

УДК 612.398:611.018.82

NeuN – нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток

В. В. Гусельникова*, Д. Э. Коржевский

Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

*E-mail: Guselnicova.Valeriia@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.01.2015

РЕФЕРАТ Белок NeuN локализуется в ядрах и перинуклеарной цитоплазме большинства нейронов центральной нервной системы млекопитающих. Моноклональные антитела к белку NeuN уже более 20 лет активно используются в иммуногистохимических исследованиях нейрональной дифференцировки для оценки состояния нервных клеток в норме и при патологии, а в последнее время и в дифференциальной морфологической диагностике онкологических заболеваний. При этом структура белка, выявляемого антителами к NeuN, до недавнего времени оставалась неизвестной, а функции этого белка не вполне понятны и на сегодняшний день. В представленном мини-обзоре обобщены и проанализированы сведения о белке NeuN: приведены данные о структуре и свойствах белка, его изоформах, внутриклеточной локализации и предполагаемых функциях, подробно описано применение метода иммуноцитохимической детекции белка NeuN в научных и клинических исследованиях, а также трудности, возникающие при интерпретации экспериментальных данных, и их возможные причины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА нейроны, нейрон-специфический маркер, ядерный белок NeuN.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ИГХ – иммуногистохимический анализ; NeuN – neuronal nuclei (ядерный белок нервных клеток); shRNA – small hairpin RNA (малые РНК, образующие шпильки); MAP-2 – microtubule-associated protein 2 (белок, ассоциированный с микротрубочками 2); GFAP – Glial Fibrillary Acidic Protein (глиальный фибриллярный кислый белок); TUNEL – Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-Mediated dUTP (2'-Deoxyuridine 5'-Triphosphate) Nick-End Labeling (метод регистрации свободных 3'-концов ДНК); BrdU – bromodeoxyuridine (5-бромо-2'-дезоксинуридин).

ВВЕДЕНИЕ

В результате изучения протеома нервной ткани и иммуноцитохимических исследований органов нервной системы установлено, что нейроны содержат ряд специфических белков, появление которых в постмитотических клетках указывает на их нейрональную дифференцировку. Часть этих белков характерна только для определенных нейрональных типов. Так, тирозингидроксилаза, фермент, участвующий в синтезе катехоламинов, обнаруживается в популяциях собственно катехоламинергических нейронов и моноферментных нервных клетках, принимающих участие в синтезе катехоламинов [1, 2], а холин-ацетилтрансфераза позволяет маркировать холинергические нейроны [3]. Другие специфические белки присутствуют в подавляющем большинстве нейронов. Один из них – ядерный белок нервных клеток NeuN, который благодаря ряду свойств (прежде всего, ядерной локализации) часто применяется как маркер постмитотических нейронов [4–7]. Моноклональные антитела к белку NeuN уже более

20 лет активно используются в иммуногистохимических исследованиях нейрональной дифференцировки, для оценки состояния нервных клеток в норме и при патологии, а в последнее время и в дифференциальной морфологической диагностике онкологических заболеваний [8–10]. Однако до недавнего времени структура белка, выявляемого широко используемыми антителами к NeuN, оставалась неизвестной, а функции этого белка и сейчас не вполне понятны.

Цель нашей работы состояла в обобщении и анализе накопленных к настоящему времени сведений о белке NeuN. В обзоре приведены данные о структуре и свойствах белка, его изоформах, внутриклеточной локализации и предполагаемых функциях. Подробно описаны области применения метода иммуноцитохимической детекции белка NeuN в научных и клинических исследованиях, а также трудности, возникающие при интерпретации экспериментальных данных, и их возможные причины.

