

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Поповян О.П.^{1,2}, Кит О.И.^{1,2}, Кузнецов С.А.², Юрченко Д.Ю.^{1,2}, Куштова Л.Б.^{1,2}, Беспалова А.И.², Старжецкая М.В.², Мкртчян Г.А.²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: olyashport@mail.ru;

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: kuznecov1978@mail.ru

Повышение уровня онкологической заболеваемости среди детского населения является одной из самых сложных медико-социальных проблем в нашем мире. За последние десятилетия отмечен рост онкологической патологии в детском возрасте. Наиболее часто встречаемыми у детей являются эмбриональные опухоли, в частности нейробластома и нефробластома. Данные типы опухолей занимают третье и четвертое место среди всех опухолей детского возраста, пик заболеваемости опухолями данного типа приходится на возраст от 3 до 5 лет. В современном мире все больше внимания уделяется изучению молекулярных и генетических механизмов канцерогенеза в детской онкологии. Изменение экспрессии генов, продукты которых принимают участие в регуляции клеточного цикла, влияет на процессы клеточной дифференцировки, а также апоптоза. Данные процессы в свою очередь могут привести к неконтролируемой пролиферации клеток и соответственно к бурному развитию опухолей. В статье представлен обзор современных отечественных и международных исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза в детском возрасте. Рассматривается значение белков семейства iLBP (intracellular lipid binding proteins) как потенциально значимых в дифференцировке опухолевых клеток. Но, несмотря на проведенные новейшие научные исследования в изучении эмбриональных опухолей детского возраста, вопрос канцерогенеза, генетических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей остается открытым.

Ключевые слова: генетика, дети, обзор, опухолевая прогрессия, нейробластома, нефробластома, экспрессия iLBP

CHILDHOOD EMBRYONAL TUMORS: STATE OF THE PROBLEM

Popovyan O.P.^{1,2}, Kit O.I.^{1,2}, Kuznetsov S.A.², Yurchenko D.Y.^{1,2}, Kushtova L.B.^{1,2}, Bepalova A.I.², Starzhetskaya M.V.², Mkrтчyan G.A.²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: olyashport@mail.ru;

²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: kuznecov1978@mail.ru

Increasing incidence of childhood cancer is one of the most difficult medical and social problems in our world. Over the past decades, an increase in childhood cancer incidence has been noted. Embryonal tumors, in particular neuroblastoma and nephroblastoma, are the most common in children. These tumors are the third and the fourth most common in children, with the peak incidence at the age of 3 to 5 years. The modern world pays more and more attention to the study of molecular and genetic mechanisms of carcinogenesis in pediatric oncology. Changes in the expression of genes whose products are involved in the regulation of the cell cycle affect the processes of cell differentiation and apoptosis. These processes, in turn, can lead to uncontrolled cell proliferation and, accordingly, to the rapid development of tumors. The article presents a review of modern domestic and international studies on molecular and genetic mechanisms of carcinogenesis in childhood. The importance of the iLBP (intracellular lipid binding proteins) family is considered as being potentially significant for tumor cell differentiation. But despite numerous researches of childhood embryonal tumors, the question of carcinogenesis and genetic, immunohistochemical and molecular and genetic features remains open.

Keywords: genetics, children, review, tumor progression, neuroblastoma, nephroblastoma, iLBP expression

Во всем мире в настоящее время придается огромное значение борьбе с онкологическими заболеваниями, особенно это касается заболеваемости среди детей и подростков. Проблема диагностики и лечения опухолей у детей является одной из важнейших в современной медицине, о ее актуальности свидетельствуют статистические

данные: ежегодно в нашей стране заболевают в среднем 12–14 человек на 100 000 детского населения [1]. Также немаловажным является то, что за последние 20 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей увеличилась на 20% [2]. В России ежегодно выявляются и регистрируются около 3,5 тысяч детей, страдающих от онкологических заболеваний [3]. Тенденции роста детской онкологической заболеваемости в России вызваны улучшением диагностики, но сохранение резерва роста напрямую связано с недоучетом детской заболеваемости населения (в настоящее время в России недоучет составляет 20%). Несмотря на снижение уровня смертности от злокачественных заболеваний, в целом уровень детской онкологической смертности в России на 50% превышает уровень детской смертности от онкологических заболеваний в развитых странах [4].

