

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'-дезоксисуридин).

## 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,  $\gamma$ -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 иммуноцитохимической 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,  $\beta$ -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<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>-клетки это именно астроциты, а не частично дифференцированные нейрональные предшественники, находящиеся на стадии начала синтеза нейрон-специфичных 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.