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА NeuN В КЛЕТКАХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ядерный белок нервных клеток – NeuN – был обнаружен в 1992 г., когда группе исследователей удалось получить моноклональные антитела (клон А60) к неизвестному до этого ядерному белку [11]. Всесторонний иммуногистохимический (ИГХ) анализ, показал, что экспрессия белка NeuN на протяжении всего онтогенеза связана исключительно с нервной тканью – этот маркер не выявлялся в других тканях, помимо нервной. Более того, данный белок никогда не обнаруживался в клетках глии, что позволило считать его специфическим маркером нейронов. Последующие исследования показали, что антитела к NeuN выявляют большинство типов нейронов во всей нервной системе за редким исключением. Так, клетки Кахаля–Ретциуса в неокортексе, ряд клеток мозжечка (включая клетки Пуркинье), нейроны нижних олив, клетки внутреннего ядерного слоя сетчатки, γ -мотонейроны в спинном мозге и клетки ганглиев симпатического ствола не окрашиваются иммуногистохимически антителами к NeuN. Имеются также противоречивые данные об экспрессии NeuN в клетках черного вещества головного мозга [12–14]. Причины отсутствия NeuN-иммунореактивности в определенных типах нервных клеток не установлены. Например, нейроны нижних олив, как считается, имеют общее происхождение с нейронами основания моста, но последние обнаруживают при этом высокую иммунореактивность к NeuN на протяжении практически всего онтогенеза, в то время как нейроны нижних олив NeuN-иммунонегативны как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития [15]. Таким образом, иммунореактивность по NeuN, по-видимому, отражает какую-то другую сторону биологии клетки, нежели близкое родство в эмбриональном нейрогенезе.

Считается, что NeuN появляется на ранних этапах эмбрионального развития в постмитотических нейробластах и сохраняется в дифференцирующихся и терминально дифференцированных нейронах на протяжении всего последующего онтогенеза. Связывание антител к белку NeuN приурочено преимущественно к ядрам клеток и в меньшей степени – к области перинуклеарной цитоплазмы [11]. Показано, что две предполагаемые изоформы белка NeuN – 46 и 48 кДа – присутствуют в обеих локализациях, но различаются по относительной концентрации в ядре и в цитоплазме. Так, в ядре приблизительно в равной степени представлены обе изоформы белка и лишь иногда преобладает изоформа с молекулярной массой 46 кДа, в то время как в цитоплазме преобладающей всегда оказывается изоформа с мо-

лекулярной массой 48 кДа. Предполагают, что изоформы NeuN различаются короткой аминокислотной последовательностью, ответственной за локализацию различных вариантов этого белка в клетке [16].

В ядре NeuN располагается преимущественно в областях с низкой плотностью хроматина и отсутствует в местах с плотной упаковкой ДНК [16]. Большая часть внутриядерного NeuN связана с ядерным матриксом [17]. Данные хроматографии ядерных белков мозга свидетельствуют о способности белка NeuN связываться с ДНК [11]. Остается не до конца понятным, насколько специфично это связывание, и связывается ли NeuN с ДНК в условиях *in vivo*. Ядерная локализация белка NeuN, его ДНК-связывающие свойства, показанные *in vitro*, а также растворимость этого белка позволили предположить, что NeuN является нейроспецифической регуляторной молекулой, функционирующей на уровне клеточного ядра [11]. Более поздние исследования [17] подтвердили правомерность сделанного предположения, однако более важным свойством NeuN сейчас считается способность связываться не с ДНК, а с РНК [18]. Тем не менее тот факт, что экспрессия NeuN связана с нейрональной дифференцировкой и сохраняется в течение всей жизни клетки, может указывать на NeuN как на постоянный регулятор общих проявлений нейронального фенотипа. В этом случае отсутствие экспрессии NeuN в отдельных нейрональных популяциях предполагает наличие у таких клеток альтернативных, но функционально сходных с NeuN регуляторных молекул. Подобное допущение согласуется с общими представлениями о том, что в столь сложно организованной системе, как нервная система позвоночных животных, должно быть представлено разнообразие альтернативных регуляторных механизмов, обеспечивающих многосторонний контроль процессов дифференцировки нервных элементов и формирования органов нервной системы.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о том, что интенсивность иммуногистохимической реакции на NeuN в ядре и цитоплазме может различаться как в пределах нервных клеток одного типа, так и между нейронами разного типа. Так, при исследовании распределения белка NeuN в клетках черного вещества головного мозга крысы было обнаружено, что в части нейронов он слабо экспрессирован, а в части нервных клеток полностью отсутствует [12]. У человека популяция нейронов черного вещества также неоднородна по распределению NeuN. Отмечено присутствие как слабо иммунопозитивных, так и иммунонегативных клеток [13]. Нейроны черного вещества различаются как по способности окрашиваться при постановке иммуногистохимической реакции на NeuN,