В структуре детской онкологической патологии преобладает эмбриональный генез развития опухолей, при этом он составляет до 90% регистрируемых опухолей у детей в возрасте до 1 года, в возрасте от 1 года до 14 лет опухоли эмбриональной природы отмечаются почти в 25% регистрируемых случаев онкологической заболеваемости.

Эмбриональные опухоли — это опухоли, образованные камбиальными (стволовыми) клетками эмбрионального типа. Данный тип опухоли возникает вследствие нарушения дифференцировки и созревания эмбриональных клеток.

С целью определения происхождения эмбриональных опухолей в детском возрасте используют теории, которые являются общепринятыми в практической онкологии. У истоков определения происхождения стоял Конгейм (J. Cohnheim), который в 1875 году высказал гипотезу – раковые опухоли могут развиваться из эмбриональных клеток, которые в процессе эмбрионального развития оказались ненужными в организме. В 1911 году ученый Рипперт (V. Rippert) предположил, что эмбриональные клетки человеческого организма могут выпадать из-под контроля со стороны организма при измененных условиях окружающей среды. В 1921 году Роттером (W. Rotter) было высказано предположение о примитивных зародышевых клетках, способных «поселяться» в различных органах человеческого организма в процессе его развития [5].

В настоящее время представляет большой интерес теория иммунологического контроля, согласно которой практически у каждого здорового человека в процессе его развития возможно злокачественное перерождение клеток, которое при нормальных условиях сдерживается защитными силами организма и не дает клеткам приобрести злокачественный характер роста. Исходя из полученных результатов ученые делают вывод, что у детей, имеющих отклонения со стороны иммунной системы, можно встретить более частое развитие злокачественных опухолей. Также для детской онкологии представляет большой интерес теория трансплацентарного бластомогенеза, согласно которой у детей

большая часть новообразований возникает трансплацентарным путем, т.е. канцерогенные вещества проникают в организм плода через плаценту [6].

На сегодняшний день главной и общепринятой во всем мире теорией развития злокачественных опухолей является мутационная теория канцерогенеза. Согласно данной теории главной причиной возникновения злокачественных опухолей служат мутационные изменения генома клетки [7].

Злокачественная трансформация клеток – сложный процесс, включающий в себя генетические нарушения и нарушение регуляторных процессов дифференцировки, апоптоза и пролиферации [8, 9].

Современные молекулярно-генетические технологии способствуют идентификации наследственных форм злокачественных новообразований, их ранней диагностике и адекватному последующему лечению [10].

Цель исследования – обобщение результатов новейших молекулярно-генетических исследований в области изучения эмбриональных опухолей в детском возрасте по данным мировой литературы.

Материалы и методы исследования

Произведены анализ и обобщение результатов молекулярно-генетических исследований в области изучения эмбриональных опухолей в детском возрасте за последние десятилетия по данным мировой литературы. Поиск публикаций осуществлялся по базам E-library, NCBI, Cyberleninka, PubMed, GeneCards, RosOncoWeb, BioMedCentral (BMC).

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы отмечается большой интерес к изучению молекулярно-генетических особенностей эмбриональных опухолей у детей, к таковым относятся: PNET (опухоль из нейроэктодермы); гепатобластома; герминогенные опухоли; медуллобластома; нейробластома; нефробластома; рабдомиосаркома; ретинобластома. Наиболее часто эмбриональные опухоли возникают в почках, в структурах нервной системы и в мягких тканях. Вышеперечисленные опухоли характеризуются манифестацией в раннем возрасте и имеют сходные цитологические и морфологические характеристики, которые свойственны эмбриональным опухолям.

