

УДК 616.12-05-06+517.112:612.8

Вплив короткотривалої дії адреналіну на рівень протеїнів S-100b та НМКА у різних відділах головного мозку щурів

Ю.П. Ковальчук, О.О. Довбань, А.М. Канга, Г.О. Ушакова

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпропетровськ, Україна

Рівень адреналіну різко підвищується через стреси, відчуття небезпеки, тривоги, страху, при травмах, опіках і шоківих станах. У високих концентраціях адреналін посилює катаболізм білків. За допомогою імуноферментного аналізу досліджено рівень астроцит-специфічного протеїну (S-100b) та нейрональної молекули клітинної адгезії (НМКА) у мозку щурів за умов адреналінового впливу. У мозку S-100b продукується головним чином астроцитами та залежно від концентрації чинить трофічну або токсичну дію на нейрони та гліальні клітини. Сильний стрес та ішемічний стан індукують перерозподіл кальцій-зв'язувального протеїну S-100b та підвищення його рівня. Кількісні зміни S-100b на сьогодні розглядаються як маркер мозкового пошкодження (кортикального, ішемічного тощо), порушення обміну речовин у мозку або за впливу різноманітних факторів на організм. Більшість НМКА – трансмембранні білки, які лише один раз перетинають плазматичну мембрану; внутрішньоклітинні домени мають різні розміри та, вважають, що вони беруть участь у зв'язуванні із цитоскелетом або у клітинній передачі сигналу. Отримані дані в нашому дослідженні не показали вагомого ефекту адреналіну при введенні щурам (під шкіру) у дозі 0,45–0,60 мг на щура один раз на добу протягом 10 діб щодо розподілу астроцит- і нейрон-специфічних досліджуваних протеїнів та їх концентрації у різних відділах головного мозку щурів, що може бути пояснено коротким часом дії адреналіну. Одноразове збільшення дози адреналіну на фоні хронічного впливу зумовлює зниження загального пулу мембранних білків у мозку щурів.

Ключові слова: адреналін; кора великих півкуль; гіпокамп; таламус; протеїн S-100b; НМКА

Short-term effect of adrenalin on S-100b and N-CAM level in the different rat brain areas

Y.P. Kovalchuk, O.O. Dovban, A.M. Kanga, G.A. Ushakova

Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, Dnipropetrovsk, Ukraine

The level of adrenalin grows under stress conditions, sense of danger, anxiety, fear, trauma, burns and shock. In high concentrations adrenaline increases the speed of protein catabolism. Working through the circulatory system, adrenaline affects almost all the functions of organs, causing the body mobilization to counter stressful situations. Due to ELISA the astrocytes-specific protein (S-100b) and neural cell adhesion molecule (N-CAM) were studied. S-100b is produced mainly by astrocytes in the brain and depending on the concentration it causes trophic or toxic effect on the neurons and glial cells. Strong stress and ischemia induce re-distribution of calcium-binding protein S-100b and elevation of its level. Quantitative changes of S-100b under the influence of various factors on the body which lead to the metabolic disorder in the brain are considered today as a sign of brain damage (cortical, ischemic one, etc.). Fluctuations in the concentration of S-100b in the brain are not always accompanied by marked deterioration of the physical condition of animals, but they can also lead to a number of violations of integrative functions of the brain depending on over-production of this protein. Most N-CAM are transmembrane proteins that cross the plasma membrane once; intracellular domains have different size and it is thought they are involved in binding to cytoskeleton or cell signaling. Violation of N-CAM functions leads to disruption of nerve sprouts. Data obtained in our study showed no serious re-distribution of S-100b and N-CAM level in the different areas of rat brain (cerebral cortex, hippocampus and thalamus) under effect of adrenalin administered to the animals (under skin) in dosage of 0.45–0.60 mg per rat, 1 time per day during 10 days, probably because of the type of injection and/or short time of adrenalin action. Increased dosage of adrenaline 1 hour before decapitation leads to the decrease of level of total protein in membrane fraction extracted from brain tissue without changing the level of S-100b and N-CAM.