так и по содержанию в их цитоплазме нейромеланина. Выявлены нейроны, содержащие нейромеланин и белок NeuN, нейроны, содержащие нейромеланин, но не дающие реакцию на белок NeuN, и нейроны, не содержащие нейромеланин, но содержащие NeuN. Интересно, что концентрация белка NeuN в нейронах черного вещества значительно ниже, чем в нейронах анатомически близко расположенных к черному веществу красного ядра и других областях головного мозга человека [13].

Несмотря на подробное определение экспрессии NeuN в нейронах черного вещества у лабораторных животных и человека, можно констатировать, что, в целом, четкая корреляция между интенсивностью NeuN-иммунореактивности и определенным типом нервных клеток не выявлена. Очевидно, что различия в интенсивности реакции на NeuN отражают различия в экспрессии данного белка в клетке, связанные как с конститутивными особенностями нейрона, так и с его функциональным состоянием. Так, интенсивность иммуноцитохимической реакции на NeuN закономерно изменяется в ходе стимуляции клеток первичной нейрональной культуры [19]. Различное влияние на экспрессию белка NeuN в клетке могут оказывать повреждения нервной системы. Например, аксональное повреждение приводит к почти полной потере NeuN-иммунореактивности в мотонейронах ядра лицевого нерва, в то время как транссекция руброспинального тракта приводит только к небольшому снижению иммунореактивности NeuN в нейронах красного ядра [20]. В последнем случае менее выраженные изменения могут быть обусловлены более дистальной перерезкой аксонов, имеющих достаточно коллатералей.

Сложность интерпретации результатов иммуноцитохимического окрашивания на белок NeuN состоит в том, что отрицательный результат реакции может объясняться несколькими причинами. С одной стороны, это может быть следствием отсутствия экспрессии белка NeuN в клетке или синтезом белка в столь малом количестве, что он не может быть определен методами иммуногистохимии. С другой стороны, имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии фосфорилирования белка NeuN на его способность к связыванию с известными антителами к NeuN [16]. Показано, что существует семь посттрансляционных модификаций (форм) белка NeuN, фосфорилированных в разной степени. В экспериментах по ферментативному дефосфорилированию показано, что антитела к белку NeuN (клон А60) распознают только фосфорилированные формы белка, и необходимо присутствие по меньшей мере одной фосфатной группы в молекуле NeuN для надлежащего формирования антигенной детерминанты, рас-

познаваемой этими антителами [16]. В дальнейшем было высказано предположение о том, что эпитоп для связывания антител в нефосфорилированном белке NeuN участвует в белок-белковых взаимодействиях, вследствие чего он оказывается замаскированным и не способен связываться с антителами [21]. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что упомянутый эпитоп имеет богатые пролином аминокислотные последовательности, которые принято считать главными участниками белок-белковых взаимодействий в клетке [22].