Нейробластома занимает третье место среди злокачественных опухолей детского возраста. Впервые ее описал немецкий ученый Рудольф Вирхов в 1865 году. Он выявил, что данный вид опухоли развивается из недифференцированных клеток-предшественников симпатической нервной системы и встречается только у детей. В связи с тем, что нейробластома развивается из симпатических нервных ганглиев и параганглиев, теоретически она может возникнуть в любом месте их присутствия. Исходя из этого

нейробластома может иметь абдоминальную локализацию (65%, 40% из них – поражение надпочечников), у 15% детей локализуется в средостении, в области шеи – у 11%, малого таза – у 3%. В структуре онкологической заболеваемости нейробластома составляет 8–11% от общего числа злокачественных опухолей, встречающихся в детском возрасте. В среднем 1 ребенок из 100 000 детского населения ежегодно заболевает нейробластомой. Нейробластома считается самой частой злокачественной опухолью у детей в возрасте до 1 года (6–7 случаев в год на 100 000 детей) [11].

Условиями для возникновения данного типа опухоли являются изменение ploидности, делеция короткого плеча хромосомы 1, амплификация гена N-Мус. Амплификация MYCN наблюдается в 20–30% случаев первичных нейробластом и часто сопровождается делецией 1p36 и увеличением плеча 17q, реже – делецией 11q23 [12].

MYCN – это клеточный протоонкоген семейства транскрипционных факторов, кодирующий один из ядерных белков, участвующих в создании транскрипционных регуляторных комплексов со специфическими ДНК-связывающими свойствами. Также он играет центральную роль в контроле клеточного цикла, клеточной пролиферации, отвечает за регуляцию в процессе миграции стволовых клеток, модуляцию апоптоза и дифференцировку клеток [13]. Располагается ген MYCN на коротком плече хромосомы 2 в локусе 2p24 [14].

Нефробластома (опухоль Вильмса) занимает 4-е место (у 20% детей с солидными новообразованиями) среди злокачественных опухолей детского возраста [15]. Она представляет собой злокачественную солидную опухоль, которая состоит из производных метанефрогенной ткани, составляющей 90% от всех злокачественных опухолей почек детского возраста. Ежегодно в среднем 1 ребенок на 100 000 детского населения заболевает нефробластомой, при этом пиком заболеваемости считается возраст от 2 до 5 лет [16].

Возникновение 40% опухолей обусловлено наследственно-детерминированными мутациями. В патогенезе представленной опухоли большое значение отдают мутациям рецессивных генов-супрессоров WT1, WT2 и p53, располагающихся на 11-й хромосоме.

WT1 функционирует как ген-супрессор опухолевого роста. Его продукт представляет собой транскрипционный активатор генов, которые участвуют в дифференцировке тканей мочеполовой системы, а также он регулирует мезенхимально-эпителиальный переход при формировании почечной паренхимы. Герминальные гетерозиготные мутации гена WT1 могут вызывать дефекты развития со стороны мочеполовой системы, в ряде случаев они могут сопровождаться возникновением нефробластом в детском возрасте [17].

Ген WT2 локализован на 11p15.5 хромосоме, при его повреждении происходит потеря опухоли специфической гетерозиготности, что в свою очередь приводит к опухолевой

прогрессии [18].

Ген p53 также является геном-супрессором, который кодирует фактор транскрипции, обеспечивающий продукцию и нормальное функционирование белков, которые в свою очередь контролируют клеточное деление [19]. В результате нарушений его функции (нарушения функции возможны при возникновении точечных мутаций, делеций, образования комплекса с другим клеточным регулятором, а также изменения внутриклеточной локализации) может произойти утрата супрессивных свойств, в последующем данные изменения способны привести к стимуляции опухолевого процесса.

Выявлено, что в большом проценте случаев нефробластом происходит биаллельная инактивация p53: одна в результате точечных мутаций, другая вследствие делеций.