Keywords: adrenalin; cerebral cortex; hippocampus; thalamus; S-100b protein; N-CAM

Вступ

Дія адреналіну пов'язана із впливом на α - і β -адренорецептори та багато у чому збігається з ефектами порушення симпатичних нервових волокон. Його секреція різко підвищується через стреси, відчуття небезпеки, тривоги, страху, травм, опіків і шоків станів. У високих концентраціях адреналін посилює катаболізм білків. Діючи через систему кровообігу, адреналін впливає практично на всі функції всіх органів, у результаті чого мобілізуються сили організму щодо протидії стресовим ситуаціям.

S-100b – кальцій-зв'язувальний протеїн нервової тканини, здатний утворювати димери, уперше виявлений Муром (Beharier, 2012). За даними Мура, молекулярна вага цього протеїну дорівнює приблизно 20 кДа. Протеїн S-100b розглядають як один із вузлових молекулярних компонентів складних внутрішньоклітинних систем, які забезпечують функціональний гомеостаз клітин мозку шляхом сполучення та інтеграції різних кальцій-залежних метаболічних процесів. S-100b бере участь у регуляції гомеостазу як астроцитів, так і нервових клітин (Sorci et al., 2010). У лабораторії Р. Донато проведено роботи, які показали, що S-100b бере участь у регуляції багатьох процесів (Donato et al., 2009). Як внутрішньоклітинний регулятор S-100b бере участь у регуляції енергетичного метаболізму, транскрипції, фосфорилуванні білків, проліферації клітин, виживанні, диференціації та рухливості, у підтриманні Ca^{2+} гомеостазу, взаємодіючи із широким спектром білків (ферментами, субстратами ферментів, цитоскелетними частинами, допоміжними/адаптерними білками, транскрипційними факторами, убіквілін E3 лігазою, іонними каналами) в обмежених типах клітин. Як позаклітинний сигнальний елемент S-100b бере участь у розпізнаванні рецепторів, рецептор для глікерування кінцевих продуктів (RAGE), як на імунних клітинах так і на нейронах, астроцитах і клітинах мікроглії, судинних гладких м'язових клітинах, скелетних м'яких тканинах і кардіоміоцитах. І все ж, RAGE не може бути єдиним рецептором, що активує S-100b. Білок здатний підвищувати сигналізацію bFGF-Fgfr1, взаємодіючи з FGFR1-зв'язаним bFGF у деяких типах клітин.

Позаклітинні ефекти S-100b варіюють залежно від його локальної концентрації. З'являється все більше доказів того, що концентрація S-100b міститься в позаклітинній рідині в нормальних фізіологічних умовах і локально підвищується у разі гострої травми тканини, таким чином S-100b передає трофічні ефекти у центральну та периферичну нервову систему, скелетну м'язову тканину, підтримуючи тканинний гомеостаз.

У мозку S-100b продукується головним чином астроцитами та залежно від концентрації чинить трофічну або токсичну дію на нейрони та гліальні клітини.

У мікромолярних концентраціях позаклітинний S-100b у формі гомо- та гетеродимеру може мати ефекти нейротоксину для нейронів та глії, індукуючи як апоптоз, так і некроз клітин (Hu, 1997; Lam, 2001; Bianchi, 2007). S-100b здатний посилювати експресію інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у мікроглії та нейронах, що може спричинювати патологічні зміни вла-

стивостей нейронів (Li, 2000; Liu, 2005). При ураженні головного мозку спостерігається зростання рівня S-100b (Kochanek et al., 2008). Коливання концентрації S-100b у мозку не завжди супроводжуються помітним погіршенням соматичного стану тварин, але одночасно можуть виникати різноманітні порушення інтегративної функції мозку, залежно від ступеня гіперпродукції цього протеїну.