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА БЕЛКА NeuN/Fox-3

Нуклеотидная последовательность, кодирующая белок NeuN, долгое время оставалась неизвестной. В 2009 г. группой исследователей из США [23] был проведен масс-спектрометрический анализ пептидов, полученных в результате трипсинизации белка, реагирующего с антителами к NeuN (клон А60). В результате была установлена первичная структура белка Fox-3, состоящего из 374 аминокислот, который может существовать в четырех изоформах, образующихся при альтернативном сплайсинге мРНК. Kim и соавт. [23] показали, что белок, реагирующий с антителами к Fox-3, взаимодействует с тканевыми антигенами так же, как известные антитела к NeuN. Характер окрашивания внутриклеточных структур при проведении реакции с антителами к Fox-3 полностью совпадает с результатами иммуноцитохимической реакции на NeuN. Было также показано, что экспрессия белка NeuN уменьшается при использовании малых РНК, образующих шпильки (shRNA) против Fox-3. Наконец оказалось, что Fox-3, как и NeuN, экспрессируется только в нервной ткани. Основываясь на этих экспериментальных данных, авторы сделали вывод о том, что белок NeuN является продуктом гена Fox-3, который принадлежит семейству генов Fox-1. Эта работа [23], выполненная на высоком методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических, цитологических и гистологических методов, внесла существенный вклад в понимание молекулярной природы антигенной детерминанты, с которой связываются антитела А60. Большинство авторов, изучающих NeuN, разделяют точку зрения Kim об идентичности антигена NeuN и белка Fox-3, о чем свидетельствуют и многочисленные ссылки на эту работу (89 на декабрь 2014 г.) из статей, реферируемых в базах данных, входящих в состав сервиса Web of Science (Thomson Reuters).

Существенно, что та же группа исследователей [23] сообщила об обнаружении перекрестной реактивности антител А60 к белку NeuN с синапсином I – членом семейства нейрон-специфических фосфобел-

ков, ассоциированных с синаптическими везикулами, играющих роль в синаптогенезе и модуляции выделения нейротрансмиттеров. Перекрестная реактивность обусловлена, по-видимому, наличием у Fox-3 и синапсина I фрагмента из 14 гомологичных аминокислотных остатков. Вероятно, часть этого фрагмента принимает участие в формировании эпитопа, распознаваемого антителами клона А60. Важно, что перекрестная реактивность эпитопов синапсина и NeuN отмечена только при использовании метода иммуноблоттинга, в то время как при иммуноцитохимическом исследовании, проводимом на парафиновых срезах, антитела к NeuN не связываются с синапсином I. Это может быть обусловлено как маскировкой антигенной детерминанты вследствие фиксации объектов в формальдегиде и заливки материала в парафин, так и низким сродством антител к NeuN к перекрестному эпитопу синапсина I, которое при проведении иммуноблоттинга компенсируется высокой концентрацией синапсина в исследуемом материале [21, 23].

Расшифровка нуклеотидной последовательности и определение гена, кодирующего белок NeuN, закономерно привело к изучению функций NeuN/Fox-3 в клетках нервной системы. Показано, что данный белок играет роль в нейроспецифическом альтернативном сплайсинге [24]. Впоследствии было экспериментально установлено, что регулируемый NeuN/Fox-3 сплайсинг вносит большой вклад в регуляцию дифференцировки нейронов в нервной системе позвоночных животных [25]. В связи с этим высказывается мнение о том, что использовать NeuN-иммуноокрашивание в качестве удобного нейронального маркера следует с учетом функций, выполняемых белком Fox-3 в клетке [21].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЛКА NeuN В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОМАРКЕРА

Несмотря на то что вопрос о структуре антигенной детерминанты, с которой связываются антитела А60, и условиях этого связывания остается не до конца изученным, антитела к белку NeuN широко используются в научных исследованиях, а также в гистопатологической диагностике. Так, в течение последнего десятилетия белок NeuN применяется в качестве универсального нейрон-специфического маркера при изучении дифференцировки стволовых клеток [7, 26–28]. Свидетельством нейрональной дифференцировки является присутствие в постмитотических клетках ряда специфических белков-маркеров, иммуноцитохимическая детекция которых позволяет селективно выявить клетки, принадлежащие к тканям нервной системы. К таким белкам относятся, например, β -тубулин