Согласно двухступенчатой теории канцерогенеза Knudson стартовым механизмом для появления опухоли Вильмса изначально можно считать мутацию в половой клетке, а уже затем – изменение в гомологичной хромосоме его альтернативного гена.

В настоящее время особое внимание отводится белкам семейства iLBP (intracellular lipid binding proteins). Данное семейство представлено небольшими белками, которые обладают сходной между собой структурой, но селективно связывают различные липофильные молекулы [20].

Известно, что белки семейства iLBP являются белками, связывающими жирные кислоты. К белкам данного семейства относятся белки CRABP (cellular retinoic acid binding proteins) и FABP5 (fatty acid binding proteins). Это основные представители, способные связывать ретиноевую кислоту (РК), которые в отсутствие связывания с лигандом находятся в цитоплазме. Они обеспечивают доставку РК к ядерным рецепторам, при этом избирательно взаимодействуя с каждым из них (RAR α , PPAR β/δ и PPAR γ).

РК в свою очередь является активным метаболитом витамина А и регулирует формирование иммунного ответа, гемопоэз, метаболизм глюкозы и липидов, участвует в развитии органов и тканей благодаря участию в дифференцировке клеток и апоптозе (играет важную роль в развитии гемопоэза, легких, центральной нервной системы, конечностей), а также может влиять на пролиферацию клеток [21].

Связывание белков семейства iLBP с РК приводит к активации ядерного сигнала, далее белки перемещаются в ядро, где происходит их взаимодействие с соответствующим рецептором, после чего формируется комплекс РК-рецептор. Рецепторы РК – это лигандзависимые транскрипционные факторы, относящиеся к семейству стероидных и тиреоидных гормонов. Существуют различные классы рецепторов данного типа, но самыми изученными являются RAR (retinoic acid receptor) и RXR (retinoid x receptor) [22].

Однако, помимо RAR и RXR, ретиноевая кислота может связываться с ядерными

рецепторами семейства *PPAR* (это рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, относятся к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов). Внутрядерные белки семейства PPAR были открыты относительно недавно в результате проведения многочисленных исследований. За последнее десятилетие была выявлена их непосредственная роль в регуляции жизнедеятельности человеческого организма (белки функционируют в качестве факторов транскрипции и играют немаловажную роль в регуляции клеточной дифференцировки, развитии и обмене веществ в организме человека). В настоящее время существует 3 типа PPAR рецепторов: *PPAR α* , *PPAR β/δ* и *PPAR γ* , которые локализованы вблизи ДНК клеток органов и тканей [23].

Изучено, что распределение РК между вышеперечисленными рецепторами регулируется родственными белками семейства iLBP: CRABP2 доставляет РК к RAR, в то время как FABP5 транспортирует ее к PPAR β/δ . При активации ядерного рецептора RAR или PPAR β/δ РК индуцирует экспрессию различных ретиноид-респонсивных генов. При активации ядерного рецептора RAR активируются гены, индуцирующие дифференцировку, остановку клеточного цикла или апоптоз, а при активации PPAR β/δ - активируются гены, которые отвечают за выживание, пролиферацию и ангиогенез [24, 25].

Семейство CRABP включает в себя 2 внутриклеточных липидсвязывающих белка – CRABP1 и CRABP2, основной функцией которых является связывание ретиноевой кислоты.

CRABP1 и 2 сходны по своим первичной и третичной структурам.

Ген CRABP1 находится на длинном плече 15-й хромосомы (15q24), с него транскрибируется 1 матричная РНК. С РК ген CRABP1 связывается посредством аргинина в 131-ом положении.

Ген CRABP 2 локализован на 1-й хромосоме (1p21.3), с него, в отличие от CRABP1, транскрибируются 3 различные мРНК.