Нейрональна молекула клітинної адгезії (НМКА) належить до великої надродини імуноглобулінів, більшість представників якої беруть участь в організації міжклітинних контактів адгезивного типу. За своєю хімічною природою нейрональна молекула є гомофільним глікопротеїном. Більшість НМКА – трансмембранні білки, які лише один раз перетинають плазматичну мембрану; внутрішньоклітинні домени мають різні розміри та, як вважають, беруть участь у зв'язуванні із цитоскелетом або в клітинній передачі сигналу (Sheng, 2015). Одна із форм НМКА не перетинає плазматичну мембрану та прикріплюється до неї за рахунок глікозилфосфатидилінозиту (ГФІ), який «заякорює» дану форму в мембрані. Інша форма НМКА – секреторна, може включатися у позаклітинний матрикс. Порушення функцій НМКА зумовлює руйнування нервових відростків, а також гальмування росту відростків нервових клітин, які прикріплюються один до одного з утворенням пучків (Sytnyk, 2001). Вивчення цього типу білків – достатньо важливе питання, оскільки дозволяє визначити їх роль у формуванні нервової системи (особливо під час синаптогенезу) та використовувати їх як специфічні маркери низки захворювань нервової системи (фокальної ішемії тощо). Безумовно, існують відмінності розвитку процесів пошкодження мозку гризунів та приматів, проте багато спільних рис дозволяють певною мірою екстраполювати дані експериментів на розуміння клітинних механізмів ішемії у випадку інсульту в людини (Edelman, 2004).

Один із факторів ризику зміни кровонаповнення судин і капілярів – концентрація адреналіну в крові. Тому мета статті – оцінити короткотривалий вплив адреналіну (одного із факторів ризику розвитку ішемії мозку) на загальний пул цитозольних і мембранних білків, рівень астроцит-специфічного білка S-100b і нейрональної молекули клітинної адгезії у різних відділах головного мозку щурів.

Матеріал і методи досліджень

У роботі використано мозок 24 дорослих щурів лінії Вістар вагою 150–190 г, яких поділили на чотири групи ($n = 6$). І група – контрольна, 18 тваринам II–IV груп протягом 10 діб вводили підшкірно адреналін: перша доба – по 0,33 мл 0,18% розчину, друга – сьома – по 0,25 мл, восьма – десята доба – по 0,33 мл кожній тварині. Першу (контрольну) та другу (6 тварин, які отримували адреналін, Адр(X)) групи вивели з експерименту після завершення ін'єкцій адреналіну. Третю та четверту групи тварин лікували Корвітином (Борщівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна) протягом 6 діб за схемою: перша доба – 25 мг на тварину, друга – третя доба – по 17 мг, четверта – шоста доба – по 8 мг. Перед декапітацією тваринам III групи вводили ударну

дозу адреналіну (Адр(О), 0,5 мл 0,18% розчину адреналіну). Експеримент проведено згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних досліджах» (Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних досліджах, 2003). Наприкінці експерименту тварин декапітували під слабким наркозом (ізофлуран). Із мозку виділяли три відділи: кору великих півкуль, таламус та гіпокамп, які у подальшому використовували для отримання цитозольної та мембранної фракції білків за допомогою диференційного центрифугування гомогенату (Fomenko et al., 2011). Вихідний буфер містив трис – 0,25 мМ (рН 7,4), етилендіамінтетраоцет (ЕДТО) – 1 мМ, дигітотрейтол – 2 мМ, фенілметилсульфонілфторид (ФМСФ) – 0,2 мМ, азид натрію (NaN₃) – 3 мМ (вказані реагенти були придбані у Sigma, США). Мембранні білки екстрагували за допомогою тритон Х-100 – 2% у вихідному буфері. Рівень загального протеїну в отриманих фракціях визначали методом Bradford (1985) і виражали у мг/мл.

Вміст S-100b у корі великих півкуль, таламусі та гіпокампі визначали згідно з методикою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноспецифічних поліклональних антитіл проти S-100b (Sigma, США) та відповідного очищеного протеїну S-100b (Sigma, США) як стандарту (Нго, 1998). Кількісне визначення нейрональної молекули клітинної адгезії проводили також згідно зі стандартною методикою ІФА з використанням відповідних антитіл проти НМКА (отриманих у нашій лабораторії) та очищеного НМКА як стандарту (Protein Lab, Копенгаген, Данія). Отримані результати вимірювали за допомогою ІФА-

рідеру Anthos 2010 (Фінляндія) за довжини хвилі 492 нм. Кількість НМКА та S-100b виражали в мкг білка на 100 мг тканини. Статистичну обробку результатів проведено із застосуванням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності за P < 0,05.