III, MAP-2, даблкортин, синаптофизин, белки нейрофиламентов, нейрон-специфическая енолаза, нейрональная молекула клеточной адгезии, а также ферменты синтеза нейромедиаторов (тирозингидроксилаза, холин-ацетилтрансфераза) и др. [28, 29]. Использование белка NeuN в качестве маркера нейрональной дифференцировки имеет ряд преимуществ. Во-первых, белок NeuN экспрессируется исключительно в нервной ткани, в то время как другие белки – маркеры нейрональной дифференцировки – обнаруживаются и в других клетках. Так, например, MAP-2 экспрессируется не только в нейронах, но также и в скелетных мышцах, клетках эпителия и др. Положительную иммуноцитохимическую реакцию на нейрон-специфичную енолазу могут давать и астроциты, а синаптофизин выявляется не только в нейронах, но и в нейроэндокринных клетках [29]. Во-вторых, NeuN не выявляется в незрелых предшественниках нервных клеток до тех пор, пока они не вышли из клеточного цикла [15, 19, 30]. В данном контексте некоторые маркеры оказываются менее удобными – выявляют как зрелые нейроны, так и недифференцированные нейроэпителиальные клетки (MAP-2), либо только нервные клетки, находящиеся уже на поздних стадиях дифференцировки (ферменты – маркеры синтеза нейромедиаторов) [31]. Наконец белок NeuN – единственный из перечисленных маркеров, экспрессия которого преимущественно связана с ядром клетки. В связи с этим детекция данного белка, в отличие от цитоплазматических маркеров, не зависит от малого объема цитоплазмы, характерного для нейробластов и мелких нейронов. Кроме того, ядерная локализация этого маркера позволяет получить на препарате дискретные окрашенные структуры, которые при фотографировании доступны для бинаризации – процедуры обработки изображений, необходимой при проведении автоматизированного количественного анализа объектов.

Реакцию на NeuN применяют и при патогистологической диагностике в нейроонкологии [9, 31]. Имеются данные об экспрессии NeuN в части клеток дифференцированных опухолей нейрального происхождения (нейроцитомы, ганглиоцитомы, медуллобластомы) [30, 31]. Так, Wolf и соавт. [30] выявили иммунореактивность по NeuN в ядрах клеток ряда ганглионарных опухолей и отсутствие этой иммунореактивности у клеток олигодендроглии, что может быть использовано при дифференциальной морфологической диагностике онкологических заболеваний. Введение этого маркера в панель антител, используемых для диагностики нейроцитом, может способствовать повышению надежности диагностики и дифференциального диагноза, по крайней мере, в случае нейробластом центральной нервной системы [31].

