 0,021 относительных единиц; в головном мозге – от 0,012 до 0,020 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Уровень экспрессии *VEGF* в ткани опухоли экспериментальных животных при заражении в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела возрастает от 0,10 до 0,48 относительных единиц; в биоптатах легких – от 0,011 до 0,016 относительных единиц; в печени – от 0,016 до 0,024 относительных единиц; в головном мозге – от 0,015 до 0,016 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *TP53* в опухолевой ткани глиомы животных достоверно возрастает при заражении в дозе 20 яиц *A. suum* на 1 г массы тела животного по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения от 0,37 до 0,50 относительных единиц, в биоптатах легких – от 0,34 до 0,46 относительных единиц; в печени самок – от 0,30 до 0,42 относительных единиц; в головном мозге – от 0,33 до 0,36 относительных единиц.

Таким образом, можно заключить, что паразитирование аскарид у крыс с экспериментальной глиомой приводит к повышению экспрессии генов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53*, что, в свою очередь, может привести к интенсификации канцерогенеза и прогрессивному развитию опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко, А.Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза [Электронный ресурс] / А.Е. Ермоленко // Матем. морфология. Электр. матем. и медико-биологич. журн. – 2012. – Т. 11. – Вып. 2. – Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/cont.htm>. – Дата доступа: 01.12.2020.
2. Altieri, D.C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery / D.C. Altieri // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 61–70.
3. Survivin: A molecular biomarker in cancer / P.K. Jaiswal [et al.] // J. Med. Res. – 2015. – Vol. 141(4). – P. 389–397.
4. Therapeutic strategies involving survivin inhibition in cancer / David Martínez-García [et al.] // Med. Res. Rev. – 2019. – Vol. 39(3). – P. 887–909.
5. Gli proteins: regulation in development and cancer / P. Niewiadomski [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8(2). – P. 147.
6. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway / Y. Itatani [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19(4). – P. 1232.
7. Chumakov, P.M. Versatile functions of p53 protein in multicellular organisms / P.M. Chumakov // Biochemistry (Mosc.). – 2007. – Vol. 72. – P. 1399–1421.
8. *TP53* mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes / A. Petitjean [et al.] // Oncogene. – 2007. – Vol. 26. – P. 2157–2165.
9. Пашинская, Е.С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2(22). – С. 50–55.

REFERENCES

1. Ermolenko, A.E. *Matematicheskaya morfologiya. Elektr. medico-biologicheskii i matematicheskii zhurnal* [Mathem. Morphology. Electr. Math. and Biomedical Journal], 2012, 11(2). – Mode of access: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/cont.htm>. – Date of access: 01.12.2020.
2. Altieri, D.C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery / D.C. Altieri // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 61–70.
3. Survivin: A molecular biomarker in cancer / P.K. Jaiswal [et al.] // J. Med. Res. – 2015. – Vol. 141(4). – P. 389–397.
4. Therapeutic strategies involving survivin inhibition in cancer / David Martínez-García [et al.] // Med. Res. Rev. – 2019. – Vol. 39(3). – P. 887–909.
5. Gli proteins: regulation in development and cancer / P. Niewiadomski [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8(2). – P. 147.
6. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway / Y. Itatani [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19(4). – P. 1232.
7. Chumakov, P.M. Versatile functions of p53 protein in multicellular organisms / P.M. Chumakov // Biochemistry (Mosc.). – 2007. – Vol. 72. – P. 1399–1421.
8. *TP53* mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes / A. Petitjean [et al.] // Oncogene. – 2007. – Vol. 26. – P. 2157–2165.
9. Pashinskaya E.S. Pobyarzhin V.V. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedejatelnosti* [Medical and Biological Problems of Life], 2019, 2(22), pp. 50–55.

Поступила в редакцию 23.12.2020

Адрес для корреспонденции: e-mail: tulovo22@rambler.ru – Поляржин В.В.