Результати та їх обговорення

Результати аналізу в отриманих фракціях мозку щурів показали, що при введенні адреналіну підшкірно в дозі 0,45–0,60 мг на тварину 1 раз на добу протягом 10 діб вірогідних змін загального пулу цитозольних протеїнів у досліджуваних відділах мозку щурів не відбувалось (рис. 1). У щурів контрольної групи вміст загального протеїну в цитозольній фракції, отриманій з кори великих півкуль, становив $2,82 \pm 0,30$ мг/мл, гіпокамп – $3,09 \pm 0,61$ мг/мл, таламуса – $4,71 \pm 0,62$ мг/мл. За умов одноразового впливу адреналіну протягом 10 діб у гіпокампі встановлено тенденцію до зменшення рівня загального протеїну, а у таламусі відмічено тенденцію до збільшення рівня загального пулу цитозольних протеїнів, але ці відмінності не достовірні, оскільки вміст протеїнів коливався у широкому діапазоні. За введення Корвітину (антиоксидантного препарату) після 10-добового впливу адреналіну в указаній вище дозі спостерігали тільки тенденцію коливання рівня загального протеїну у дослідних відділах мозку в межах нормальної варіації порівняно як із групою тварин, яким вводили адреналін, так і з контрольними тваринами.

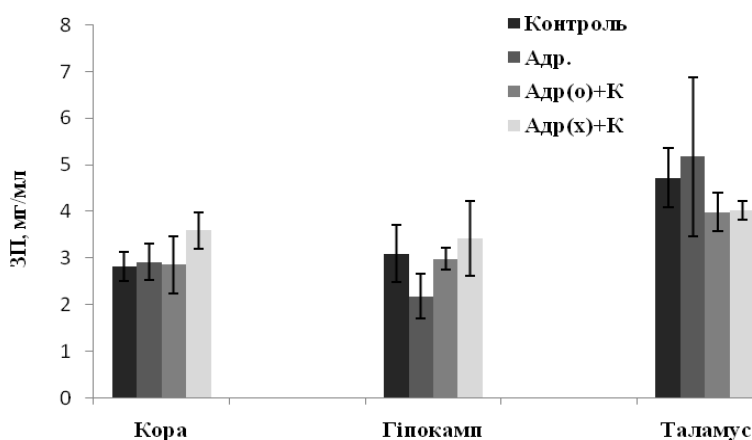


Рис. 1. Рівень загального протеїну (ЗП) у цитозольних фракціях, отриманих із різних відділів

головного мозку щурів: контроль – контрольні тварини, які отримували підшкірно фізіологічний розчин протягом 10 діб, Адр. – отримували підшкірно адреналін один раз на добу у дозі 0,45–0,60 мг протягом 10 діб; Адр(о)+К – отримували підшкірно адреналін та в останні дні ще і Корвітин, із додаванням ударної дози адреналіну на останньому дні експерименту; Адр(х)+К – отримували підшкірно адреналін та в останні дні ще і Корвітин; n = 6

Дослідження загального пулу мембранних протеїнів у мозку тварин визначило тенденцію для всіх відділів мозку. У гіпокампі контрольних тварин рівень протеїнів у мембранній фракції становив 2,3 мг/мл (рис. 2). За умов введення адреналіну один раз на добу у дозі 0,45–0,60 мг на тварину протягом 10 діб (група Адр (х)) рівень мембранних протеїнів достовірно не змінився. У разі додаткового збільшення дози адреналіну (гостре уведення) у дозі 0,9 мг на тварину перед декапітацією на тлі дії адреналіну протягом 10 діб та дії Корвітину (Адр

(О) + Кор) спостерігали вірогідне зменшення рівня мембранних білків у даній структурі мозку порівняно з контрольною групою. У разі адреналінового навантаження протягом 10 діб (без збільшення дози) за одночасного використання терапевтичного уведення Корвітину достовірних змін загального пулу мембранних білків у гіпокампі щурів не зареєстровано. Подібну тенденцію також помічено у корі великих півкуль та таламусі.

Щодо рівня S-100b протеїну, то у контрольній групі щурів у корі великих півкуль вміст даного протеїну

складав $0,13 \pm 0,010$ мкг/100 мг тканини, у гіпокампі – $0,10 \pm 0,006$ мкг/100 мг тканини, у таламусі – $0,11 \pm 0,010$ мкг/100 мг тканини (рис. 3).