Хотя NeuN считается удобным маркером постмитотических нейронов и дифференцированных клеток нейрогенных опухолей, использовать его для идентификации нервных клеток в условиях *in vitro* следует с осторожностью. Как показано Darlington и соавт. [32], иммунореактивность по NeuN присутствует в первичных культурах клеток мозга мыши, крысы и человека, однако NeuN-иммунопозитивными оказываются не только нейроны. Было показано, что часть NeuN-иммунопозитивных клеток в данных культурах экспрессирует глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – маркер астроцитов. Причем NeuN экспрессируют все GFAP-позитивные клетки. Выявленные NeuN⁺/GFAP⁺-клетки имеют морфологию астроцитов, не пролиферируют (согласно данным мечения BrdU) и не обнаруживают экспрессии других нейрональных маркеров. Основываясь на этих данных, предположили, что выявленные *in vitro* NeuN⁺/GFAP⁺-клетки это именно астроциты, а не частично дифференцированные нейрональные предшественники, находящиеся на стадии начала синтеза нейрон-специфических белков, как можно было предположить в качестве альтернативы. Помимо астроцитов, иммунореактивными по отношению к NeuN *in vitro* оказываются также клетки одной из линий фибробластов (3T3). Остается не до конца понятной причина наблюдаемой в культурах NeuN-иммунореактивности клеток ненейрональной природы. При работе с парафиновыми срезами было обнаружено, что на NeuN-иммунореактивность оказывают влияние некоторые методические приемы [33–36]. Отмечается, что длительная фиксация в формалине (в течение нескольких месяцев или лет) снижает NeuN-иммунореактивность по сравнению с уровнем, наблюдаемым при фиксации аналогичного материала в течение нескольких дней или недель. Кроме того, для связывания антител A60, как правило, необходимо тепловое демаскирование антигена [15, 36]. В то же время декальцинация объектов в растворах муравьиной кислоты не приводит к ухудшению реакции на NeuN [35]. Очевидно, что NeuN-иммуноокрашивание предполагает использование определенных протоколов, которые стандартизированы для работы с парафиновыми срезами [29, 37, 38], но, вероятно, требуют доработки и унификации в случае исследований, проводимых *in vitro*.

Другая сфера применения антител против NeuN – выявление патологических изменений в существующих нейрональных популяциях. В ряде исследований сообщается о различных патологических процессах, которые сопровождаются ослаблением или исчезновением иммунореактивности NeuN в нервных клетках. Так, отмечено полное исчезновение NeuN-иммуногистохимического окрашивания ядер

и цитоплазмы нейронов в области ишемического повреждения стриатума в мозге крысы [39, 40]. Также обнаружено прекращение синтеза белка NeuN нейронами отдельных участков стриатума при болезни Хантингтона [41]. Показано, что ядерный белок NeuN исчезает из поврежденных и погибающих пирамидных нейронов гиппокампа [42]. Об уменьшении иммунореактивности NeuN сообщают также при гипоксии и травме головного мозга [43–45].

Важно отметить, что в ряде работ потерю иммунореактивности NeuN объясняют гибелью нейронов. Так, Davoli и соавт. [44], сопоставив NeuN-иммуноокрашивание с окрашиванием методом TUNEL в ходе ишемии, обнаружили, что иммунореактивность по отношению к NeuN существенно уменьшается через 24 ч после воздействия, что коррелирует с увеличением количества клеток в апоптозе (выявляемых методом TUNEL). Основываясь на полученных данных, предположили, что уменьшение NeuN-иммуноокрашивания связано с гибелью нейронов в поврежденном участке головного мозга. С другой стороны, как впоследствии было показано, потеря NeuN-окрашивания не всегда связана с гибелью нервных клеток и может определяться другими причинами – например, временным прекращением синтеза данного белка нейронами вследствие их повреждения (но без потери жизнеспособности). На модели умеренной ишемии (30-минутная ишемия) установлено, что нейроны теряют NeuN-иммунореактивность через 6 ч после воздействия, но при этом сохраняют клеточную целостность и имеют неповрежденное ядро, т.е. не обнаруживают характерных признаков клеточной гибели [45]. Причиной потери иммунореактивности в данном случае, по мнению авторов, является не уменьшение синтеза белка NeuN в нейронах, а потеря способности антигена связываться с антителами к NeuN. В противоположность этому, в случае аксотомии показано именно резкое уменьшение количества белка NeuN в нервных клетках [20]. Поэтому потеря нервными клетками NeuN-иммунореактивности указывает на их повреждение, но не может быть безусловным свидетельством гибели нейронов (ожидаемой или произошедшей), что следует учитывать при интерпретации данных количественного иммуногистохимического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на многолетнее интенсивное изучение белка NeuN, ряд вопросов, связанных с его структурой и функциями, остается открытым. Так, мало изучены антигенные детерминанты, с которыми связываются антитела к NeuN, а также условия, необходимые для эффективного взаимодействия