В 2016 году А.М. Строгановой, Г.Ю. Чемерис, Е.М. Чевкиной, А.И. Сендерович, А.И. Карселадзе было проведено исследование, заключающееся в изучении роли белка CRABP1 в дифференцировке нейробластом. Оно было осуществлено на 40 образцах опухоли, которые были поделены по гистологическому строению на 2 группы. В первую группу входили недифференцированные и низкодифференцированные нейробластомы – 25 образцов, вторую группу составили нейробластомы с признаками созревания, ганглионейробластомы, ганглионевромы – 15 образцов. В результате исследования было отмечено, что интенсивность экспрессии белка CRABP1 при нейробластоме различна в зависимости от степени дифференцировки (в более дифференцированных опухолях уровень экспрессии выше по сравнению с низкодифференцированными опухолями). Также в данную работу были включены исследования по сравнению экспрессии белка CRABP1 при

недифференцированных и низкодифференцированных нейробластомах, в генезе которых имеют место хромосомные нарушения (13 из 25 представленных образцов). В ходе данного исследования было выявлено, что уровень экспрессии ниже при наличии генетических aberrаций как в количественном, так и в качественном отношении (окраска менее 50% клеток в представленных образцах опухоли, снижение интенсивности окраски представленных образцов) [26].

Заключение

Рост уровня онкологической заболеваемости среди детского населения является одной из самых сложных медико-социальных проблем. Все большее внимание уделяется изучению молекулярных и генетических механизмов канцерогенеза в детском возрасте. Недостаточно изученными и описанными являются белки семейства PLBP, а данные об их роли в развитии онкологической патологии детского возраста размыты и не имеют достоверных окончательных результатов. Проведение дальнейших исследований необходимо для более детального изучения функций, структурных характеристик и воздействия данного вида белков на канцерогенез. На сегодняшний день проведено небольшое количество исследований, связанных с изучением функциональной активности данных белков. Очевидно, что требуются дальнейшее изучение уровня экспрессии генов данного семейства, а также изучение и оценка клинического течения опухолевого процесса в зависимости от экспрессии изучаемых генов и их продуктов с целью проведения ранней диагностики эмбриональных опухолей у детей.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Детская онкология. Национальное руководство. М.: Практическая медицина, 2012. 684 с.
3. Голивец Т.П. Популяционные закономерности развития заболеваемости злокачественными новообразованиями в постчернобыльский период: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12. Ростов-на-Дону, 2012. 156 с.
4. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20. № 2. С. 55.
5. Stewart Sell. Stem Cells Handbook. Totowa, NJ: Humana press Inc., 2004. 499 p. DOI: 10.1007/978-1-59259-411-5.