У гіпокампі та таламусі за уведення адреналіну підшкірно в дозі 0,45–0,60 мг на тварину один раз за добу протягом 10 діб помічено тенденцію до зниження рівня S-100b, вміст даного протеїну в гіпокампі – на рівні $0,08 \pm 0,02$ мкг/100 мг тканини, у таламусі – $0,10 \pm 0,01$ мкг/100 мг тканини, але відмінності були не достовірними, оскільки вміст S-100b протеїну коливався

в межах нормальної варіації. У мозочку також зазначено тільки тенденцію до збільшення рівня S-100b протеїну за умов уведення адреналіну. Корвітин після 10-добового впливу адреналіну в указаній вище дозі також не викликав вірогідного зниження рівня S-100b у корі великих півкуль порівняно із групою тварин, яким вводили адреналін. У гіпокампі та таламусі досліджуваних груп тварин вірогідних змін концентрації S-100b також не спостерігали (відбувалися коливання в межах 0,10–0,15 мкг/100 мг тканини).

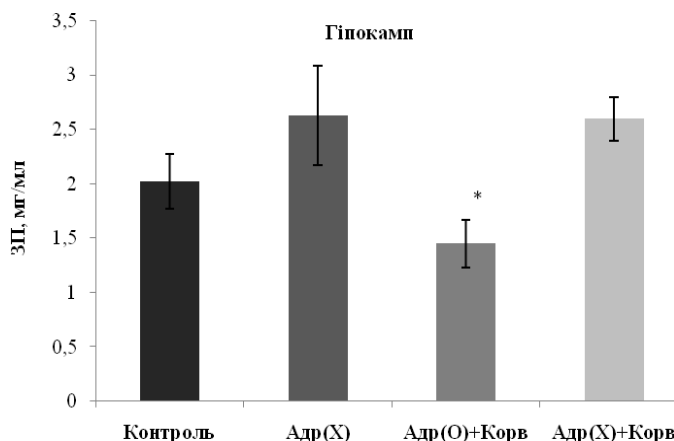


Рис. 2. Рівень загального протеїну (ЗП) у мембранних фракціях, отриманих із гіпокампа великих півкуль мозку щурів: назви груп тварин див. рис. 1; n = 6; * – P < 0,05 відносно контролю

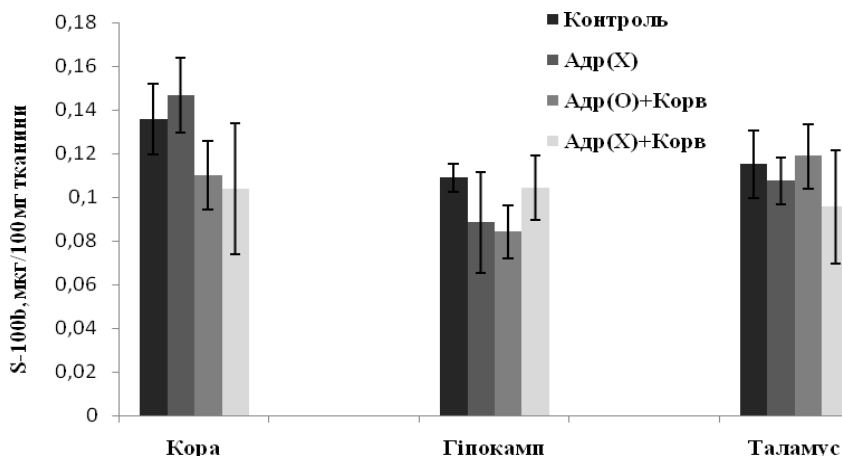


Рис. 3. Рівень S-100b протеїну в цитозольних фракціях, отриманих із різних відділів головного мозку щурів: назви груп тварин див. рис. 1; n = 6

Згідно з отриманими результатами дослідження мозку щурів показано, що для контрольних тварин рівень нейрональної молекули клітинної адгезії в мембранній фракції гіпокампа склав 62 мкг/100 мг тканини (рис. 4). За впливу адреналіну один раз на добу у дозі 0,45–0,60 мг на тварину протягом 10 діб (група Адр (x)) рівень НМКА недостовірно зменшувався до 57 мкг/100 мг тканини. У випадку додаткового збільшення дози адреналіну (гостре уведення) у дозі 0,90 мг на тварину перед декапітацією, але на тлі дії Корвітину (Адр(O)+Корв) достовірних змін рівня мембранної форми нейрональної молекули клітинної адгезії в даній структурі мозку не спостерігали порівняно з контрольною групою. У разі адреналінового навантаження протягом 10 діб за одночасного терапевтичного уведення Корвітину рівень

мембранної нейрональної молекули клітинної адгезії в гіпокампі щурів був підвищений порівняно з контрольною групою тварин ($77,7 \pm 1,5$ мкг/100 мг тканини). Подібну тенденцію також спостерігали для кори великих півкуль і таламуса.