антител с антигеном в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Не определен весь спектр функций белка NeuN в клетках. Не ясно, какие именно процессы, происходящие в клетке, приводят к наблюдаемым в ряде случаев изменениям интенсивности реакции на NeuN/Фох-3 или потере NeuN-иммунореактивности, а также к посттрансляционным модификациям этого белка. Несмотря на это, NeuN уже более 20 лет успешно используется в качестве надежного маркера постмитотических нейронов в исследованиях нейрональной

дифференцировки и при оценке состояния нервных клеток как в норме, так и при патологии. В последнее время возрастает число работ, направленных на изучение свойств белка NeuN/Фох-3. Новые данные должны углубить наши представления о структуре и функциях этого белка и способствовать объективной интерпретации результатов исследований, проводимых с использованием антител к белку NeuN. ●

Работа поддержана РФФ (проект № 14-15-00014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ugrumov M.V. // J. Chem. Neuroanat. 2009. V. 38. № 4. P. 241–256.
- Ugrumov M., Taxi J., Pronina T., Kurina A., Sorokin A., Saponova A., Calas A. // Neuroscience. 2014. V. 277. P. 45–54.
- Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Алексеева О.С. // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2014. Т. 50. № 2. С. 157–160.
- Коржевский Д.Э., Петрова Е.С., Кирик О.В., Отеллин В.А. // Морфология. 2008. Т. 133. № 4. С. 7–10.
- Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Коржевский Д.Э. // Морфология. 2013. Т. 143. № 2. С. 30–34.
- Petrova E.S., Isaeva E.N., Korzhevskii D.E. // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. V. 158. № 1. P. 123–126.
- Verdiev B.I., Poltavtseva R.A., Podgorny O.V., Marei M.V., Zinovyeva R.D., Sukhikh G.T., Aleksandrova M.A. // Bull. Exp. Biol. Med. 2009. V. 148. № 4. P. 697–704.
- Chan M.H., Kleinschmidt-Demasters B.K., Donson A.M., Birks D.K., Foreman N.K., Rush S.Z. // Pediatr. Blood Cancer. 2012. V. 59. № 7. P. 1173–1179.
- You H., Kim Y.I., Im S.Y., Suh-Kim H., Paek S.H., Park S.H., Kim D.G., Jung H.W. // J. Neurooncol. 2005. V. 74. № 1. P. 1–8.
- Hagel C., Treszl A., Fehlert J., Harder J., von Haxthausen F., Kern M., von Bueren A.O., Kordes U. // J. Neurooncol. 2013. V. 112. № 2. P. 191–197.
- Mullen R.J., Buck C.R., Smith A.M. // Development. 1992. V. 116. P. 201–211.
- Cannon J.R., Greenamyre J.T. // Neurosci. Lett. 2009. V. 464. № 1. P. 14–17.
- Сухорукова Е.Г. // Морфология. 2013. Т. 143. № 2. С. 78–80.
- Kumar S.S., Buckmaster P.S. // Brain Res. 2007. V. 1142. P. 54–60.
- Sarnat H.B., Nochlin D., Born D.E. // Brain Dev. 1998. V. 20. P. 88–94.
- Lind D., Franken S., Kappler J., Jankowski J., Schilling K. // J. Neurosci. Res. 2005. V. 79. P. 295–302.
- Dent M.A., Segura-Anaya E., Alva-Medina J., Aranda-Anzaldo A. // FEBS Lett. 2010. V. 584. № 13. P. 2767–2771.
- Darnell R.B. // Annu. Rev. Neurosci. 2013. V. 36. P. 243–270.
- Weyer A., Schilling K. // J. Neurosci. Res. 2003. V. 73. P. 400–409.
- McPhail L.T., McBride C.B., McGraw J., Steeves J.D., Tetzlaff W. // Exp. Neurol. 2004. V. 185. P. 182–190.