6. Кит О.И., Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н. Роль Микро-РНК в регуляции сигнальных путей при меланоме // Молекулярная медицина. 2017. Т. 15. № 1. С. 15-23.
7. Benjamin Lewin. Chapter 30: Oncogenes and cancer. Genes VIII. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall. 2004. 889 p.
8. Sanda Sulic, Linda Panic, Ivan Dikic, Sinisa Volarevic Deregulation of cell growth and malignant transformation. Croat Med J. 2005. vol. 46. no. 4. P. 622–638.
9. Kit O. I., Vodolazhskiy D.I., Kolesnikov E.N., Timoshkina N.N. Epigenetic markers of esophageal cancer: DNA methylation. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B Biomedical Chemistry. 2017. vol. 11. no. 1. P. 55-61. DOI: 10.1134 / S1990750817010048
10. Кит О.И., Водолажский Д.И., Колесников Е.Н., Тимошкина Н.Н., Ефимова И.Ю. Микросателлитная нестабильность как молекулярно-генетический маркер нарушения системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов при раке пищевода // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15. № 6. С. 70-78.
11. Чиссов В.М., Давыдов М.М. Онкология. Национальное руководство по онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1072 с.
12. Edward F. Attiyeh, M.D., Wendy B. London, Ph.D., Yael P. Mossé, M.D., Qun Wang, M.D., Ph.D., Cynthia Winter, B.A., Deepa Khazi, M.S., Patrick W. McGrady, M.S., Robert C. Seeger, M.D., A. Thomas Look, M.D., Hiroyuki Shimada, M.D., Garrett M. Brodeur, M.D., Susan L. Cohn, M.D., Katherine K. Matthay, M.D., John M. Maris Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. New England Journal of Medicine. 2005. vol. 353. no. 21. P.2243–2253. DOI: 10.1056/nejmoa052399.
13. Gustafson W.C., Weiss W.A. Myc proteins as therapeutic targets. Oncogene. 2010. vol. 29. no. 9. P.1249–1259. DOI: 10.1038/onc.2009.512
14. Marta Jeison, Marta Jeison, Marta Jeison, Shifra Ash, Gili Halevy-Berko, Jacques Mardoukh, Drorit Luria, Smadar Avigad, Galina Feinberg-Gorenshtein, Yacov Goshen, Gabriel Hertzal, Joseph Kapelushnik, Ayelet Ben Barak, Dina Attias, Ran Steinberg, Jerry Stein, Batia Stark, Isaac Yaniv. 2p24 Gain region harboring MYCN gene compared with MYCN amplified and non amplified neuroblastoma. The American Journal of Pathology. 2010. vol. 196. no. 6. P.2616–2625. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090624
15. Кит О.И., Кузнецов С.А., Колесников Е.Н., Мкртчян Г.А., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Юрченко Д.Ю. Опыт хирургического лечения местно-распространенных форм нейробластомы забрюшинного пространства // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. С. 127.
16. Чиссов В.М., Давыдов М.М. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1072 с.

17. Недзьведь М.К., Черствый Е.Д. Патологическая анатомия. Минск: Высшая школа, 2015. 641 с.
18. Баранов А.А. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 1024 с.
19. Mai H.N., Sharma G., Sharma N., Shin E.J., Kim D.J., Pham D.T., Trinh Q.D., Jang C.G., Nah S.Y., Jeong J.H., Kim H.C. Genetic depletion of p53 attenuates cocaine-induced hepatotoxicity in mice. *Biochimie*. 2019. vol. 158 P. 53-61. doi:10.1016/j.biochi.2018.12.009.
20. Luis H. Gutierrez-Gonzalez, Christian Ludwig C., Carsten Hohoff, Martin Rademacher, Thorsten Hanhoff, Heinz Ruterjans, Friedrich Spener, Christian Lucke. Solution structure and backbone dynamics of human epidermal-type fatty acid-binding protein (E-FABP). *Biochemical Journal*. 2002. vol.196. no. 3. P.725–737. DOI: 10.1042/bj20020039
21. Noy N. Between death and survival: retinoic acid in regulation of apoptosis. *Annu Rev Nutr*. 2010. vol. 30. P. 201–217. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155509
22. Richard A. Heyman, David J. Mangelsdorf, Jacqueline A. Dyck, Robert B. Stein, Gregor Eichele, Ronald M. Evans, Christina Thaller. 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell*. 1992. vol. 68. no. 2. P. 397–406. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90479-v
23. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 208 с.
24. Duong V., Rochette-Egly C. The molecular physiology of nuclear retinoic acid receptors. From health to disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011. vol. 1812. no. 8. P. 1023–1031. DOI: 10,1016 / j.bbadis.2010.10.007
25. le Maire A., Teyssier C., Erb C., Grimaldi M., Alvarez S., de Lera A.R., Balaguer P., Gronemeyer H. Royer C.A., Germain P., Bourguet W. A unique secondary-structure switch controls constitutive gene repression by retinoic acid receptor. *Nat Struct Mol Biol*. 2010. vol. 17. no. 7. P. 801–807. DOI: 10.1038/nsmb.1855
26. Строганова А.М., Чемерис Г.Ю., Чевкина Е.М., Сендерович А.И., Карселадзе А.И. Белок scabp 1 и его роль в процессе дифференцировки нейробластомы // Вестник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. Т. 2. №2. С.157–163.