Отримані дані вказують, що за уведення адреналіну підшкірно в дозі 0,45–0,60 мг на тварину один раз на добу протягом 10 діб рівень загального пулу протеїну цитозольної та мембранної фракції із досліджуваних відділів головного мозку щурів суттєво не змінюється. У разі додаткового збільшення дози адреналіну до 0,9 мг на тварину перед декапітацією на тлі дії Корвітину спостерігається значне зменшення рівня мембранних білків у всіх досліджуваних відділах мозку порівняно з контрольною групою. Рівень S-100b протеїну достовірно

не змінюється у різних відділах головного мозку тварин при уведенні адреналіну у вищезазначеній дозі, що може бути пояснено типом ін'єкції та коротким періодом дії

адреналіну. Рівень НМКА недостовірно зменшується у мозку щурів, але таке зниження не критичне для виконання функцій у досліджуваних відділах мозку.

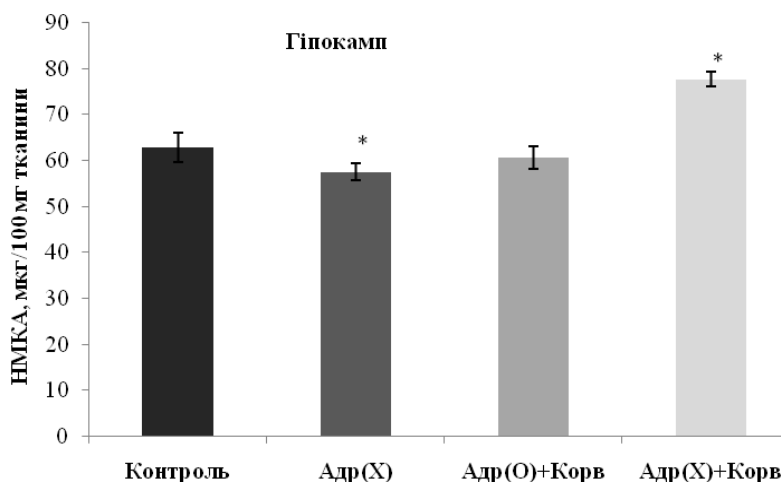


Рис. 4. Рівень нейрональної молекули клітинної адгезії (НМКА) у мембранній фракції з гіпокампа мозку щурів: назви груп тварин див. рис. 1; n = 6; * – P < 0,05 відносно контролю

Нині проведено багато досліджень щодо S-100b як маркера ішемічного пошкодження мозку, що має прогностичне значення. Тому велика кількість публікацій присвячена оцінюванню кореляції рівнів S-100b із клініко-неврологічним обстеженням і оцінюванням обсягу інфаркту. Рівень S-100b у лікворі підвищується за умов судинних мозкових пошкоджень (Lamers et al., 1995) і корелює із розміром інфаркту та клінічним результатом (Wunderlich et al., 1999). Збільшення концентрацій S-100b після гострого ішемічного інсульту досягає максимуму через 2–3 доби (Elting et al., 2000). За даними досліджень Bottiger et al. (2001) після гіпоксичного ушкодження мозку у результаті зупинки серця концентрація S-100b досягає піку в інтервалі 2–24 години. При указаних хворобах відбувається зміна рівня S-100b у рази. Але отримані нами дані вказують на те, що короткотривалий вплив адреналіну не індукує суттєвої зміни метаболізму вказаного протеїну в мозку щурів, хоча за даними електрокардіограм у дослідних тварин були зареєстровані ознаки розвитку ішемії серця за умов використаного протоколу впливу адреналіну.

Попередні дослідження (Tur et al., 2013) в експериментальній моделі ішемічної кардіопатії показали, що тривала ішемія провокує гіперекспресію ізоформи білка НМКА-140. Припускається, що даний протеїн може виступати індуктором адгезивно-опосередкованого клітинного сигналу на певні гормональні стимули, але тільки за тривалого підвищення концентрації адреналіну.