- Maxeiner S., Glassmann A., Kao H.-T., Schilling K. // Histochem. Cell Biol. 2014. V. 141. P. 43–55.
- Williamson M.P. // Biochem. J. 1994. V. 297. P. 249–260.
- Kim K.K., Adelstein R.S., Kawamoto S. // J. Biol. Chem. 2009. V. 284. P. 31052–31061.
- Kim K.K., Kim Y.C., Adelstein R.S., Kawamoto S. // Nucl. Acids Res. 2011. V. 39. P. 3064–3078.
- Kim K.K., Nam J., Mukoyama Y.S., Kawamoto S. // J. Cell Biol. 2013. V. 200. P. 443–458.
- Hess D.C., Hill W.D., Martin-Studdard A., Carroll J., Brailer J., Carothers J. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1362–1368.
- Tanvig M., Blaabjerg M., Andersen R.K., Villa A., Rosager A.M., Poulsen F.R., Martinez-Serrano A., Zimmer J., Meyer M. // Brain Res. 2009. V. 1295. P. 1–12.
- Коржевский Д.Э., Петрова Е.С., Кирик О.В., Безнин Г.В., Сухорукова Е.Г. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. Т. 5. № 3. С. 57–63.
- Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Петрова Е.С., Карпенко М.Н., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Колос Е.А. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии / Ред. Коржевский Д.Э. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2014. 119 с.
- Wolf H.K., Buslei R., Schmidt-Kastner R., Schmidt-Kastner P.K., Pietsch T., Wiestler O.D., Blümcke I. // J. Histochem. Cytochem. 1996. V. 44. P. 1167–1171.
- Soylemezoglu F., Onder S., Tezel G.G., Berker M. // Pathol. Res. Pract. 2003. V. 199. P. 463–468.
- Darlington P.J., Goldman J.S., Cui Q.L., Antel J.P., Kennedy T.E. // J. Neurochem. 2008. V. 104. P. 1201–1209.
- Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Зинькова Н.Н., Григорьев И.П., Отеллин В.А. // Морфология. 2005. Т. 128. № 5. С. 76–78.
- Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Петрова Е.С., Кирик О.В., Григорьев И.П. // Морфология. 2013. Т. 143. № 2. С. 81–85.
- Колос Е.А., Коржевский Д.Э. // Морфология. 2013. Т. 144. № 4. С. 76–79.
- Gill S.K., Ishak M., Rylett R.J. // J. Neurosci. Meth. 2005. V. 148. P. 26–35.
- Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. // Морфология. 2008. Т. 134. № 6. С. 76–79.
- Гиляров А.В., Кирик О.В., Коржевский Д.Э. // Морфология. 2010. Т. 137. № 5. С. 59–64.
- Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Власов Т.Д., Коржевский Д.Э. // Морфология. 2009. Т. 135. № 2. С. 80–82.
- Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Байса А.Е., Власов Т.Д. // Бюл. эксп. биологии и медицины. 2009. Т. 147. № 2. С. 217–219.
- Tippett L.J., Waldvogel H.J., Thomas S.J., Hogg V.M., van Roon-Mom W., Synek B.J., Graybiel A.M., Faull R.L. // Brain. 2007. V. 130. P. 206–221.
- Коржевский Д.Э., Хожай Л.И., Гилерович Е.Г., Григорьев И.П., Гиляров А.В., Отеллин В.А. Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. М.: ИЗПИ Информкнига, 2006. 396 с.
- Igarashi T., Huang T.T., Noble L.J. // Exp. Neurol. 2001. V. 172. P. 332–341.
- Davoli M.A., Fourtounis J., Tam J., Xanthoudakis S., Nicholson D., Robertson G.S., Ng G.Y., Xu D. // Neuroscience. 2002. V. 115. P. 125–136.
- Unal-Cevik I., Kiling M., Gürsoy-Ozdemir Y., Gurer G., Dalkara T. // Brain Res. 2004. V. 1015. P. 169–174.