Висновки

За умов короткотривалого впливу адреналіну (підшкірної ін'єкції) 0,45–0,60 мг на тварину один раз на добу протягом 10 діб не відбувається суттєвої зміни розподілу кальцій-зв'язувального протеїну S-100b у мозку щурів, але індукується незначне зменшення концентрації нейрональної молекули клітинної адгезії у різних відділах головного мозку щурів. Застосування антиок-

сидантного препарату Корвітину запобігає катаболізму вказаних протеїнів за хронічної дії адреналіну. Характер уведення адреналіну (підшкірно) та тривалість напівжиття даного гормону не дають підґрунтя для суттєвого впливу на рівень дослідних протеїнів у мозку щурів.

Бібліографічні посилання

- Beharier, O., 2012. S100B – a potential biomarker for early detection of neonatal brain damage following asphyxia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 25(9), 1523–1528.
- Bianchi, R., Adami, C., Giambanco, I., Donato, R., 2007. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression. *J. Leukoc. Biol.* 81(1), 108–118.
- Bradford, M., 1985. Rapid and sensitive methods for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72, 248–254.
- Bottiger, B.W., Mobes, S., Glatzer, R., Bauer, H., Gries, A., Brtsch, P., Motsch, J., Martin, E., 2001. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 103, 2694–2698.
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., Tubaro, C., Giambanco, I., 2009. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim. Biophys. Acta* 1793(6), 1008–1022.
- Edelman, J.M., 2004. Expression of cell adhesion molecules during embryogenesis and regeneration. *Exp. Cell Res.* 161(1), 1–16.
- Elting, J.W., De Jager, A.E.J., Teelken, A.W., Schaaf, M.J., Maurits, N.M., van der Naalt, J., Sibinga, C.T., Sulter, G.A., De Keyser, J., 2000. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J. Neurol. Sci.* 181, 104–110.
- Fomenko, O.Z., Ushakova, G.O., Piyerzhynovsky, S.G., 2011. Proteins of astroglia in the rat brain under experimental chronic hepatitis condition and 2-oxoglutarate effect. *Ukr. Biochem. J.* 83(1), 69–75.
- Hu, J., 1997. S100 beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J. Neurochem.* 69, 2294–2301.

- Kochanek, P.M., Berger, R.P., Bayir, H., Wagner, A.K., Jenkins, L.W., Clark, R.S., 2008. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: Diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr. Opin. Crit. Care* 14(2), 135–141.
- Krawczyk, A., Jaworska-Adamu, J., 2010. Synantocytes: The fifth type of glia? In comparison with astrocytes. *Folia Histochem. Cyto.* 48(2), 173–177.
- Lam, A.G., 2001. Mechanism of glial activation by S100B: Involvement of the transcription factor NFκB. *Neurobiol. Aging* 22, 765–772.
- Lamers, K.J., Van Engelen, B.G., Gabreels, F.J., Hommes, O.R., Borm, G.F., Wevers, R.A., 1995. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 92, 247–251.
- Li, Y., 2000. S100β induction of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J. Neurochem.* 74, 143–150.
- Liu, L., 2005. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J. Neurochem.* 92, 546–553.
- Sheng, L., Leshchyns'ka, I., Sytnyk, V., 2015. Neural cell adhesion molecule 2 promotes the formation of filopodia and neurite branching by inducing submembrane increases in Ca²⁺ levels. *J. Neurosci.* 35(4), 1739–1752.
- Sorci, G., Bianchi, R., Riuzzi, F., Tubaro, C., Arcuri, C., Giambanco, I., Donato, R., 2010. S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* ID 656481, 1–13.
- Sytnyk, V.N., Dityatev, A.E., Korogod, S.M., 2001. Distribution of cell adhesion molecules on the surface of branching neurites: Model-inherited effects of branch diameter and mode of transport. *Neurophysiology* 33(1), 15–19.
- Wunderlich, M.T., Ebert, A.D., Kratz, T., Goertler, M., Jost, S., Herrmann, M., 1999. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 30, 1190–1195.

Надійшла до редколегії 20.09.2015